

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS

JORGE AUGUSTO SALGADO SALHANI

Quimiotaxia: Uma Abordagem Via Rede de Mapas Acoplados

Orientador: José Fernando Fontanari

São Carlos  
2018



JORGE AUGUSTO SALGADO SALHANI

Quimiotaxia: Uma Abordagem Via Rede de Mapas Acoplados

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Bacharel em Física Biomolecular.

São Carlos

2018



## RESUMO

A quimiotaxia consiste no comportamento complexo relacionado à movimentação não errante tanto de organismos unicelulares simples quanto de células de organismos multicelulares. Tal movimento guia-se em resposta a um gradiente químico emergente no sistema analisado devido à presença de substâncias químicas no mesmo ambiente que os organismos em estudo. Neste trabalho, o fenômeno da quimiotaxia foi explorado através do modelo matemático de redes de mapas acoplados na simulação de movimento de populações bacterianas. Mostra-se que o fenômeno característico da quimiotaxia bacteriana, a saber, a formação de bandas de alta concentração de bactérias que se movem na direção de maior concentração de substrato, pode ser descrito adequadamente por essa formulação onde tempo e espaço são discretizados, mas as densidades populacionais são tratadas como variáveis contínuas. O modelo prevê que a velocidade de banda depende apenas do parâmetro que determina a mobilidade das bactérias.

Palavras-chave: Quimiotaxia. Rede de mapas acoplados. Simulação computacional biológica.



# Conteúdo

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Metodologia</b>	<b>9</b>
2.1	Dispersão de substratos . . . . .	9
2.1.1	Limite contínuo . . . . .	9
2.2	Movimento quimiotático bacteriano . . . . .	10
2.2.1	Modelo 1 . . . . .	10
2.2.2	Modelo 1 - Limite contínuo . . . . .	10
2.2.3	Modelo 2 . . . . .	11
2.2.4	Modelo 2 - Limite contínuo . . . . .	12
2.3	Interação entre agentes biológico e químico . . . . .	12
<b>3</b>	<b>Resultados</b>	<b>13</b>
3.1	Simulação de dispersão de substrato . . . . .	13
3.2	Simulação de quimiotaxia bacteriana . . . . .	13
3.2.1	Simulação - Modelo 1 . . . . .	14
3.2.2	Simulação - Modelo 2 . . . . .	16
<b>4</b>	<b>Conclusão</b>	<b>19</b>





# 1 Introdução

A descrição de fenômenos observáveis por modelos teóricos tem variado em níveis crescentes de complexidade - de modelos de interações ecológicas de parasita hospedeiro [1] a teorias de sistemas, abrangendo os mais diversos ramos da ciência [2, 3], responsáveis por gerar resultados capazes de predizê-los de modo cada vez mais acurado. Fenômenos de comportamentos biológicos possuem particular complexidade, uma vez que sua dinâmica apresenta inumeráveis variáveis devido às interações indivíduo-indivíduo (simbióticas) e indivíduo-ambiente. [4]

Para organismos vivos, o modo como interagem entre si e com o ambiente ao seu redor é analisado através de chamadas relações ecológicas, cuja sobrevivência específica é preferencial. Assim, estratégias diversas de sobrevivência [5, 6] são utilizadas por todo organismo, independentemente de seu grau de complexidade. Para um dado indivíduo, a simples tomada de decisão quanto à direção de seu próximo movimento eleva enormemente sua chance de sobrevivência em um ambiente com quantidade limitada de recursos e/ou na presença de um agente que com ele interage negativamente, por exemplo, dificultando seu desenvolvimento. [7] Para organismos cujo sistema nervoso central é ausente (seres vivos microscópicos como células e bactérias, por exemplo), a quimiotaxia se mostra um dos recorrentes mecanismos específicos de mobilidade. [8]

A quimiotaxia é um mecanismo específico de navegação reativa, isto é, consiste na movimentação dos organismos dependente de estímulos químicos presentes no meio onde estes se encontram. Como a sensação apreciada por seres unicelulares decorre da presença de receptores proteicos de membrana [9], sua movimentação possui viés apenas ao considerar a concentração química no espaço adjacente à sua posição.

De modo a estabelecer um modelo matemático que descreva com certa precisão tal movimento tendencioso, uma abordagem utilizando redes de mapas acoplados [4] (um dos ramos da análise complexa [10]) é proposta. Diferentemente dos moldes pioneiros baseados em fenômenos de difusão clássica [11], o modelo aqui apresentado é construído a partir da discretização das variáveis espacial e temporal através de equações de diferença ou recorrência apenas assumindo conservação das quantidades observáveis, o que permite maior facilidade nas manipulações algébricas assim como compreensão física mais imediata dos parâmetros e resultados do modelo.



## 2 Metodologia

Dispondo de um meio de cultura em um tubo fino de tamanho  $L$  sobre o eixo espacial  $x$  com abertura em  $x = 0$  e fundo em  $x = L$ , será analisada a dispersão de substrato e das bactérias [12]. O tubo é dividido em  $L$  compartimentos (ou posições) indexados em  $i = 1, \dots, L$ , sendo a concentração de substrato no compartimento  $i$  no instante  $t$  denotada por  $s_i^t \in \mathbb{R}$  e a concentração de bactérias por  $b_i^t \in \mathbb{R}$ . A seguir, descrevemos a difusão simples do substrato e então a das bactérias, com duas alternativas distintas de modelagem da quimiotaxia.

### 2.1 Dispersão de substratos

A dispersão dos substratos considerados (e.g. oxigênio, glicose, galactose) é descrita através da equação

$$s_i^{t+1} = s_i^t(1 - \epsilon_s) + \frac{\epsilon_s}{2} \sum_{r \in V_{(i)}} s_r^t, \quad (1)$$

onde é admitido que sua dispersão ocorra a uma taxa constante  $0 \leq \epsilon_s \leq 1$ . O termo a esquerda retrata a densidade de substrato no compartimento  $x = i$  após o intervalo de tempo  $\tau = \Delta t = 1$  e, a direita, o primeiro termo é traduzido na fração de substrato que permanece no compartimento  $i$  e o segundo, na fração acrescida ao compartimento  $i$  de acordo com a densidade de substrato presente na vizinhança  $V_{(i)}$  tal que  $V_{(i)} = \{i-1, i+1\}$ .

Para que não haja evasão de substratos através dos limites físicos do tubo, condições de barreiras reflexivas devem ser consideradas. Portanto

$$s_L^{t+1} = s_L^t \left(1 - \frac{\epsilon_s}{2}\right) + \frac{\epsilon_s}{2} s_{L-1}^t \quad e \quad s_1^{t+1} = s_1^t \left(1 - \frac{\epsilon_s}{2}\right) + \frac{\epsilon_s}{2} s_2^t \quad (2)$$

são formulações para as posições limite do sistema, com o fator  $\epsilon_s/2$  no primeiro termo a direita da igualdade, em contraste com a equação (1), indicando a perda de substrato para apenas um compartimento vizinho.

#### 2.1.1 Limite contínuo

Com o uso do método de Euler [13] no limite onde os passos espacial e temporal são pequenos comparados aos intervalos sobre os quais os dados são coletados, a dispersão de substratos pode ser descrita pela equação de difusão  $\partial s / \partial t = D \partial^2 s / \partial x^2$ , onde  $D$  é o coeficiente de difusão. A relação entre  $D$  e  $\epsilon_s$  será obtida mais adiante, quando a equação de mobilidade bacteriana for deduzida para o caso geral com dependência da posição. Dada condição inicial  $s(x, 0)$  e ausência de fluxo através das extremidades do tubo,  $\partial s / \partial x = 0$  para as posições extremas, a equação de difusão não exibe solução analítica simples, já que a solução de  $s(x, t)$  é dada por uma distribuição Gaussiana somente no caso de difusão livre.

Nas seções seguintes, os substratos serão denotados por  $o_i^t$  no caso do oxigênio e  $g_i^t$  no caso da glicose, com respectivas frações de dispersão designadas  $\epsilon_o$  e  $\epsilon_g$  e descritas através das formulações (1) e (2).

## 2.2 Movimento quimiotático bacteriano

Ao considerar que as bactérias exibam movimento tendencioso em direção à maior concentração de oxigênio [14], foram ponderados dois modelos de acordo com a capacidade das bactérias de obter informações sobre os compartimentos vizinhos: Modelo 1, supondo que a decisão de mover-se do compartimento  $i$  depende apenas das variáveis a ele associadas; e Modelo 2, admitindo que essa decisão dependa das variáveis do compartimento  $i$  e de seus vizinhos  $i - 1$  e  $i + 1$ . As consequências dessas escolhas são descritas a seguir.

### 2.2.1 Modelo 1

Para esta formulação a motilidade  $\mu$  é descrita em função da concentração de oxigênio  $o_i^t$  presente no compartimento  $i$ , isto é,  $\mu = \mu_i^t = \mu(o_i^t)$  tal que  $0 \leq \mu(o_i^t) \leq 1$ . Assim, após o tempo  $\tau = \Delta t = 1$ , a densidade de bactéria em  $i$  é dada por

$$b_i^{t+1} = b_i^t \left[ 1 - \mu_i^t \right] + \frac{1}{2} \mu_{i-1}^t b_{i-1}^t + \frac{1}{2} \mu_{i+1}^t b_{i+1}^t. \quad (3)$$

Similarmente à descrição da equação (1), o primeiro termo a direita desta igualdade refere-se à fração  $\mu_i^t$  que permanece no compartimento  $i$  e o segundo e terceiro, à fração a ela acrescida devido a presença de bactérias em sua vizinhança. Como é esperado que menores concentrações de oxigênio em uma dada posição - comparada a posições contíguas - implique em maior evasão de bactérias, uma possível função  $\mu$  é dada por

$$\mu_i^t = \mu_0 e^{-\alpha o_i^t}, \quad (4)$$

com  $0 \leq \mu_0 \leq 1$  e  $\alpha \geq 0$  parâmetros constantes. Para baixas concentrações de  $o_i^t$ , a motilidade aproxima-se da constante  $\mu_0$ . Já para maiores valores de  $o_i^t$ , a mobilidade das bactérias decresce, formando pontos de acúmulo. O uso da prescrição (4) para a quimiotaxia local inclui a atração efetiva da população bacteriana a compartimentos com concentrações muito altas de oxigênio [7], porém a condiciona a possuir maior mobilidade no caso em que o oxigênio está ausente.

Por analogia às condições de fronteira apresentadas na seção 2.1, para que a quantidade de bactérias presentes no tubo seja constante a equação (3) sujeita-se às condições

$$b_L^{t+1} = b_L^t \left( 1 - \frac{\mu_L^t}{2} \right) + \frac{\mu_{L-1}^t}{2} b_{L-1}^t \quad e \quad b_1^{t+1} = b_1^t \left( 1 - \frac{\mu_1^t}{2} \right) + \frac{\mu_2^t}{2} b_2^t, \quad (5)$$

que refletem o fato dos compartimentos extremos exibirem apenas um vizinho livre.

### 2.2.2 Modelo 1 - Limite contínuo

Ao tomarmos variações espacial  $\delta$  e temporal  $\tau$  suficientemente pequenas tais que a mudança de estado de uma grandeza física  $h$  seja dada por  $h_i^{t+1} \approx h(x, t + \tau)$  e  $h_{i\pm 1}^t \approx h(x \pm \delta, t)$ , o modelo contínuo associado à formulação discreta pode ser obtido utilizando as expansões em série de Taylor até a segunda ordem em  $\delta$  e até

a primeira ordem em  $\tau$  [15], resultando na equação diferencial parcial clássica da difusão

$$\frac{\partial b(x, t)}{\partial t} = d \frac{\partial}{\partial x} \left[ b(x, t) \frac{\partial \mu(x, t)}{\partial x} + \mu(x, t) \frac{\partial b(x, t)}{\partial x} \right], \quad (6)$$

que possui constante  $d \equiv \delta^2/2\tau$  para o limite  $(\tau, \delta)$  tendendo a  $(0, 0)$ . Ao considerar  $\mu(x, t) = \epsilon_s$  constante, esse resultado recupera a equação de difusão, com constante expressa por  $D = \epsilon_s/2$ , onde usamos  $\delta = \tau = 1$ , sendo claro que o limite contínuo corresponde a  $x \gg \delta$  e  $t \gg \tau$ . Por outro lado, como  $\mu(x, t) = \mu[o(x, t)]$ , é possível definir a função  $\chi(o) \equiv d\mu(o)/do = \mu'(o)$  que permite a escrita da equação (6) na forma

$$\frac{\partial b(x, t)}{\partial t} = d \frac{\partial}{\partial x} \left[ b(x, t) \chi(o) \frac{\partial o(x, t)}{\partial x} + \mu(x, t) \frac{\partial b(x, t)}{\partial x} \right], \quad (7)$$

compatível com a equação de Keller e Segel [11] com  $\chi(o) < 0$  coeficiente de quimiotaxia, válido para  $\mu_i^t$  dado pela equação (4), uma vez que sua derivada em termos da concentração de oxigênio é igual a  $-\mu_0 \alpha e^{-\alpha o(x, t)}$ .

Mais objetivamente, podemos analisar a equação (7) em termos do fluxo de bactérias, denotado por  $J$  e definido por

$$J = b(x, t) \left| \chi(o) \right| \frac{\partial o(x, t)}{\partial x} - \mu(x, t) \frac{\partial b(x, t)}{\partial x}, \quad (8)$$

de modo que a equação (7) reduz-se à equação de continuidade  $\partial b(x, t)/\partial t + d \partial J(x, t)/\partial x = 0$ .

A equação (8) mostra que o fluxo de bactérias dá-se na direção oposta ao aumento de concentração de bactérias (como usual) mas na direção do aumento da concentração de oxigênio. Desta forma, o Modelo 1 descreve uma quimiotaxia efetiva.

### 2.2.3 Modelo 2

Nesta segunda abordagem do problema tomamos a função de motilidade  $\mu = \mu_{i,r}^t$ , com os índices ordenados representando um sentido de migração bacteriana de  $i$  para  $r$ , com  $r \in V_{(i)}$ . Neste caso, a equação de movimento tomará uma forma distinta daquelas utilizadas anteriormente, ou seja,

$$b_i^{t+1} = b_i^t - (\mu_{i,i-1}^t + \mu_{i,i+1}^t) b_i^t + (b_{i-1}^t \mu_{i-1,i}^t + b_{i+1}^t \mu_{i+1,i}^t). \quad (9)$$

Seus termos podem ser entendidos como a migração, no referencial sobre a posição central  $i$ , da parcela  $\mu_{i,r}^t$  do centro para posições anterior e posterior (respectivamente referente aos termos multiplicados à  $b_i^t$ ) e a migração de seus vizinhos, em mesma ordem, ao centro (para o último termo da equação (9)), com função de motilidade escolhida para este modelo

$$\mu_{i,r}^t = \frac{\mu_q}{2} \left[ 1 + \left( \frac{\mu_q}{\mu_s} - 1 \right) e^{-\beta(o_r^t - o_i^t)} \right]^{-1}, \quad (10)$$

tal que  $0 \leq \mu_s \leq \mu_q \leq 1$  e  $\beta \geq 0$  representam parâmetros constantes. Caso a concentração de oxigênio  $o_r^t$  nos compartimentos vizinhos seja muito maior do que no compartimento central  $o_i^t$ , a mobilidade é máxima, isto é,  $\mu_{i,r}^t \approx \mu_q/2$ . Caso contrário, a mobilidade tende a zero. Por outro lado, se a concentração de oxigênio é igual em todos os compartimentos, a mobilidade apresenta valor basal dado por  $\mu_{i,r}^t \approx \mu_s/2$ . Logo, a prescrição (10) descreve o movimento de bactérias que recebem informações sobre compartimentos vizinhos.

Para este modelo, as condições de contorno seguem a forma

$$b_1^{t+1} = b_1^t (1 - \mu_{1,2}^t) + b_2^t \mu_{2,1}^t \quad e \quad b_L^t = b_L^t (1 - \mu_{L,L-1}^t) + b_{L-1}^t \mu_{L-1,L}^t. \quad (11)$$

### 2.2.4 Modelo 2 - Limite contínuo

Para o Modelo 2, como a fração internalizada à posição  $i$  devido ao número de bactérias em  $i - \delta$  não é necessariamente igual àquela que deixa  $i$  para  $i - \delta$ , ou seja,  $\mu_{i,i-\delta} \neq \mu_{i-\delta,i}$  tal como  $\mu_{i,i+\delta} \neq \mu_{i+\delta,i}$ , seu limite contínuo correspondente pode ser formalmente obtido através de probabilidade de transição condicional [16], com uso de  $p_i^t \equiv b_i^t/b_0$  (com  $\sum_i^L p_i^t = 1$ ), entendido como probabilidade de ocorrência do evento  $b_i^t$ , e da motilidade  $\mu_{i,j}$ , por exemplo, como probabilidade de movimento bacteriano no sentido  $i \rightarrow j$  dado que havia  $b_i^t$  bactérias no compartimento  $i$ . Este limite tem por formulação final a equação de Fokker-Planck [15, 16]

$$\frac{\partial p(x,t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} [A(x)p(x,t)] + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} [B(x)p(x,t)], \quad (12)$$

com termo de arrasto  $A(x)$  responsável por condicionar a população a um movimento direcionado. A difusão simples é retomada caso  $B(x)$  seja constante e  $A(x) = 0$ , permitindo o trânsito entre os Modelos 1 e 2.

## 2.3 Interação entre agentes biológico e químico

Para cada passo temporal um segundo conjunto de equações deve ser seguido. Supondo que o agente químico seja consumido pelas bactérias, a diminuição de sua concentração pode ser descrita pela equação

$$\bar{s}_i^t = s_i^t \exp(-\kappa_s b_i^t), \quad (13)$$

onde a variável  $\kappa_s \geq 0$  é a constante de consumo e  $\bar{s}_i^t$  é tal que  $\bar{s}_i^t \geq 0$ . Para uma mesma concentração de bactérias  $b_i^t$ , o aumento de  $\kappa_s$  implica numa diminuição exponencial da concentração de substrato.

Neste estudo será considerada uma população de bactérias em número constante igual a  $b_0$  por todo tempo e a variável  $s_i^t$  será referida como  $o_i^t$ , para a concentração de oxigênio, e  $g_i^t$  para a concentração de glicose, com  $\kappa_o$  e  $\kappa_g$  respectivos a cada um dos substratos mencionados.

Em resumo, a implementação numérica da rede de mapas acoplados é realizada primeiramente difundindo as bactérias e substratos para os compartimentos vizinhos e então modificando-se a concentração de substrato segundo a equação (13). Em seguida, repete-se o processo de difusão e o de reação, sempre nessa sequência. Cada vez que tais processos são executados, o tempo aumenta em uma unidade. A simulação é encerrada quando atinge-se o tempo de observação  $t$  previamente fixado.

### 3 Resultados

Os resultados obtidos e mostrados a seguir buscam elucidar o comportamento dispersivo dos substratos (neste caso, de glicose), com auxílio das equações apresentadas na seção 2.1, e a evolução da densidade bacteriana conforme os parâmetros das equações dispostas nas seções 2.2 e 2.3 são alterados para os modelos propostos.

#### 3.1 Simulação de dispersão de substrato

Utilizando as equações (1) e (2), com  $\epsilon_g = 0.1$ , a dispersão de glicose ao longo do tubo é apresentada na figura 1a. Com o passar do tempo a densidade avança para compartimentos mais afastados da origem sendo muito bem aproximada pela semi-gaussiana

$$g(x) = \frac{2}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp[-x^2/4Dt], \quad 0 \leq x \leq \infty, \quad (14)$$

onde os compartimentos são identificados pela variável  $x$ . Observe que o gráfico de  $t^{1/2}g(x)$  contra  $x^2/t$  é independente do tempo  $t$  e, pela figura 1b, para tempos longos a difusão pode ser descrita muito bem pela equação (14), pois, pela escala semi-logarítmica, o coeficiente angular  $\alpha = -4.905(1)$  da reta para a qual os resultados convergem revela a constante  $D = -1/4\alpha = 0.0510(1)$ , que coincide com  $D = \epsilon_g/2$ , como esperado.

Logo é possível afirmar que o modelo discreto possui boa convergência para a distribuição contínua gaussiana esperada para movimento dispersivo aleatório desde que o tempo de observação seja suficientemente longo, o qual depende da constante de difusão  $\epsilon_g$ .

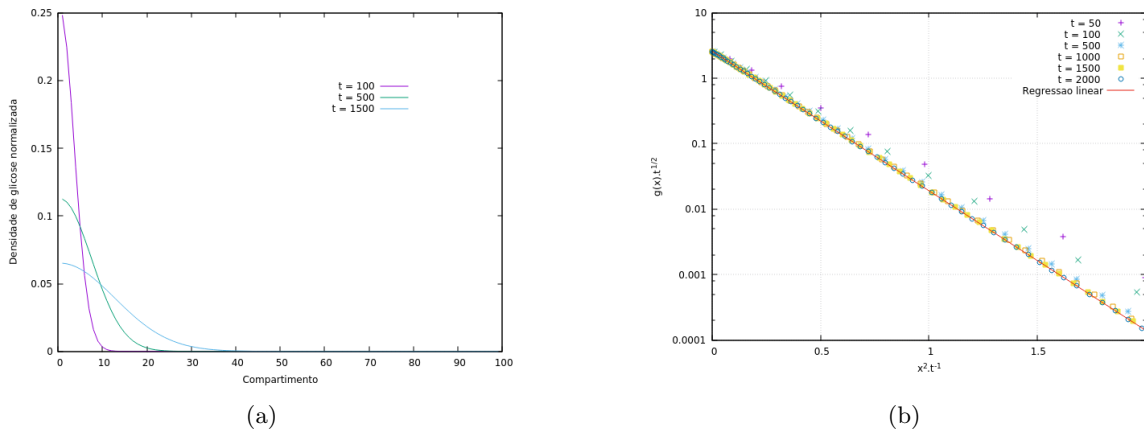


Figura 1: Difusão de glicose para condições onde  $L = 100$ ,  $\epsilon_g = 0.1$  com tempo variante. A densidade de glicose segue movimento difusivo simples (a) ao longo do tubo. Para a linearização de múltiplos tempos (b) os termos  $t^{-1}$  e  $t^{1/2}$  multiplicam, respectivamente, as quantidades dos eixos  $x$  e  $y$ , onde  $x$  representa o compartimento do tubo e  $g(x)$ , a densidade de glicose nele presente. Os dados convergem para a reta em traço vermelho conforme o tempo é prolongado, a qual representa a regressão linear dos dados para  $t = 2000$ .

#### 3.2 Simulação de quimiotaxia bacteriana

Para a dinâmica bacteriana, o estudo foi feito por meio de um inóculo de bactérias na extremidade  $i = 1$  do tubo de comprimento  $L = 100$ , com oxigênio e glicose homogeneamente distribuídos, através do Modelo

1 e do Modelo 2. Os resultados são apresentados em sequência.

### 3.2.1 Simulação - Modelo 1

Sendo a difusibilidade para a glicose  $\epsilon_g = 0.05$  e oxigênio  $\epsilon_o = 0.1$ , assim como as condições iniciais  $b_0 = 1000$  apenas para  $i = 1$  e  $g_0 = 2$  e  $o_0 = 1$  para todo  $i$ , respectivamente para a densidade de bactérias e concentrações de glicose e oxigênio, os parâmetros  $\mu_0$ ,  $\alpha$ ,  $\kappa_o$  e  $\kappa_g$  foram variados para que seus efeitos pudessem ser analisados.

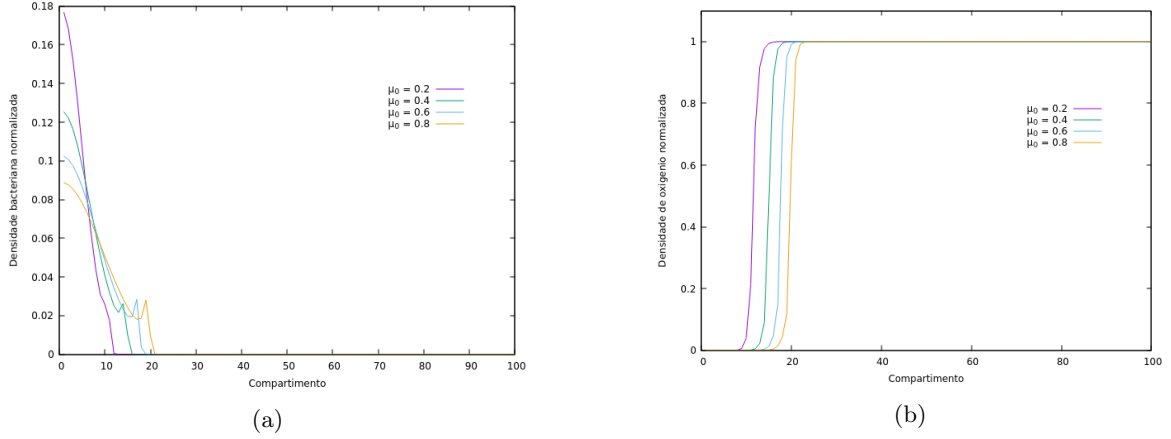


Figura 2: Distribuições da densidade bacteriana (a) e de oxigênio (b) descritas através do Modelo 1 com variações do parâmetro  $\mu_0$  mantendo-se  $\alpha = 10$ ,  $\kappa_o = 10$ ,  $\kappa_g = 0.2$  e  $t = 100$  inalterados. O máximo de densidade bacteriana tem deslocamento conjunto à região de maior gradiente de oxigênio.

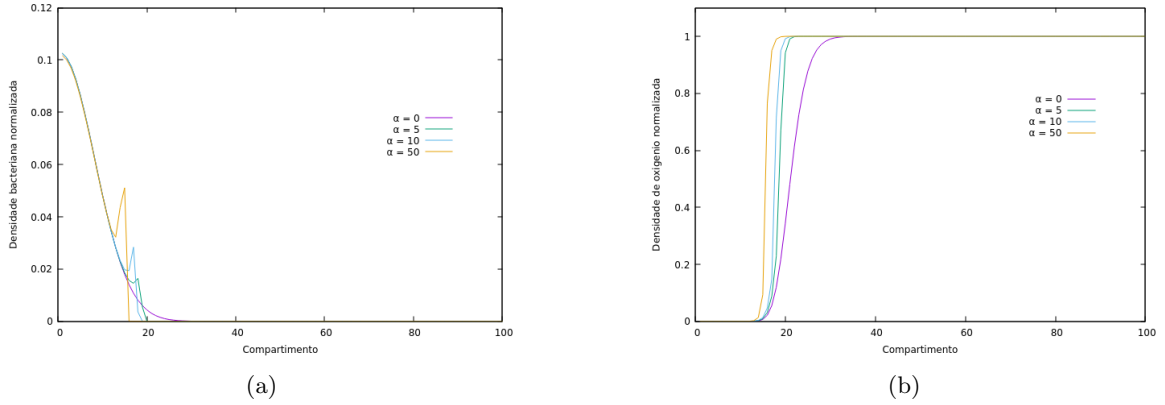


Figura 3: Distribuições da densidade bacteriana (a) e de oxigênio (b) conforme o Modelo 1, com variações de  $\alpha$  mantendo-se  $\mu_0 = 0.6$ ,  $\kappa_o = 10$ ,  $\kappa_g = 0.2$  e  $t = 100$ . O máximo da densidade bacteriana sob efeito quimiotático acompanha o gradiente de oxigênio, alterando-o (diferentemente do caso onde a variação ocorre em  $\mu_0$ ), dado que o acúmulo de bactérias é responsável por consumir parcelas cada vez maiores de substrato.

A mobilidade da população bacteriana é representada por  $\mu_0$  na ausência de estímulo quimiotático. A presença de oxigênio em dado compartimento reduz a fração de bactérias que dele se evade proporcionalmente a  $\alpha$ , havendo um acúmulo de bactérias na região de interface de baixa e alta concentração de oxigênio (figura 2a). Para um tempo fixo, o aumento de  $\mu_0$  implica em maior movimentação global da população bacteriana.



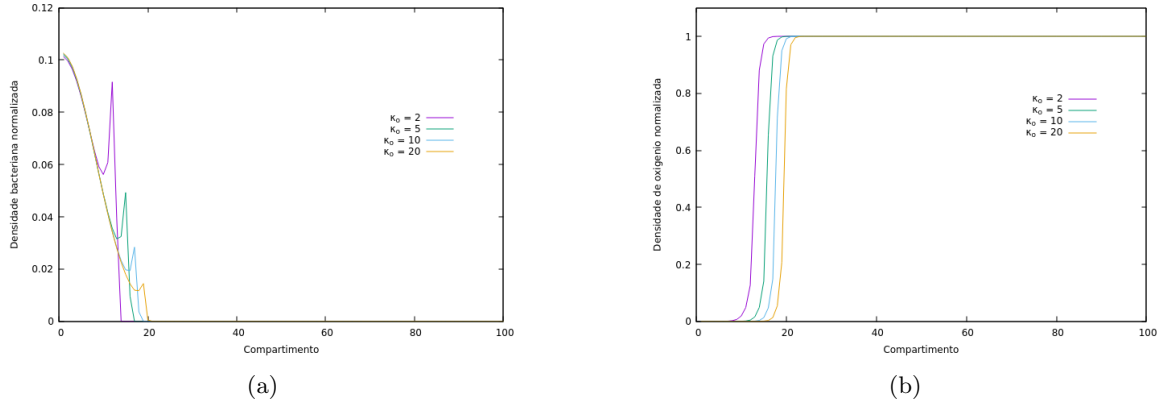


Figura 4: Distribuições da densidade bacteriana (a) e de oxigênio (b) conforme o Modelo 1 com variações de  $\kappa_o$  mantendo-se  $\alpha = 10$ ,  $\kappa_g = 0.2$ ,  $\mu_0 = 0.6$  e  $t = 100$ . A posição da banda de acúmulo acompanha o gradiente de oxigênio que é consumido proporcionalmente a  $\kappa_o$ .

O parâmetro  $\alpha$  está relacionado à sensibilidade da população ao agente quimiotático, ou seja, para valores grandes de  $\alpha$  baixos níveis de oxigênio já reduzem expressivamente a motilidade bacteriana, resultando em seu acúmulo em regiões mais próximas da origem, como visto na figura 3a. Como consequência, a alta concentração de bactérias na posição da banda formada tende a esgotar as reservas de oxigênio, com a formação de um gradiente de substrato elevado (caso  $\alpha = 50$  na figura 3b). Por outro lado, caso  $\alpha = 0$ , a população move-se sem estímulo quimiotático, resultando numa distribuição aproximadamente semi-Gaussiana.

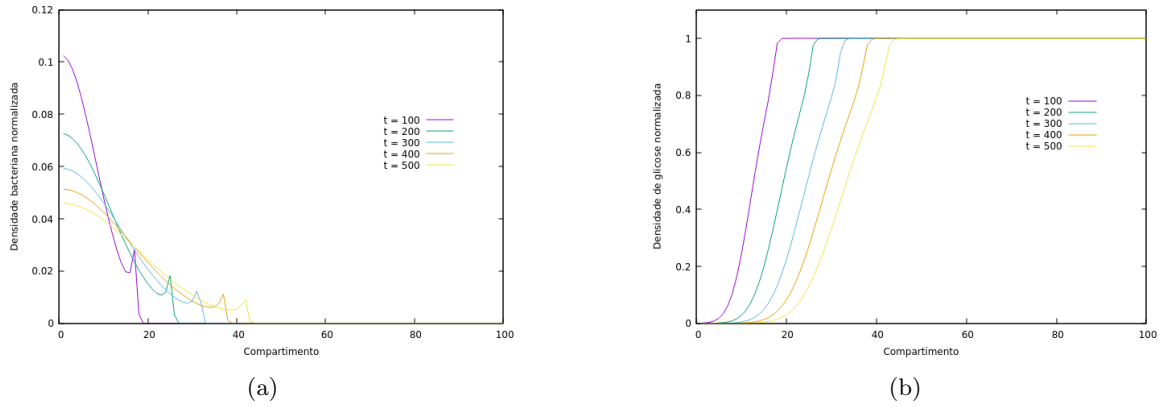


Figura 5: Evolução temporal das densidades bacteriana (a) e de glicose (b) utilizando-se o Modelo 1 com parâmetros fixados  $\mu_0 = 0.6$ ,  $\alpha = 10$ ,  $\kappa_g = 0.5$  e  $\kappa_o = 10$ . A glicose não apresenta efeito quimiotático sobre a população bacteriana, sendo consumido em taxa mais acelerada na presença da banda de acúmulo e quase totalmente pela grande população que guia-se apenas por movimento sem viés químico.

A taxa de consumo  $\kappa_o$ , quando reduzida próximo a zero, torna a motilidade constante dada por  $\mu \approx \mu_0 e^{-\alpha} < \mu_0$  (lembrando que  $\alpha_0 = 1$ ), o que faz a população bacteriana mover-se mais lentamente quanto maior o valor de  $\alpha$ . Com acréscimo de  $\kappa_o$ , o deslocamento da banda é maior em decorrência do menor número de bactérias nas extremidades de sua distribuição ser capaz de consumir elevada quantidade de oxigênio, o que desloca a interface de baixa e alta concentrações (figura 4b). Como o ponto de acúmulo acompanha este gradiente, o pico da banda formada sofre maior deslocamento para um mesmo intervalo de tempo.

A evolução temporal da distribuição de bactérias ao longo do tubo e a variação da concentração de um segundo substrato que não afeta sua quimiotaxia (caso da glicose em ambientes com excesso de oxigênio) são mostradas na figura 5 e conferem com os moldes estabelecidos nos modelos experimentais que este estudo se baseia. No entanto, a banda não apresenta velocidade superior àquela que seria atingida pela fração de bactérias na extremidade da cauda da distribuição bacteriana na ausência de quimiotaxia, uma vez que pressupõe pontos de acumulação de bactérias ao reduzir sua motilidade em pontos particulares, indicando a necessidade de formulação de um novo modelo capaz de reproduzir os experimentos de modo mais acurado.

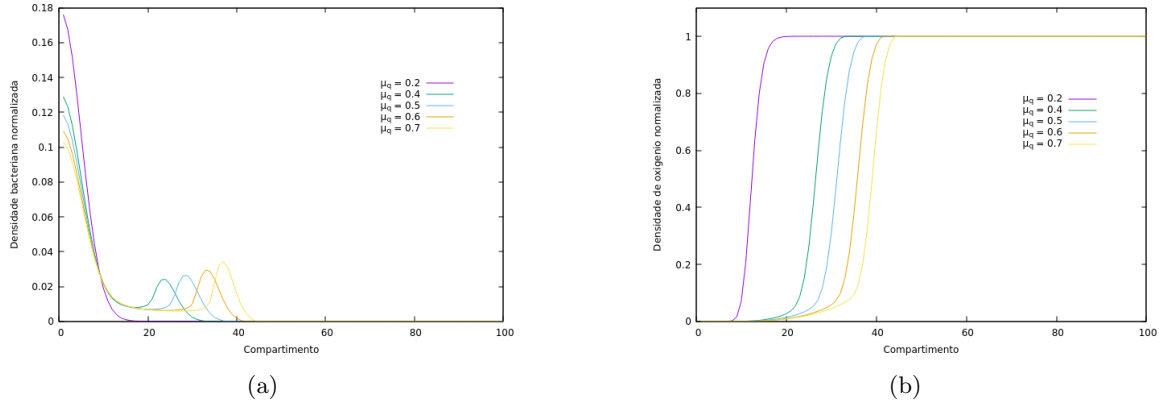


Figura 6: Distribuições de densidade bacteriana (a) e de oxigênio (b) de acordo com o Modelo 2 com variações de  $\mu_q$  mantendo  $t = 50$ ,  $\kappa_o = 0.01$ ,  $\mu_s = 0.2$ ,  $\epsilon_o = 0.1$ ,  $\beta = 200$ . Para  $\mu_q = \mu_s$  a distribuição toma a forma aproximada de uma semi-gaussiana, mas para  $\mu_q > \mu_s$  há formação de uma banda como em experimentos prévios [12, 14]. O consumo de oxigênio (b) acompanha a evolução espacial da banda viajante.

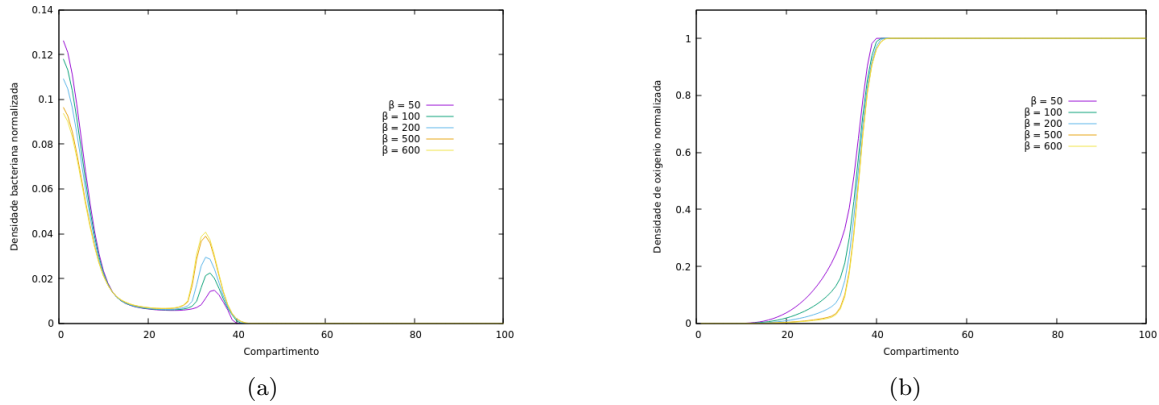


Figura 7: Distribuições de densidade bacteriana (a) e de oxigênio (b) obtidas pelo Modelo 2 com variações de  $\beta$  mantendo  $t = 50$ ,  $\kappa_o = 0.01$ ,  $\mu_s = 0.2$ ,  $\mu_q = 0.6$ ,  $\epsilon_o = 0.1$ . O aumento do parâmetro  $\beta$  implica em maior atratividade da população inicial de bactérias ao gradiente de oxigênio, formando bandas com maior densidade de bactérias e consequente redução das mesmas da origem. A densidade de oxigênio (b), por depender da concentração de bactérias por compartimento, apresenta gradiente cada vez mais elevado conforme  $\beta$  aumenta.

### 3.2.2 Simulação - Modelo 2

Dadas as condições de difusibilidade para a glicose  $\epsilon_g$  e oxigênio  $\epsilon_o$  assim como a quantidade inicial dos entes físicos presentes no sistema ( $b_0$ ,  $g_0$  e  $o_0$ , respectivamente para as concentrações bacteriana, de glicose

e de oxigênio) iguais àquelas descritas na seção 3.2.1, e tomando  $\mu_s = 0.2$ , restam os parâmetros  $\mu_q$  e  $\beta$  para análise, juntamente com a constante de consumo  $\kappa_o$ .

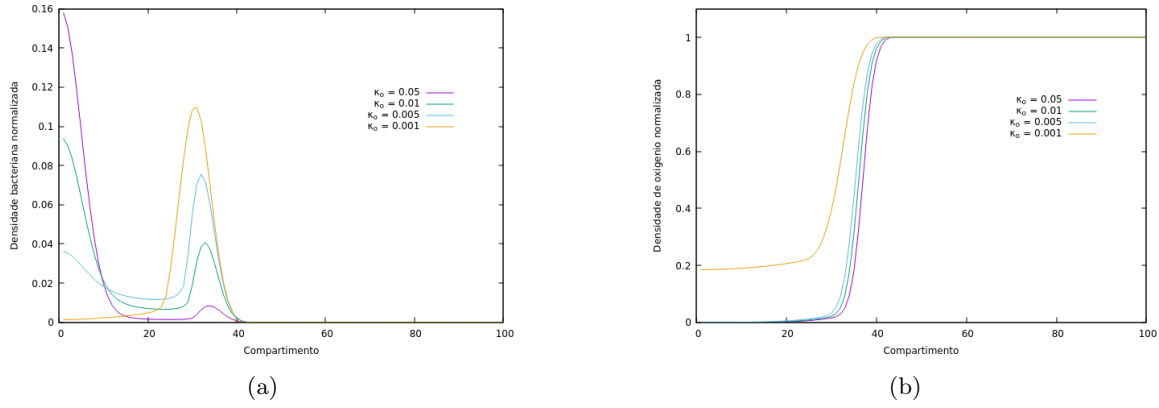


Figura 8: Distribuições de densidade bacteriana (a) e de oxigênio (b) conforme o Modelo 2 com variações de  $\kappa_o$  mantendo  $t = 50$ ,  $\mu_s = 0.2$ ,  $\mu_q = 0.6$ ,  $\epsilon_o = 0.1$ ,  $\beta = 600$ . Há acúmulo acentuado de bactérias nas bandas formadas para pequenos valores de  $\kappa_o$  devido à presença de oxigênio em posições por elas já percorridas.

O parâmetro  $\mu_q$  (figura 6a) relaciona-se à quimiotaxia bacteriana, com maior deslocamento da banda formada para maiores valores de  $\mu_q$  e com comportamento de difusão simples para  $\mu_q = 0.2 = \mu_s$ . A banda formada reduz quase totalmente a densidade de oxigênio nos compartimentos através dos quais ela passa. Já o parâmetro  $\beta$ , análogo a  $\alpha$  no Modelo 1, altera a sensibilidade das bactérias ao oxigênio através dos movimentos errático, com  $\mu \rightarrow \mu_s/2$  para  $\beta$  reduzido, ou altamente direcionado, com  $\mu \rightarrow \mu_q/2$  para  $\beta$  elevado. O número de bactérias na posição de maior gradiente de oxigênio aumenta com o valor de  $\beta$ , conforme a figura 7.

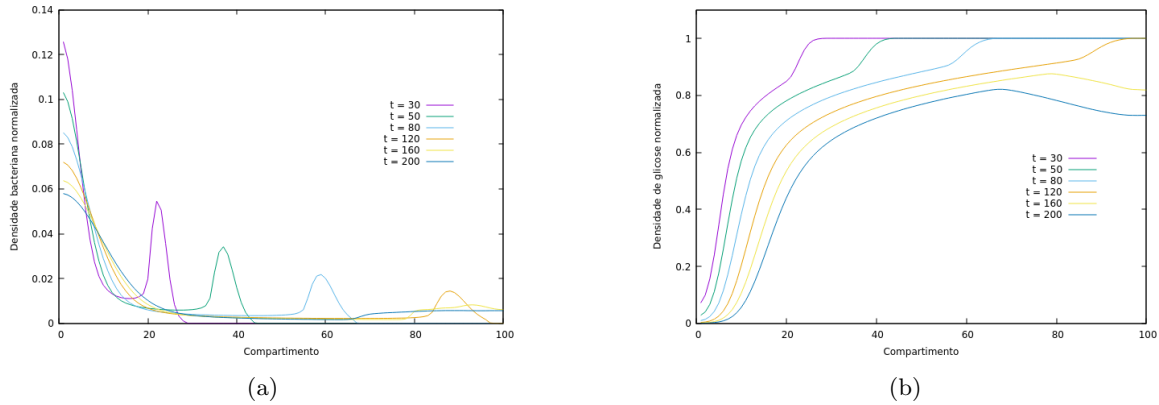


Figura 9: Evolução temporal das densidades bacteriana (a) e de glicose (b) através do Modelo 2 com parâmetros fixados  $\mu_q = 0.7$ ,  $\mu_s = 0.2$ ,  $\epsilon_o = 0.1$ ,  $\beta = 200$ ,  $\kappa_o = 0.01$  e  $\kappa_g = 0.001$ . Aqui a glicose não apresenta efeito quimiotático e o consumo é levemente acentuado nas posições das bandas formadas (b), com mudanças nas formas das curvas para tempos superiores a  $t = 120$  devido ao retorno da banda em direção à origem.

O aumento da constante de consumo  $\kappa_o$  reduz a concentração de oxigênio quando na presença de bactérias. Através da figura 8, para valores de  $\kappa_o$  próximos a zero, toda população bacteriana depositada na origem do tubo permanece na presença de um gradiente de oxigênio (conforme a figura 8b para  $\kappa_o = 0.001$ ) e sofre quimiotaxia, gerando um grande acúmulo em posições mais avançadas do tubo. Para maiores taxas de

consumo, por outro lado, baixas frações da população são capazes de esgotar os níveis de oxigênio, reduzindo o número de bactérias que encontram-se em regiões de elevado gradiente de concentração deste substrato, com formação de uma banda com baixa densidade bacteriana.

Com uso dos parâmetros qualitativamente mais representativos para a reprodução dos experimentos *in vitro*, a evolução temporal da população de bactérias é mostrada na figura 9 na presença de agente não quimiotático, com resultados que corroboram a eficácia do Modelo 2 na produção de banda viajante.

Em uma última análise a velocidade com que a banda se desloca no tubo pode ser analisada através das figuras 10 e 11. Tal velocidade é influenciada unicamente pelo parâmetro  $\mu_q$  e seu valor pode ser obtido através da média dos coeficientes angulares respectivos a cada reta traçadas em gráficos posição *vs.* tempo (figura 11b). Assim, é possível expressar a velocidade em termos de  $\mu_q$  pela relação  $v \approx \mu_q/1.846$ , com erro de 0.2% por medida, atribuindo ao Modelo 2 aspecto quantitativo bem definido.

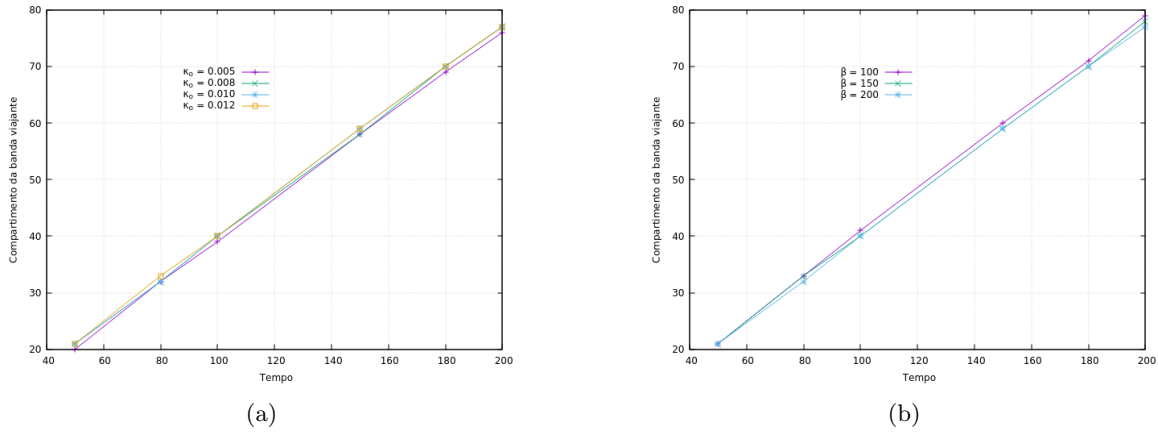


Figura 10: Evolução temporal da posição do pico da banda viajante para a variação de  $\kappa_o$  (a) e de  $\beta$  (b) com uso do Modelo 2 com parâmetros  $\mu_s = 0.2$ ,  $\mu_q = 0.7$  fixos. Em (a)  $\beta = 200$  e, em (b),  $\kappa_o = 0.1$ . A velocidade da banda é indiferente aos parâmetros aqui variantes.

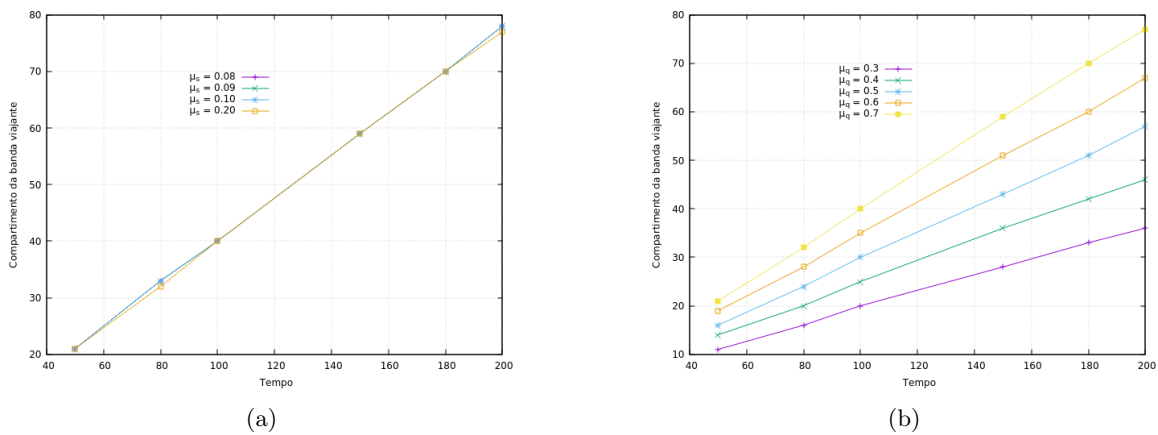


Figura 11: Evolução temporal da posição do pico da banda viajante para a variação de  $\mu_s$  (a) e de  $\mu_q$  (b) através do Modelo 2 com parâmetros  $\beta = 200$  e  $\kappa_o = 0.01$ . Tem-se (a)  $\mu_q = 0.7$  e (b)  $\mu_s = 0.2$ . A dependência linear da velocidade da banda em relação ao parâmetro  $\mu_s$  é evidente, sendo insensível à variação de  $\kappa_o$ .

## 4 Conclusão

Com o desenvolvimento deste trabalho e analisando os resultados aqui obtidos foi possível concluir que o modelo de rede de mapas acoplados possui grande potencial na análise de sistemas dinâmicos. Isto porque sua facilidade de implementação e de análise reduz a complexidade inerente a tais sistemas, com equações e parâmetros de significado físico direto.

O Modelo 1 apresentou enorme facilidade de formulação e interpretação tanto do modelo discreto e da escolha de uma função de mobilidade quanto do limite contínuo. No entanto, ao assumir que as bactérias carregam informação apenas referente à posição que ocupam, há possibilidade de as mesmas acumularem-se em dada posição (como apresentado) o que não condiz com os experimentos reais.

A proposta do Modelo 2, por outro lado, atribui às bactérias capacidade de obter informações de regiões além daquela sobre a qual se encontram, tornando-o mais complexo tanto na construção de uma função de mobilidade que se adéque a todas as condições do meio quanto no seu limite contínuo, que traz a tona conceitos de probabilidade mais elaborados. Ao reconhecer um gradiente de substrato, os microrganismos são capazes de apresentar aumento ou redução de velocidade de forma direcionada, que indica vantagem imediata quando comparado ao Modelo 1.

Com as análises aqui presentes, portanto, o Modelo 2 revelou ser mais adequado qualitativa e quantitativamente para a descrição de migração de bactérias frente a um agente químico favorável ao seu desenvolvimento, cuja velocidade pode ser medida experimentalmente e reproduzida com baixo erro percentual associado, o que o torna passível de ser utilizado em sistemas com um número maior de agentes biológicos e/ou agentes químicos e, assim, obter resultados cada vez mais acurados para a descrição da natureza.

## Referências

- 1 COMINS, H. N.; HASSEL, M. P.; MAY, R. M. The spatial dynamics of host-parasitoid systems. *Ecological Complexity*, v. 61, p. 735–748, 1992.
- 2 MOSSONG, J.; HENS, N.; JIT, M. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLOS Medicine*, n. 3, p. 381–390, 2008.
- 3 LOPEZ-RUIZ, R.; GONZALEZ-ESTEVEZ, J. An economic model of coupled exponential maps. *IEEE Workshop on Nonlinear Maps and Applications*, p. 13–14, 2007.
- 4 RODRIGUES, L. A. D.; VARRIALE, M. C.; GODOY, W. A. C. Spatiotemporal dynamics of an insect population in response to chemical substances. *Ecological Complexity*, n. 16, p. 51–58, 2012.
- 5 ROSZAK, D. B.; COLWELL, R. R. Survival strategies of bacteria in the natural environment. *American Society for Microbiology*, v. 51, n. 3, p. 365–379, 1987.
- 6 BLOM, C. W. P. M.; VOESENK, L. A. C. J. Flooding: the survival strategies of plants. *Trends in Ecology and Evolution*, v. 11, n. 7, p. 290–295, 1996.
- 7 WUNG-WAI, T.; ADLER, J. Negative chemotaxis in escherichia coli. *Journal of Bacteriology*, v. 118, n. 2, p. 560–576, 1973.
- 8 BERG, H. C.; BROWN, D. A. Chemotaxis in escherichia coli analysed by three-dimensional tracking. *Nature*, v. 239, p. 500–503, 1972.
- 9 BREN, A.; EISENBACH, M. How signals are heard during bacterial chemotaxis: Protein-protein interactions in sensory signal propagation. *Journal of Bacteriology*, v. 182, n. 24, p. 6865–6867, 2000.
- 10 MANSON, S. A. Simplifying complexity: a review of complexity theory. *Geoforum*, v. 32, p. 405–414, 2001.
- 11 KELLER, E. F.; SEGEL, L. A. Traveling bands of chemotactic bacteria: A theoretical analysis. *Journal of theoretical Biology*, v. 30, p. 235–248, 1971.
- 12 ADLER, J. Chemotaxis in bacteria. *Science*, v. 153, p. 708–7015, 1966.
- 13 DEUTSCH, A.; DORMANN, S. *Cellular Automaton Modeling in Biological Pattern Formation*. 2. ed. [S.l.]: Birkhäuser, 2017. 107–111 p.
- 14 ADLER, J.; DAHL, M. M. A method for measuring the motility of bacteria and for comparing random and non-random motility. *Journal of General Microbiology*, v. 46, p. 161–173, 1967.
- 15 CODLING, E. A.; PLANK, M. J.; BENHAMOU, S. Random walk models in biology. *Journal of the Royal Society Interface*, v. 5, p. 813–834, 2008.
- 16 GARCIA-PALACIOS, J. L. Introduction to the theory of stochastic processes and brownian motion problems. p. 30–39, 2007.