

Runion Equipe-projet Bang  
Septembre 2009

# Mouvements cellulaires et agrégation

## Simulations 2D à l'aide des Éléments finis mixtes.



**A. Marrocco**

INRIA-(Paris)-Rocquencourt.

# De nombreux modèles mathématiques

- Le modèle classique de Keller-Segel

**système de 2 EDP**

- Un modèle général extrait du livre de J.D. Murray

**système de 2 ou 3 EDP**

- Le modèle Mimura pour *Bacillus subtilis*

**système de 2 EDP + 1 EDO**

- Modèle de Perthame-Plapp-Seror (*Bacillus subtilis*)

**système of 3 EDP + 1 EDO**

- Cross-Diffusion (4 EDP), Modèle de Gray-Scott (plus “simple”, 2EDP+ 1 EDO)

## I. Le modèle classique de “Keller-Segel”

Les équations de base pour la densité de cellules (bactéries)  $\rho$  et pour la concentration d'attractant  $c$  sont

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D_b \nabla^2 \rho - \nabla \cdot (k \rho \nabla c) + a \rho \quad (1)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \nabla^2 c + \alpha \rho \quad (2)$$

où

$D_b$  est le coefficient de diffusion des cellules

$k$  est la sensibilité chémotactique (ou le coefficient)

$a$  est le taux de division cellulaire

$\alpha$  est le taux de production d'attractant

$D_c$  est la constante de diffusion chimique.

Valeurs typiques<sup>1</sup>:

$$\begin{aligned} D_b &= 7 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}, & D_c &= 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}, \\ k &= 10^{-16} \text{ cm}^5/\text{s}, & \alpha &= 10^3 \text{ /s/bacteria.} \end{aligned}$$

<sup>1</sup>MD Betterton & MP Brenner: Collapsing bacterial cylinders, Phys.Rev E,64 (2001)

Hypothèses:

- diffusion des cellules (bactéries) plus lente que la diffusion des attractants (  $\Rightarrow \frac{\partial c}{\partial t} \equiv 0$  )
- Division cellulaire plus lente que la mise en place de la dynamique (  $\Rightarrow a \equiv 0$  )

Un premier modèle “*simplifié*” pour étude théorique et simulations numériques

$$- \operatorname{div}(D_c \operatorname{grad} c) - F_\alpha(\rho) = 0 \quad (3)$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} - \operatorname{div}(D_b \operatorname{grad} \rho - k\rho \operatorname{grad} c) = 0. \quad (4)$$

où  $F_\alpha(\rho)$  modélise la production d'attractant et peut être pris

- proportionnel à la densité de cellules (non borné)  $\longrightarrow F_\alpha(\rho) = \alpha\rho$
- ou limité quand la densité de cellules devient trop forte  $\longrightarrow F_\alpha(\rho) = \alpha\rho e^{-\rho/\rho^*}$

Le modèle est semblable au modèle de *DERIVE-DIFFUSION TRANSITOIRE* pour les électrons dans les dispositifs semi-conducteurs, au signe près pour la production d'attractant.

Transformation du modèle de façon à exhiber une variable  $\varphi_n$  semblable au quasi-niveau de Fermi dans les semi-conducteurs.

1) On considère la fonction  $\psi$  définie par

$$\psi(c) = kc = \int_0^c k ds \quad (5)$$

2) et on définit la densité cellulaire comme une fonction de  $c$  et  $\varphi_n$

$$\rho = \rho(c, \varphi_n) = \rho_o e^{\frac{\psi(c) + \varphi_n}{D_b}} \quad (6)$$

Le système d' équations (avec les inconnues  $c, \varphi_n$ ) est maintenant

$$- \operatorname{div}(D_c \operatorname{grad} c) - F_\alpha(\rho(c, \varphi_n)) = 0 \quad (7)$$

$$\frac{\partial \rho(c, \varphi_n)}{\partial t} - \operatorname{div}(\rho(c, \varphi_n) \operatorname{grad} \varphi_n) = 0 \quad (8)$$

## Indications sur la mise en œuvre numérique

- Le système (7,8) est complété par des conditions aux limites sur  $c$  et  $\varphi_n$  et une condition initiale pour  $\rho$ ,  
et a été utilisé sous sa forme **variationnelle Mixte-Duale** (après introduction des variables flux) pour une approximation avec l'élément fini de Raviart-Thomas ( $RT_0$ )<sup>2 3</sup>  
-(semiconductor context)-
- Le schéma de discrétisation en temps est le schéma totalement implicite (Backward Euler) conduisant à une séquence de problèmes QUASI-STATIQUES (index n)
- Chaque pb STATIQUE (n) -qui est un problème de point-selle (Elem.Finis Mixtes)- est résolu par des techniques de Lagrangien-augmenté<sup>4</sup> (schéma qui peut être vu comme un transitoire artificiel avec des pas de temps locaux) conduisant à une séquence de problèmes NON LINEAIRES (index k)
- Chaque pb NON LINEAIRE (k) est résolu par Newton-Raphson, ce qui donne une séquence de pb LINEAIRES (index l)
- Chaque pb LINEAIRE (l) est résolu via un module (RESO, MUMPS ou PARDISO (de la bibliothèque MKL de INTEL) )
- Cette démarche a été utilisée pour la quasi-totalité des modèles mentionnés au début.

<sup>2</sup>F.Hecht,A.Marrocco COMPEL dec 94, A.El Boukili, A.Marrocco Research report Inria 2456, 1995

<sup>3</sup>Ph. Montarnal PhD, Paris VI, 1997

<sup>4</sup>R.Glowinski & P.LeTallec : Augmented Lagrangian and Operator-Splitting Methods in Nonlinear Mechanics, SIAM 1989

# EXPERIENCES NUMERIQUES

Evolution de la densité de bactéries dans ,  $\Omega = \text{rectangle}$

Simulation sur 1/4 du domaine pour raisons de symétrie

Conditions initiales  $c(x, 0) = \varphi_n(x, 0) \equiv 0 \implies \rho(x, 0) = \rho_0$

La conservation des bactéries est assurée en prenant  $\frac{\partial \varphi_n}{\partial n} = 0$  sur  $\Gamma$

Pour la concentration des attractants on prend:

$$c = 0 \text{ sur } \Gamma \quad \text{et}$$

$$\frac{\partial c}{\partial n} = 0 \quad \text{sur les bords de symétrie}$$

A) Sans limitation de la production d'attractants

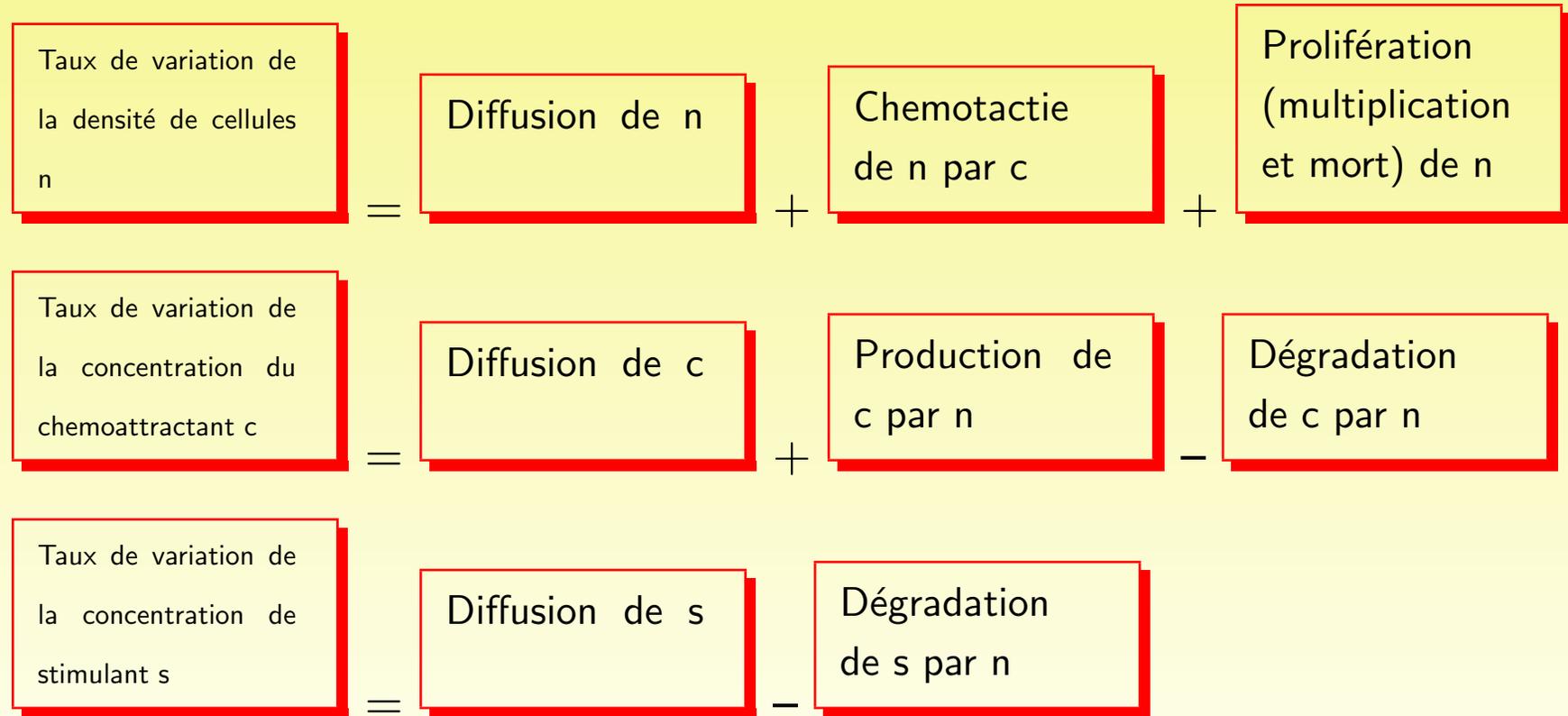
B) Avec limitation de cette production ( $\rho^* = 500.\rho_0$ )

Resultat: [http://www-roc.inria.fr/bang/Chemotaxis/EX\\_KS/index.html](http://www-roc.inria.fr/bang/Chemotaxis/EX_KS/index.html)

## II. Modèle tiré de J.D. Murray<sup>5</sup>

Les équations de conservation sont déduites de processus biologiques

Modèle (“Général”) où les inconnues sont la densité de bactéries (ou de cellules)  $n(x, t)$ , la concentration d’attractant  $c(x, t)$ , et la concentration de stimulant (ou nutriment)  $s(x, t)$ .



<sup>5</sup>J.D. Murray : Mathematical Biology I and II Springer 2003

## Modèle de Murray

Exemples d'expressions pour les différentes quantités

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \operatorname{div}(D_n \operatorname{grad} n) - \operatorname{div}\left(\frac{k_1 n}{(k_2 + c)^2} \operatorname{grad} c\right) + k_3 n \left(\frac{k_4 s^2}{k_9 + s^2} - n\right)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \operatorname{div}(D_c \operatorname{grad} c) + k_5 s \frac{n^2}{k_6 + n^2} - k_7 n \cdot c$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} = \operatorname{div}(D_s \operatorname{grad} s) - k_8 n \frac{s^2}{k_9 + s^2}$$

Certains des paramètres  $k_i$  doivent être ajustés.

Il faut ajouter des conditions initiales et des conditions aux limites (en général des conditions de flux nul) pour les inconnues  $n$ ,  $c$  et  $s$ . D'autres expressions peuvent être utilisées et selon les situations certains termes peuvent être présent ou non.

On peut retrouver le précédent modèle (Keller-Segel) comme cas particulier.

Selon le contexte expérimental, on peut négliger certains termes dans le modèle et même une équation entière selon que l'on considère un milieu liquide ou un milieu semi-solide. On peut aussi ajouter un terme par exemple à l'équation des stimulants si une source est présente.

On va considérer une première expérience dans laquelle on injecte une forte densité de bactéries au centre du domaine de simulation (concentration localisée). La consommation de nutriments est négligée, si bien que le modèle ne comporte que **2 équations**. Le terme de prolifération est présent et il n'y a donc plus conservation.

Différentes simulations ont été faites sur  $1/8$  du domaine  $\Omega$  et selon la valeur de la sensibilité chimotactique, différents motifs peuvent être obtenus.

Un motif en **bandes**, un motifs en “**spots**” ou **pas de motif** du tout.

- Result: <http://www-roc.inria.fr/bang/Chemotaxis/EXB/index.html>

## Autre expérience

- 1: Les **3 équations** sont actives

- Comme dans le modèle de Keller-Segel on suppose que la diffusion du chemoattractant est très rapide ( $\frac{\partial c}{\partial t} \equiv 0$ ) et que  $c = 0$  on  $\partial\Omega$

- Conservation de la quantité de bactéries (**Terme de prolifération**  $\equiv 0$ )

- Etat initial:  $n_0 \sim C^{te} + 3$  petites régions où  $n_0$  a une plus forte densité

$$c_0 \equiv 0, \quad S_0 = C^{te} \neq 0$$

A l'état stationnaire on doit obtenir  $n = C^{te}, c = 0, s = 0$

- 2: Dans une seconde expérience (mêmes données), on **ajoute un terme source** dans la 3<sup>e</sup> équation (nutriment) tendant à ramener le nutriment à la distribution initiale (du type  $(s - s_0)/\tau$ )

L'évolution peut se poursuivre indéfiniment

- Résultat: <http://www-roc.inria.fr/bang/Chemotaxis/EXC/index.html>

### III. Modèle de Mimura pour “*Bacillus subtilis*”<sup>6</sup>

Les bactéries de type “*Bacillus subtilis*” peuvent produire des motifs variés. Sous certaines conditions on observe une croissance “dendritique” avec une structure “branche”.

Le système suivant (Mimura) (2 EDP + 1 EDO) est capable de reproduire certains des motifs.

$$\frac{\partial n}{\partial t} - \operatorname{div}(D_n \operatorname{grad} n) - n \left( c - a(n, c) \right) = 0 \quad (9)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} - \operatorname{div}(D_c \operatorname{grad} c) + nc = 0 \quad (10)$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} - n \cdot a(n, c) = 0 \quad (11)$$

Où  $n$  est la densité des **bactéries actives**,  $s$ , la densité des **bactéries inactives** (ou spores) et  $c$  est la concentration de **nutriment**.

<sup>6</sup>M.Mimura, H.Sakaguchi, M.Matsushita: Reaction-diffusion modelling of bacterial colony patterns, PHYSICA A 282 (2000)

On peut remarquer qu'il n'y a pas de terme de drift (chemotactie) dans ce modèle; on a cependant conservé la transformation sur la densité de bactéries (actives) pour la simulation numérique, i.e.

$$n = n(\varphi_n) = n_o^* e^{\frac{\varphi_n}{D_n}}$$

Différents motifs peuvent être obtenus en agissant sur 2 paramètres

- le **coefficient de diffusion** des bactéries actives  $D_n$
- la **concentration initiale** de nutriments  $c_o$ .

$a(n, c)$  (dans le "terme de prolifération") est une fonction décroissante en  $n$  et  $c$  et choisie ainsi pour les expériences

$$a(n, c) = \frac{1}{\left(1 + \frac{n}{a_1}\right)\left(1 + \frac{c}{a_2}\right)} \quad (12)$$

avec  $a_1 = \frac{1}{2400}$  et  $a_2 = \frac{1}{120}$

Les motifs sont générés par la totalité des bactéries, i.e. par  $\mathbf{b} = \mathbf{n} + \mathbf{s}$

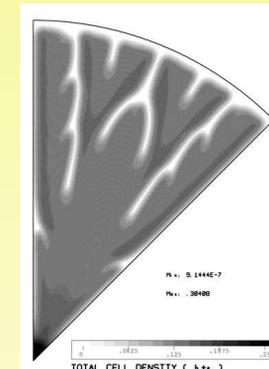
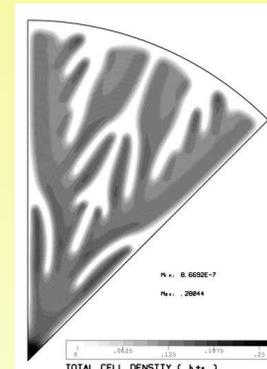
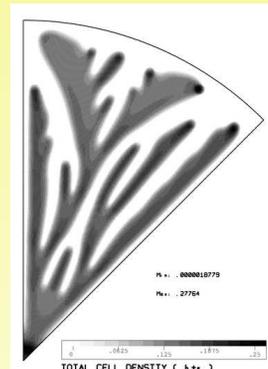
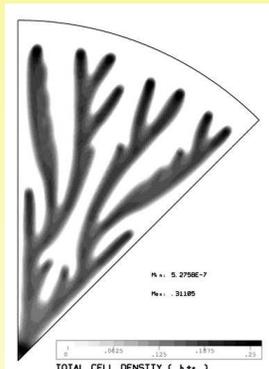
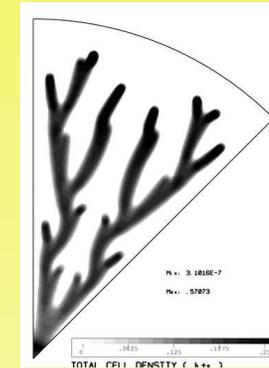
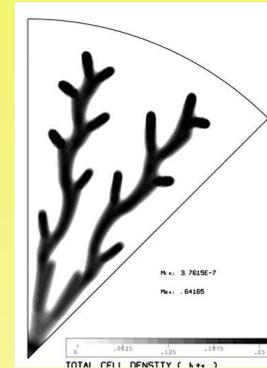
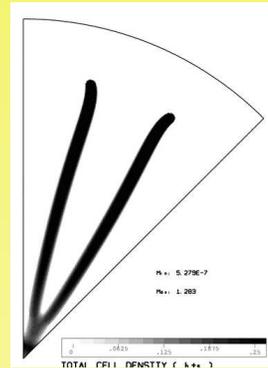
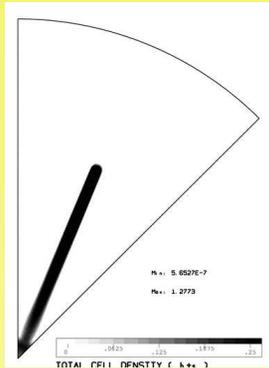


Figure 1: Bacillus Subtilis.  $D_n = 0.05$  Motifs obtenus pour différentes valeurs de concentration initiale de nourriture  $C_o$ .

$C_o = 0.06,$   
 $0.087,$

$0.07,$   
 $0.093,$

$0.078,$   
 $0.1,$

$0.082,$   
 $0.12$

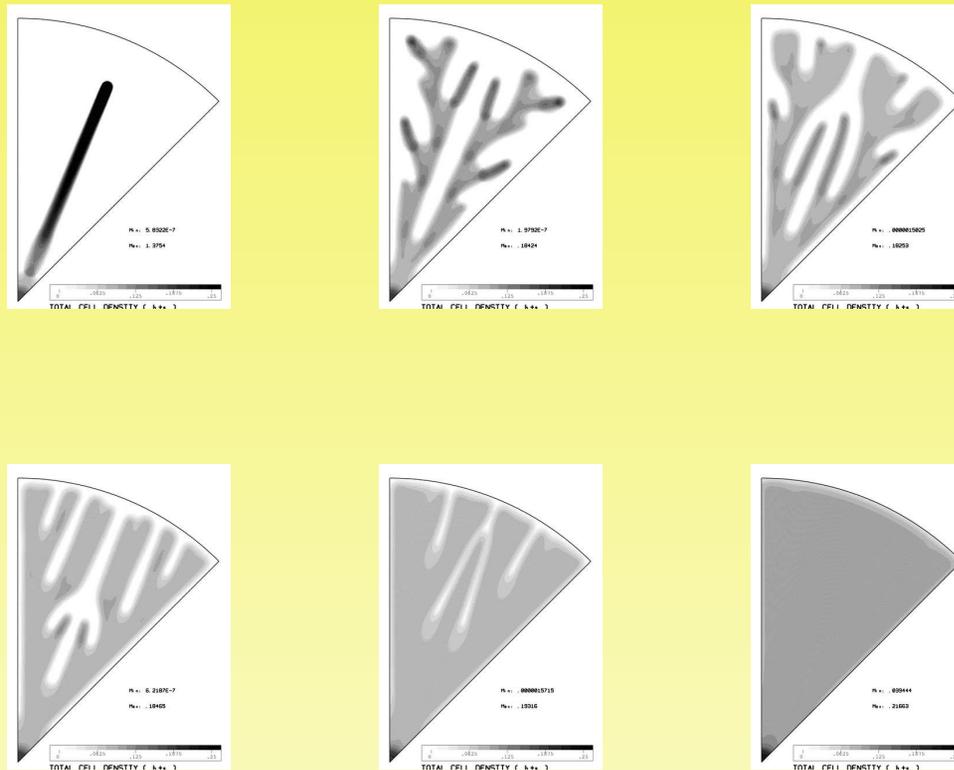


Figure 2: Bacillus Subtilis.  $D_n = 0.12$  Motifs obtenus pour différentes valeurs de concentration initiale de nourriture  $C_o$ .

$C_o = 0.06,$                        $0.066,$                        $0.068,$   
 $0.07,$                                $0.078,$                        $0.1$

• Animation:

[http://www-roc.inria.fr/bang/Chemotaxis/EX\\_MIMURA/index.html](http://www-roc.inria.fr/bang/Chemotaxis/EX_MIMURA/index.html)

#### IV. Modèle Perthame-Plapp-Serror pour “*Bacillus subtilis*”

D’après les expériences réalisées avec “*Bacillus subtilis*” (Labo Génétique-Orsay ANR MACBAC), il apparaît que la dynamique de la formation de dentrites n’est pas gouvernée par le nutriment, mettant donc en défaut le modèle de Mimura.

Orientation vers un nouveau modèle inspiré de celui de JD Murray (pour lequel il y avait création de spots) et auquel on ajoute l’action d’un chemo-repulsant pour faire “bouger ces spots”. Comme dans Mimura, on considère des bactéries **actives** et des bactéries **inactives**. Ce qui conduit donc à un système de 3 EDP + 1EDO.

La densité des bactéries actives  $n$  maintenant fonction de 3 variables

$$n = n(\varphi_n, c, r) = n_o e^{\frac{(\psi_a(c) - \psi_r(r) + \varphi_n)}{D_n}}$$

et le système peut s’écrire :

$$\frac{\partial n}{\partial t} - \operatorname{div}(n \operatorname{grad} \varphi_n) + F_{1d}(\varphi_n, c, r) - F_{1g}(\varphi_n, c, r) = 0 \quad (13)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} - \operatorname{div}(D_c \operatorname{grad} c) + F_2(\varphi_n, c, r) = 0 \quad (14)$$

$$\frac{\partial r}{\partial t} - \operatorname{div}(D_r \operatorname{grad} r) + F_3(\varphi_n, c, r) = 0 \quad (15)$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} - F_{1d}(\varphi_n, c, r) = 0 \quad (16)$$

On peut choisir différentes expressions pour les termes de réaction, ce qui peut donner entre 10 et 20 paramètres à “ajuster”, (à comparer aux 2 paramètres du modèle Mimura). On a obtenus des motifs “filaires”, mais quand même assez éloignés des motifs réels

- Resultats:

[http://www-roc.inria.fr/bang/Chemotaxis/EX\\_PPS/index.html](http://www-roc.inria.fr/bang/Chemotaxis/EX_PPS/index.html)

## V Compléments, remarques

On a considéré un modèle plus simple à étudier théoriquement et conduisant (aussi) à la formation de motifs: (Gray-Scott)

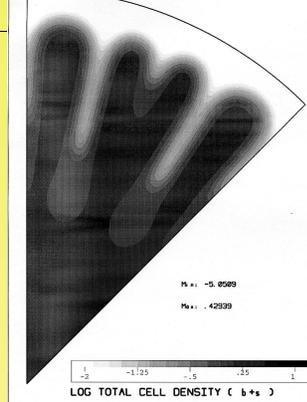
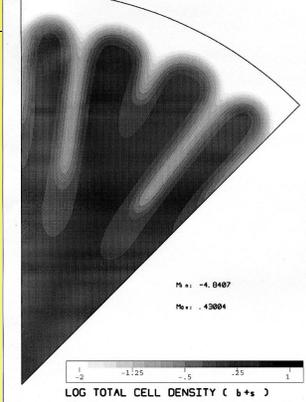
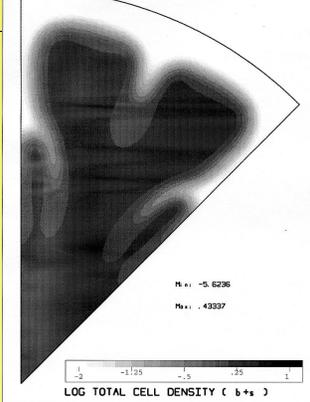
$$\frac{\partial n}{\partial t} - \varepsilon \Delta n - \frac{1}{\varepsilon} \left( n^2 c - \mu n \right) = 0 \quad (17)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} - \chi \varepsilon \Delta c + \frac{1}{\varepsilon} n^2 c = 0 \quad (18)$$

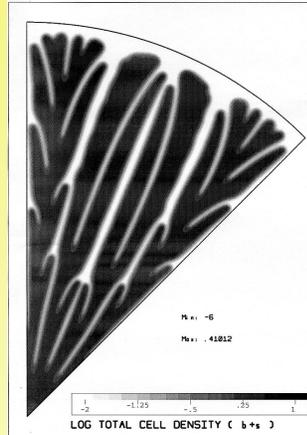
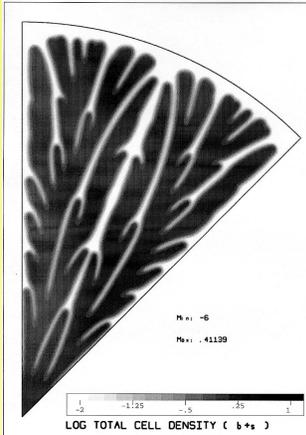
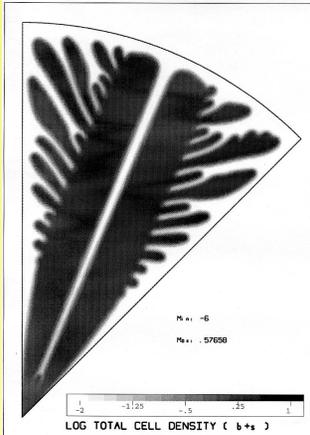
$$\frac{\partial s}{\partial t} - \frac{1}{\varepsilon} \mu n = 0 \quad (19)$$

Le domaine est un cercle dont le rayon est normalisé à 1. Les paramètres sont  $\varepsilon, \chi, \mu, c_0$ . Pour  $\varepsilon$  suffisamment petit (avec  $\chi > 1$ ) des instabilités apparaissent et il y a formation de motifs. Plus  $\varepsilon$  est petit et plus les motifs sont “fins”, et il faut prendre des maillages de plus en plus fins pour que les motifs convergent.

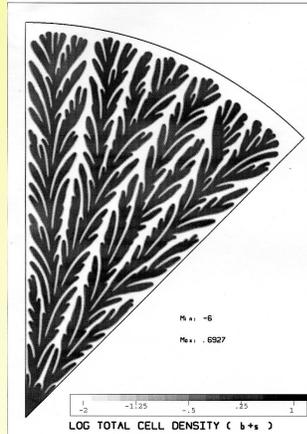
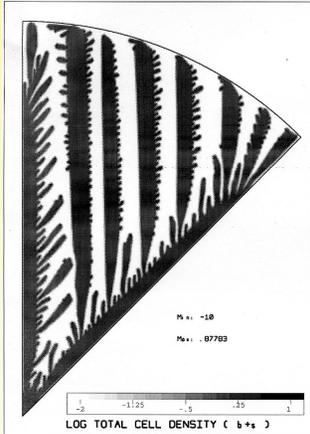
Voir les résultats numériques obtenus pour différentes valeurs de  $\varepsilon$  sur différents maillages. Les autres paramètres étant fixés  $\chi = 20, \mu = 0.01, C_0 = 1..$



$$\epsilon = 10^{-3}$$



$$\epsilon = 2.5 \cdot 10^{-4}$$



$$\epsilon = 10^{-4}$$

65536 elem

262144 elem

589824 elem, Pbs convergence

Ce phénomène, peut être moins marqué, existe aussi avec le modèle Mimura.

Il faudrait pouvoir aller beaucoup plus loin avec la finesse du maillage.

On est actuellement limité à environ 600 00 triangles.

Le code utilise certaines bibliothèques, en particulier **aldy** pour l'allocation dynamique de mémoire dans un super tableau (d'entiers) et **reso** pour la construction et assemblage de matrices (sous différentes formes de stockage) à partir de matrices élémentaires.

Ces modules sont spécifiques à un système 32 bits, ce qui limite la mémoire utilisable.

Je n'ai plus le temps d'essayer d'adapter cela à un système 64 bits!

**FIN**

Merci pour votre attention

# TITLE -Top

- Keller-Segel problem formulation
  - Assumptions on the model      Introduction of new variable
  - Discretization      Dual mixed variational formulation      Numerical scheme
    - \* Animations: Evolution of bacteria distribution
- JD Murray model
  - Liquid medium exp.
  - Semi-solid medium exp.
  - Other conditions exp.
- Mimura model
  - Patterns for  $D_n=0.05$  and various  $C_0$
  - Patterns for  $D_n=0.12$  and various  $C_0$
  - Evolution of patterns
- Perthame-Plapp-Serror model
  - Equations and partial results
- GRAY-SCOTT model