

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA

SCUOLA DI SCIENZE
Corso di Laurea Magistrale in Matematica

**PROPRIETÀ DI PROPAGAZIONE
ONDOSA DI INNOVATIVI
MODELLI DI DIFFUSIONE E
REAZIONE IPERBOLICI PER I
FENOMENI DI AGGREGAZIONE
CELLULARE IN AMBITO
BIOMEDICO**

Tesi di Laurea in Fisica Matematica

Relatore:
Chiar.ma Prof.ssa
Franca Franchi

Presentata da:
Anna Baschetti

IV Sessione
2019/2020

*Alla mia Ro,
la mia roccia.*

Indice

Abstract	4
Introduzione	6
1 Introduzione alle PDEs e ai modelli classici del I e del II ordine	11
1.1 PDEs del I ordine	13
1.1.1 Travelling Waves e i Modelli delle Onde e di Burger . .	18
1.2 PDEs del II ordine	22
1.2.1 I modelli classici del II ordine	26
1.3 Curve caratteristiche interpretabili come curve di discontinuità del I e del II ordine	30
1.4 Il Metodo delle Onde Dispersive	35
1.5 Introduzione alla formulazione integrale delle Leggi di Bilancio	38
1.5.1 Esempi di leggi generali di bilancio	44
2 Il modello di Keller-Segel per la chemiotassi	47
2.1 Formulazione del modello	47
2.2 Il Metodo delle Onde Dispersive applicato al modello di Keller-Segel	51
2.3 Analisi della stabilità lineare	54
2.4 Risultati di decadimento e blow-up	55
3 Modelli di tipo "iperbolico"-parabolico	58

3.1	Verso il modello di Dolak e Hillen	59
3.2	Il modello di Dolak e Hillen	60
3.2.1	Test di "iperbolicità" per il modello di Dolak-Hillen . .	62
3.3	Ruolo del tempo di rilassamento sull'insorgenza del collasso chemiotattico: il modello di Dolak-Hillen vs il modello di Keller-Segel	63
4	Il modello iperbolico-iperbolico di Barbera e Valenti	68
4.1	Formulazione del modello	69
4.2	Test di iperbolicità per il modello di Barbera e Valenti	71
4.3	Analisi della stabilità lineare	72
4.4	Soluzioni del tipo Travelling Waves	77
5	Il modello parabolico-ellittico e l'effetto della presenza logi- stica sulla stabilità lineare	79
5.1	Il modello di parabolico-ellittico di Tanaka e Yokota	80
5.2	L'effetto della presenza logistica sui modelli di tipo parabolico- parabolico e "iperbolico"-parabolico	82
5.2.1	Generalizzazione a tre specie del modello di Keller- Segel per l'invasione di cellule cancerogene con l'inclu- sione dell'effetto di aptotassi	88
	Conclusioni	92
	Bibliografia	96
	Ringraziamenti	99

Abstract

In questa tesi presentiamo diversi modelli matematici che interpretano i movimenti di aggregazione cellulare dovuti al fenomeno della chemiotassi, in ambito biomedico. Prendiamo in esame innanzitutto il modello pionieristico parabolico-parabolico di Keller-Segel, ne analizziamo la stabilità lineare, utilizzando il Metodo delle Onde Dispersive, e consideriamo alcuni risultati di decadimento e di blow-up delle soluzioni. Operando una correzione alla Cattaneo sulla prima equazione del modello, introduciamo il modello di Dolak-Hillen e analizziamo il ruolo del tempo di rilassamento sull'insorgenza del collasso chemiotattico, ovvero dell'aggregazione cellulare. Con l'introduzione di una correzione dello stesso tipo anche sulla seconda equazione del modello classico di Keller-Segel, giungiamo alla formulazione del modello iperbolico-iperbolico di Barbera e Valenti. Oltre allo studio delle onde di discontinuità iperboliche tipiche del modello, analizziamo la stabilità lineare degli stati di equilibrio, stazionari e omogenei, che andiamo poi a collegare con soluzioni del tipo Travelling Waves, che fra l'altro giustificano le proprietà di propagazione ondosa dei fenomeni di aggregazione cellulare. Consideriamo l'effetto di una reazione di tipo logistico prendendo spunto da un modello parabolico-ellittico recentemente proposto in letteratura. Sottolineiamo infine l'importanza degli effetti di tipo cross-diffusion nei modelli di diffusione e reazione a più specie interagenti, mettendo in risalto l'importanza dell'analisi delle instabilità di Turing nella ricerca attuale. Infine, tenendo conto anche degli effetti dell'apoptosi, presentiamo dei modelli matematici a tre specie per lo studio dell'invasione di cellule cancerogene del tessuto extracellulare.

Parole chiave: chemiotassi, modelli di diffusione e reazione parabolici e iperbolici, stabilità lineare, correzione alla Cattaneo, onde iperboliche, termine logistico, Travelling Waves, instabilità di Turing, aptotassi.

Introduzione

Il termine chemiotassi appare frequentemente in biologia ed indica il fenomeno per cui i corpi cellulari, batteri ed altri organismi, direzionano i loro movimenti chimicamente, a causa della presenza di alcune sostanze nel loro ambiente, dette chemicals. Considerando una specie densamente popolata, contrariamente alla diffusione, che porta le cellule a muoversi verso l'esterno, la chemiotassi induce la popolazione a spostarsi verso una più alta o più bassa concentrazione chimica: si parla rispettivamente di chemioattrazione e chemiorepulsione.

Molti insetti e animali, inclusi gli umani, possono contare su un acuto senso dell'olfatto per trasmettere informazioni tra i membri della specie di appartenenza, grazie a particolari chemicals detti feromoni, che generano comportamenti e reazioni fisiologiche negli individui che ne vengono a contatto. Un esempio sono i feromoni sessuali, scambiati per contatto o stimolo olfattivo, che provocano interesse sessuale in un altro individuo. Particolare importanza nella nostra trattazione hanno i feromoni implicati nel movimento delle popolazioni prese in esame. Consideriamo il caso in cui un'infezione batterica invada il corpo umano: si pensa che le cellule dei leucociti nel sangue si muovano verso la regione dell'infiammazione per contrastarla, seguendo un gradiente chimico crescente dovuto all'infezione stessa (crf. [16]).

Uno dei fenomeni chemiotattici maggiormente studiati riguarda il movimento della muffa di un particolare tipo di melma, la *Dictyostelium discoideum*, le cui amebe si muovono verso zone ad alta concentrazione di una sostanza chimica chiamata AMP ciclico, prodotta dall'ameba stessa, che guida il

processo di aggregazione, visto come una rottura della stabilità, e porta alla formazione di particolari patterns complessi. La chemiotassi, infatti, viene studiata nell'ambito della morfogenesi, la parte dell'embriologia che porta allo sviluppo di una determinata forma o struttura (crf. [17]).

Ciò che ci proponiamo di fare è di analizzare i modelli matematici che interpretano i movimenti chemiotattici e di studiarne le condizioni di stabilità e instabilità delle soluzioni, poiché esse sono strettamente connesse ai fenomeni di aggregazione cellulare. In particolare, poniamo l'attenzione sugli aspetti biomedici relativi alla crescita tumorale e alla formazione di metastasi: ci occupiamo di chemioattrazione, in cui le cellule sane vengono attratte verso quelle malate.

Dopo aver presentato nel primo capitolo alcuni prerequisiti utili per la comprensione dell'elaborato, nel secondo capitolo prenderemo in esame il modello classico per la chemiotassi, elaborato da Keller e Segel (si veda [13]), a volte chiamato modello di Patlak-Keller-Segel in base ad un articolo precedentemente pubblicato da Patlak (si veda [19]). Si tratta di un modello evolutivo composto da una coppia di PDEs paraboliche per la concentrazione cellulare e la concentrazione del chemical. La prima equazione è del tipo diffusivo-drift: compaiono un termine relativo al moto diffusivo random delle particelle ed uno di trasporto, che modella matematicamente i movimenti chemiotattici "attraenti" mediante un gradiente "positivo" del chemical ed è anche responsabile della non linearità del modello; può eventualmente essere presente un termine di reazione, per esempio di tipo logistico. La seconda equazione è invece del tipo diffusione-reazione e comprende un termine diffusivo e dei termini di produzione e degradazione. Nel capitolo relativo al modello classico, ne illustreremo la formulazione tramite le relative leggi di bilancio e forme locali e analizzeremo la stabilità delle soluzioni applicando il Metodo delle Onde Dispersive. Questo ci permetterà di trovare condizioni sufficienti per la formazione del collasso chemiotattico. A livello biologico, ciò significa che è possibile determinare una soglia per cui, se le difese immunitarie fossero sufficientemente elevate da superarla, non si verificherebbe mai metastasi tu-

morale. Considereremo, inoltre, alcuni risultati di decadimento e di *blow-up* delle soluzioni.

Nel terzo capitolo analizzeremo il modello proposto da Dolak e Hillen, che deriva da una correzione alla Cattaneo sul modello di Keller-Segel, applicata sulla prima equazione relativa alla densità cellulare. Il motivo per cui introduciamo questo modello sta nel fatto che il sistema parabolico-parabolico classico non giustifica la formazione di particolari patterns ad anello, visibili a livello sperimentale: in alcuni esperimenti di formazione in vitro di vasi sanguigni si è visto come le cellule sparse casualmente su una matrice in gel si siano organizzate autonomamente, formando una rete vascolare impossibile da interpretare matematicamente tramite i modelli classici [7]. Definiremo il modello "iperbolico"-parabolico, seguendo la definizione che Straughan dà in *Heat Waves* [23], nonostante il sistema ridotto ottenuto in seguito alla correzione non sia chiuso, e ne forniremo un test di iperbolicità. Considereremo infine il ruolo del tempo di rilassamento sull'insorgenza del collasso chemiotattico, confrontando il modello di Dolak-Hillen con quello classico, tramite l'applicazione del Metodo delle Onde Dispersive e l'analisi della stabilità lineare intorno allo stato di equilibrio stazionario e omogeneo trovato. Nel quarto capitolo tratteremo invece il recente modello iperbolico-iperbolico elaborato da Barbera e Valenti, in cui la correzione iperbolica alla Cattaneo viene applicata ad entrambe le equazioni del modello di Keller-Segel. Seguiremo la formulazione $1D$ del modello proposta dalle autrici, mettendo in evidenza il ruolo strategico di una reazione di tipo logistico presente nella prima PDE. La comparsa di questo termine ci permetterà di prendere in esame il ruolo che l'ambiente circostante riveste all'interno del fenomeno chemiotattico, in quanto il parametro di "carrying capacity" del termine logistico dà una misura della capacità ambientale di sostenere un certo numero di individui, tenuto conto delle risorse disponibili: le limitazioni possono essere di natura chimica, fisica o biologica e influiscono sull'evoluzione della densità cellulare nel tempo. Dopo aver commentato i vari passi che hanno portato alla formulazione finale del modello, ne dimostriamo l'iperbolicità, utilizzando

il metodo delle curve caratteristiche (superfici caratteristiche nel caso della versione $3D$ del modello) e analizzeremo il problema della stabilità lineare, successivamente all'aver trovato i due stati di equilibrio stazionari e omogenei, uno dei quali rappresenta lo stato nullo, irrilevante sperimentalmente. La formulazione $1D$ del modello ci consentirà anche di cercare soluzioni di tipo Travelling Waves, allo scopo di connettere i due stati di equilibrio: ciò permette di interpretare le proprietà ondose del modello, in quanto la diffusione batteriologica e il movimento chemiotattico possono essere intesi come comportamenti ondulatori con velocità finita. Infatti, uno dei motivi, forse il principale, per cui introduciamo questo modello iperbolico-iperbolico è dovuto all'inadeguatezza dei modelli parabolici a descrivere le proprietà ondose dei fenomeni, unita alla considerazione che i modelli iperbolici si prestano meglio all'interpretazione in ambito biomedico: osserviamo infatti che l'istantaneità della diffusione presupposta dai modelli parabolici, dovuta alla legge costitutiva di Fick, comporta il paradosso della velocità infinita di propagazione e risulta irrealistica nelle applicazioni. Questo giustifica la correzione alla Cattaneo, che introduce un tempo di ritardo di risposta, ovvero un tempo di rilassamento.

A proposito di modellamenti iperbolici, ricordiamo che in letteratura esistono recenti modelli idrodinamici di tipo iperbolico-parabolico, elaborati da Chavanis e Sire, che considerano un gas perfetto barotropico per giustificare la formazione di strutture complesse, come filamenti, nelle cellule (per esempio nel caso di formazione tumorale o Alzheimer). Fra l'altro gli autori sottolineano le analogie tra il collasso chemiotattico di popolazioni biologiche e il collasso gravitazionale, che insorge nel caso di instabilità di tipo Jeans in astrofisica (cfr. [5]): da una parte si ha aggregazione cellulare, dall'altra formazione stellare.

Ispirandoci ad un recentissimo articolo di Tanaka e Yokota, nel quinto capitolo analizzeremo un modello parabolico-ellittico, in cui compare un termine di reazione logistica di grado superiore al secondo, e discuteremo l'effetto di tale reazione sull'analisi della stabilità lineare, mettendolo a confronto con

gli analoghi risultati prodotti dal termine logistico classico. Successivamente metteremo in evidenza il ruolo strategico della reazione logistica sulla stabilità lineare dei vari modelli discussi nei capitoli precedenti, enfatizzando il loro ruolo stabilizzante.

Proporremo una generalizzazione della legge costitutiva fickiana in modelli di diffusione e reazione a due o tre specie, che tenga conto dei fenomeni di chemioattrazione e chemiorepulsione, cioè di modelli di tipo *cross-diffusion*, ed accenneremo all'analisi di stabilità di Turing, dato che la ricerca attuale si muove in questa direzione. Concluderemo prendendo in esame un modello a tre specie elaborato da Chaplain e Lolas, che generalizza il modello di Keller-Segel, per il problema dell'invasione cancerogena sotto l'effetto combinato di chemiotassi ed aptotassi, considerando il ruolo della reazione di tipo logistico [4]. Con il termine aptotassi indichiamo il fenomeno di motilità direzionale causato dalla presenza di un gradiente positivo di sostanze adesive lungo la matrice extracellulare. Al pari della chemiotassi, tale fenomeno gioca un ruolo fondamentale nella formazione di metastasi tumorali.

Capitolo 1

Introduzione alle PDEs e ai modelli classici del I e del II ordine

Introduciamo alcune notazioni e prerequisiti utili per la comprensione dell'elaborato, sottolineando il fatto che abbiamo unificato le notazioni, adattando quelle presenti nelle fonti alla nostre necessità. Per lo studio delle seguenti nozioni rimandiamo ai manuali di Renardy e Rogers, *An Introduction to Partial Differential Equations* [22], e di John, *Partial Differential Equations* [12]. Per quanto riguarda la sezione riguardante le leggi di bilancio, rimandiamo invece al testo di I-Shih Liu, *Continuum mechanics* [11].

Nel seguito, indicheremo con $e = \{\vec{e}_i, \forall i = 1, 2, 3\}$ la *Base canonica ortonormale*, tale per cui

$$\begin{aligned}\vec{e}_i \cdot \vec{e}_j &= 0 \quad \forall i \neq j \\ \vec{e}_i \cdot \vec{e}_j &= 1 \quad i = j.\end{aligned}$$

Di conseguenza, assumiamo come *Sistema cartesiano ortonormale di riferimento*: $R = \{O; \vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3\}$.

Indicheremo con la variabile t il *tempo* e con $\vec{x} = \sum_{i=1}^3 x_i \vec{e}_i$, $x_i = \vec{x} \cdot \vec{e}_i$ la *posizione spaziale*, che possiamo dividere in:

- *Coordinate spaziali fisse nel tempo*, se $\vec{x}(t) = \vec{x}(0) \forall t \geq 0$;
- *Coordinate istantanee*, se $\exists t > 0$ tale che $\vec{x}(t) \neq \vec{x}(0)$.

Con *Regione regolare* di \mathbb{E}^3 intendiamo un aperto Ω limitato e regolare, la cui frontiera è sufficientemente regolare da poter applicare il teorema di Gauss o della divergenza.

Indicheremo con $\rho(\vec{x}, t) > 0$ la *densità cellulare* e con $c(\vec{x}, t) > 0$ la *concentrazione della sostanza chimica attraente*.

Definizione 1.1. Dato un dominio regolare $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$, un'equazione differenziale alle derivate parziali (PDE) per una funzione $u(x)$ di classe $C^k(\Omega, \mathbb{R})$ con $k > 1$, è un'equazione differenziale, in cui compare un numero finito di derivate parziali di u , del tipo:

$$f(x, u(x), Du(x), \dots, Du^k x) = 0, \quad (1.1)$$

dove f è una funzione nota della variabile $x \in \Omega$, della funzione $u(x)$ e di un numero finito di derivate parziali di u fino all'ordine k .

Si dice *ordine* di una PDE l'ordine massimo di derivazione per la funzione incognita u .

Si dice *parte principale* di una PDE l'insieme dei termini che coinvolgono le derivate parziali di ordine massimo.

Una PDE si dice *stazionaria* se non contiene derivate parziali temporali, si dice *evolutiva* nel caso contrario.

Osservazione 1.2. Un modello evolutivo diventa stazionario se ci si pone in condizioni di stazionarietà, cioè

$$\frac{\partial u}{\partial t} = 0, \quad \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = 0.$$

Per semplicità consideriamo ora PDEs scalari e le classifichiamo in base alle proprietà dei coefficienti che la caratterizzano.

Definizione 1.3. Una PDE scalare si dice *lineare* se è della forma:

$$\sum_{|\alpha|=k} a_\alpha D^\alpha u = f(x),$$

dove a_α e f sono almeno continue.

Definizione 1.4. Una PDE scalare si dice *semilineare* se è della forma:

$$\sum_{|\alpha|=k} a_\alpha D^\alpha u + a_0(D^{k-1}, \dots, Du, u, x) = 0.$$

Definizione 1.5. Una PDE scalare si dice *quasi lineare* se è della forma:

$$\sum_{|\alpha|=k} a_\alpha(D^{k-1}, \dots, Du, u, x) D^\alpha u + a_0(D^{k-1}, \dots, Du, u, x) = 0.$$

Definizione 1.6. Una PDE scalare è *non lineare* se non è quasi lineare.

Poniamo ora l'attenzione su PDEs del I e del II ordine, considerando come incognite due variabili indipendenti x e y tali per cui $(x, y) \in \Omega \subseteq \mathbb{R}^2$.

1.1 PDEs del I ordine

Basandoci sulla classificazione generale, possiamo distinguere tipologie diverse di PDEs del I ordine, supponendo $u \in C^1(\Omega, \mathbb{R})$:

- si dice *lineare* se è della forma:

$$a(x, y)u_x + b(x, y)u_y + c(x, y)u = d(x, y). \quad (1.2)$$

In tal caso, si dice *omogenea* se $d(x, y) = 0$;

- si dice *semilineare* se è della forma:

$$a(x, y)u_x + b(x, y)u_y = c(\cdot), \quad (1.3)$$

dove $(\cdot) = (x, y, u(x, y))$. In tal caso si dice *omogenea* se $c(\cdot) = 0$;

- si dice *quasi lineare* se è della forma:

$$a(\cdot)u_x + b(\cdot)u_y = c(\cdot), \quad (1.4)$$

dove $(\cdot) = (x, y, u(x, y))$. In tal caso si dice *omogenea* se $c(\cdot) = 0$ e ammette la soluzione nulla $u = 0$;

con $a, b, c \in C^1(\Omega', \mathbb{R})$, dove $\Omega' \subset \mathbb{R}$.

Definizione 1.7. Data una PDE del primo ordine quasi lineare (1.4), le funzioni a, b, c sono le componenti del vettore

$$\vec{d} = \begin{bmatrix} a(\cdot) \\ b(\cdot) \\ c(\cdot) \end{bmatrix}$$

che definiamo *vettore caratteristico*, proprio perché, appunto, caratterizza la PDE.

È possibile interpretare la funzione incognita $u(x, y)$ come una superficie integrale $\Sigma \subseteq \mathbb{R}^3$ di equazione $z = u(x, y)$, in cui la variabile y assume il ruolo di tempo e, di conseguenza, viene supposta positiva.

Definizione 1.8. Definiamo *versore normale alla superficie integrale* Σ il versore

$$\vec{n} = \frac{\nabla\varphi}{\|\nabla\varphi\|},$$

dove $\varphi(x, y, z) := u(x, y) - z$, per cui

$$\vec{n} = \frac{(u_x, u_y, -1)}{\sqrt{u_x^2 + u_y^2 + 1}}.$$

Osservazione 1.9. Ciò implica che l'equazione relativa alla PDE (1.4) diventi:

$$\vec{d} \cdot \vec{n} = 0 \quad \forall P_\Sigma,$$

dove P_Σ indica un generico punto della superficie integrale. Questa condizione si verifica se e solo se

$$\vec{d} \perp \vec{n} \quad \forall P_\Sigma,$$

il che significa che \vec{d} giace nel piano tangente alla superficie integrale.

Ci è ora possibile dare una prima definizione di *curva caratteristica*:

Definizione 1.10. Data una PDE quasi lineare (1.4), si definisce *curva caratteristica* e si indica con $\gamma \subset \Sigma \subseteq \mathbb{R}^3$ una curva della superficie integrale che in ogni punto $P_\gamma = P_\Sigma$ è tangente alla direzione individuata dal vettore caratteristico \vec{d} . Ciò significa che, assegnato un parametro τ , una curva γ è una curva caratteristica se e solo se

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = a(\cdot) \\ \frac{dy}{d\tau} = b(\cdot) \\ \frac{dz}{d\tau} = c(\cdot). \end{cases} \quad (1.5)$$

Osservazione 1.11. La condizione (1.5) è verificata se e solo se

$$\frac{d}{d\tau} \vec{X} = \vec{F}(\vec{X}),$$

dove $\vec{X} = (x, y, z)$ e $\vec{F}(\vec{X}) = (a(\cdot), b(\cdot), c(\cdot))$.

Dato che \vec{F} non dipende dal parametro, siamo in presenza di un sistema dinamico autonomo in \mathbb{R}^3 .

Osservazione 1.12. Nel caso in cui $c(\cdot) = 0$, da (1.4), deriva: $\frac{dz}{d\tau} = 0$, cioè $z = u(x, y)$ si mantiene costante lungo la generica curva caratteristica γ passante per P_Σ .

Osserviamo che, esclusivamente nel caso di PDEs del I ordine, la superficie integrale associata al campo $u(x, y)$ può essere interpretate come unione di curve caratteristiche. Operativamente, è importante sottolineare che:

Osservazione 1.13. Abbiamo una PDE del I ordine se almeno uno dei due termini $a(\cdot)$ e $b(\cdot)$ è diverso da zero. Supponiamo che $b(\cdot) \neq 0$. Dividendo, otteniamo da (1.5):

$$\frac{dx}{dy} = \frac{a(\cdot)}{b(\cdot)}.$$

Se y indica una variabile temporale, dimensionalmente siamo in presenza di una velocità, per cui la proiezione delle curve caratteristiche sul piano (x, y) è un'onda che si muove con velocità $\frac{dx}{dy}$, in generale non costante.

Analogamente per il caso $a(\cdot) \neq 0$.

Mettiamo ora in evidenza il ruolo delle curve caratteristiche nella formulazione di un Problema di Cauchy da associare a (1.4).

Definizione 1.14 (Prima definizione di Problema di Cauchy per una PDE del I ordine quasi lineare). Data una PDE del primo ordine quasi lineare (1.4), assegnare un *problema di Cauchy* significa assegnare una curva regolare $\Gamma \subset \Sigma \subseteq \mathbb{R}^3$ del tipo:

$$\Gamma : \begin{cases} x = f(s) \\ y = g(s) \\ z = h(s) \end{cases} \quad (1.6)$$

per assegnate funzioni $f, g, h \in C^1(J, \mathbb{R})$, con $J \subseteq \mathbb{R}$.

Definizione 1.15 (Seconda definizione di Problema di Cauchy per una PDE del I ordine quasi lineare). Data una PDE del primo ordine quasi lineare (1.4), assegnare un *problema di Cauchy* significa assegnare una curva regolare del piano $\Gamma \subset \Omega$ del tipo:

$$\Gamma : \begin{cases} x = f(s) \\ y = g(s) \end{cases} \quad (1.7)$$

dove $f, g \in C^1(J, \mathbb{R})$, con $J \subset \mathbb{R}$, che soddisfino la relazione

$$f'(s)^2 + g'(s)^2 > 0 \quad \forall s \in J$$

e dove sia noto il campo u :

$$u(f(s), g(s)) = h(s), \quad h(s) \in C^1(J, \mathbb{R}). \quad (1.8)$$

Nel caso in cui y abbia ruolo di tempo (analogamente x), è indotta la definizione di *Problema ai valori iniziali*:

Definizione 1.16 (Problema ai valori iniziali). Riguardo al sistema (1.7), con tempo iniziale $t_0 = 0$, abbiamo:

$$\Gamma_0 : \begin{cases} x = s \\ y = 0 \end{cases} \quad (1.9)$$

mentre riguardo alla relazione (1.8) possiamo dire:

$$u(s, 0) = h(s), \quad h(s) \in C^1(J, \mathbb{R}). \quad (1.10)$$

La formulazione del *Problema ai valori iniziali* risulta dunque essere la seguente:

$$\begin{cases} au_x + bu_y = c \\ u(x, 0) = h(x) \end{cases} \quad (1.11)$$

$\forall (x, y) \in \Omega$, con $h \in C^1(J, \mathbb{R})$ nota.

Possiamo ora introdurre un'altra definizione di curva caratteristica, facendo alcune considerazioni preventive.

Assegnato $P_\Gamma = (f(s), g(s))$, il dato di Cauchy su Γ è:

$$u(f(s), g(s)) = h(s), \quad h(s) \in C^1(J, \mathbb{R}), \quad \forall P_\Gamma \quad (1.12)$$

e per ogni punto vale la condizione di compatibilità:

$$h'(s) = \frac{d}{ds}(u(f(s), g(s))) = u_x f'(s) + u_y g'(s). \quad (1.13)$$

Sostituendo ora le coordinate del punto P_Γ in (1.4), otteniamo:

$$a(\cdot(s))u_x + b(\cdot(s))u_y = c(\cdot(s)), \quad (1.14)$$

dove $(\cdot(s)) = (f(s), g(s), h(s))$.

Consideriamo il sistema di Cramer non omogeneo composto da (1.14) e (1.13):

$$\begin{cases} a(\cdot(s))u_x + b(\cdot(s))u_y = c(\cdot(s)) \\ u_x f'(s) + u_y g'(s) = h'(s) \end{cases} \quad (1.15)$$

e indichiamone con D il determinante:

$$D = \begin{vmatrix} a(\cdot(s)) & b(\cdot(s)) \\ f'(s) & g'(s) \end{vmatrix}$$

per cui si ha:

$$D = a(\cdot(s))g'(s) - b(\cdot(s))f'(s). \quad (1.16)$$

Per il *teorema di Cramer* il sistema (1.15) ammette una e una sola soluzione se e solo se $D \neq 0$, è indeterminato se e solo se $D = 0$. Alla luce di ciò, possiamo dare una seconda definizione di curva caratteristica:

Definizione 1.17. La curva Γ si dice *curva caratteristica* e si indica con γ se f e g sono tali per cui $D = 0$.

Osservazione 1.18. In questo caso, il fatto che siano noti i dati di Cauchy non implica la conoscenza delle derivate prime, che risultano indeterminate.

Osservazione 1.19. Sapendo che $f'(s) = \frac{dx}{ds}$ e $g'(s) = \frac{dy}{ds}$, si ha che la curva Γ è una curva caratteristica se e solo se

$$a(\cdot(s))\frac{dy}{ds} - b(\cdot(s))\frac{dx}{ds} = 0 \Leftrightarrow \frac{dx}{dy} = \frac{a}{b}.$$

Ciò significa che, coerentemente con la prima definizione, se y ha funzione di tempo allora $\frac{a}{b}$ rappresenta una velocità.

Osserviamo anche che $\frac{dz}{ds} = \frac{du}{ds} = c$, perciò se $c = 0$ si ha una PDE omogenea e u è costante lungo le curve caratteristiche, analogamente a quanto sottolineato precedentemente nell'osservazione 1.12.

1.1.1 Travelling Waves e i Modelli delle Onde e di Burger

Descriviamo, basandoci su [16], il formalismo delle *Travelling Waves*, che si presentano come soluzioni di sistemi quasi lineari del I ordine monodimensionali, per poi applicarlo al *Modello delle Onde* e al *Modello di Burger*, rispettivamente lineare e quasi lineare.

Consideriamo, come in precedenza, due variabili indipendenti x e $y = t \geq 0$ tali che $(x, t) \in \Omega \subseteq \mathbb{R}^2$, con Ω aperto e regolare nel senso di Kellogg [8].

La forma generale di una *Travelling Wave* si indica per mezzo di una funzione u del tipo:

$$u(x, t) = h(x - vt), \quad (1.17)$$

con $v > 0$ costante. Al tempo $t_0 = 0$, l'onda assume la forma $u(x, 0) = h(x)$, che ne rappresenta il profilo iniziale. Al trascorrere del tempo, la funzione $u(x, t) = h(x - vt)$ rappresenta il profilo all'istante $t > 0$, ottenuto da una traslazione a destra del profilo iniziale con velocità $v > 0$.

Analogamente, possiamo considerare il caso di un'onda che viaggia verso sinistra con velocità $v > 0$, la cui equazione sarà:

$$u(x, t) = h(x + vt). \quad (1.18)$$

Osserviamo che, nel piano considerato, tali onde si propagano lungo le rette $x \pm vt = \xi$, con ξ costante.

Consideriamo allora i due modelli citati, per valutare se la loro soluzione possa essere interpretata come *Travelling Wave*.

Definizione 1.20. Il *Modello delle onde lineari* è un modello 1D, che si può descrivere tramite la PDE del I ordine lineare e omogenea

$$u_y \pm C_0 u_x = 0,$$

con $C_0 > 0$ costante.

Prendiamo in esame il relativo problema ai valori iniziali:

$$\begin{cases} \pm C_0 u_x + u_y = 0 \\ u(x, 0) = h(x), \end{cases} \quad (1.19)$$

valido $\forall (x, y) \in \Omega$, con h di classe C^1 nota.

Cerchiamo le *curve caratteristiche* seguendo la prima definizione (1.5), introducendo il parametro τ :

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = \pm C_0 \\ \frac{dy}{d\tau} = 1 \\ \frac{dz}{d\tau} = 0. \end{cases} \quad (1.20)$$

Integrando ogni equazione si ha:

$$\begin{cases} x = \pm C_0 \tau + \xi \\ y = \tau + \eta \\ z = u = h(\xi), \end{cases} \quad (1.21)$$

con $\xi \in \mathbb{R}$ e $h(\xi)$ costante lungo le curve caratteristiche. Scegliamo ora, per semplicità, $\eta = 0$ e otteniamo $y = \tau$. Allora la prima equazione del sistema (1.21) diventa:

$$x = \pm C_0 y + \xi, \quad (1.22)$$

valida $\forall \xi \in \mathbb{R}$. Otteniamo allora una famiglia di rette parallele con pendenza $\pm C_0$, su cui il campo si mantiene costante in dipendenza da ξ .

Considerando il caso in cui la variabile y assuma il valore di tempo t , osserviamo che la velocità $\frac{dx}{dt} = \pm C_0$ è costante e che la soluzione di (1.19), la cui regolarità è garantita dal fatto che la funzione h sia di classe C^1 , è del tipo *Travelling Waves*:

$$u(x, t) = h(x \mp C_0 t). \quad (1.23)$$

Definizione 1.21. Il *Modello di Burger* è descritto dalla seguente PDE di I ordine quasi lineare e omogenea:

$$u_y + uu_x = 0. \quad (1.24)$$

Il relativo problema ai valori iniziali è formulato nella seguente maniera:

$$\begin{cases} uu_x + u_y = 0 \\ u(x, 0) = h(x) \end{cases} \quad (1.25)$$

$\forall (x, y) \in \Omega$, con h di classe C^1 nota.

Analogamente al caso precedente, cerchiamo le *curve caratteristiche*:

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = u(x, y) = z \\ \frac{dy}{d\tau} = 1 \\ \frac{dz}{d\tau} = 0, \end{cases} \quad (1.26)$$

da cui, integrando:

$$\begin{cases} x = u\tau + \xi \\ y = \tau + \eta \\ z = u = h(\xi), \end{cases} \quad (1.27)$$

con $\xi \in \mathbb{R}$ e $h(\xi)$ costante lungo le *curve caratteristiche*. Per semplicità scegliamo $\eta = 0$ e otteniamo $y = \tau$. Di conseguenza, la prima equazione del sistema (1.27) diventa:

$$x = uy + \xi, \quad (1.28)$$

valida $\forall \xi \in \mathbb{R}$. Ciò significa che, al variare di ξ , si ottengono pendenze diverse ed è possibile che due rette si intersechino: il fatto che due *curve caratteristiche* possano intersecarsi in un punto è tipico della non linearità del modello.

Anche in questo caso, se interpretiamo y come variabile temporale, possiamo osservare che la velocità $\frac{dx}{dy} = u(x, y)$ non è costante e otteniamo una soluzione per (1.27) del tipo *Travelling Waves*:

$$u(x, y) = h(x - uy), \quad (1.29)$$

in cui nonostante la regolarità del dato iniziale, si può perdere la regolarità della soluzione. Si parla in questo caso di *blow-up* della soluzione o di *catastrofe del gradiente*. Analizziamo allora la regolarità di $u(x, y)$, per capire sotto quali condizioni avvenga catastrofe del gradiente.

Consideriamo:

$$u_x = h'(x - uy)(1 - u_x y), \quad (1.30)$$

per cui, ponendo $s := x - uy$ si ha:

$$u_x = \frac{h'(s)}{1 + h'(s)y}.$$

È logico, interpretando y come tempo, supporre $y > 0$. Osserviamo che:

- se $h'(s) > 0$, allora $u_x \in C(\Omega, \mathbb{R})$. Cioè fornendo un dato iniziale per cui h risulti monotona crescente si mantiene la regolarità della soluzione;
- se $h'(s) < 0$ e $h'(s) = -|h'(s)|$, allora esiste un tempo critico che annulla il denominatore $D := 1 - |h'(s)|$, definito come il primo istante in cui si perde regolarità:

$$y_c(s) := \min_{s \in J \subset \mathbb{R}} \frac{1}{|h'(s)|}$$

tale che

$$\lim_{y \rightarrow y_c} |u_x| = +\infty.$$

Cioè, fornendo un dato iniziale non monotono crescente si perde la regolarità della soluzione fuori dall'intervallo massimale $[0; y_c[$ e si dice che l'onda degenera in un'onda d'urto, che rappresenta una soluzione debole del problema.

1.2 PDEs del II ordine

Definizione 1.22. Data una generale PDE del II ordine, scalare, in due variabili indipendenti reali x e y , considerando la scrittura generale

$$a(\cdot)u_{xx}(x, y) + 2b(\cdot)u_{xy}(x, y) + c(\cdot)u_{yy}(x, y) = d(\cdot), \quad (1.31)$$

con $a, b, c, d \in C^1(\Omega', \mathbb{R})$, con $\Omega' \subseteq \mathbb{R}^5$, si dice:

- *quasi lineare* se

$$(\cdot) = (x, y, u(x, y), u_x(x, y), u_y(x, y));$$

- *lineare* se

$$(\cdot) = (x, y),$$

nel qual caso possiamo riscrivere la PDE nella forma

$$a(\cdot)u_{xx}(x, y) + 2b(\cdot)u_{xy}(x, y) + c(\cdot)u_{yy}(x, y) = d(\cdot)u_x + e(\cdot)u_y + f(\cdot)u + g(\cdot).$$

Inoltre essa è omogenea se e solo se $g(\cdot) = 0$.

Definizione 1.23. In presenza di una PDE del II ordine quasi lineare, possiamo definire una matrice simmetrica di ordine 2 associata alla parte principale, che viene detta *matrice caratteristica del modello*, indicata con A e definita come segue:

$$A = \begin{bmatrix} -a(\cdot) & -b(\cdot) \\ -b(\cdot) & -c(\cdot) \end{bmatrix},$$

il cui determinante è $\det(A) = a(\cdot)c(\cdot) - b(\cdot)^2$.

Una PDE del II ordine si dice:

- *ellittica* se A è definita in segno, cioè se $\det(A) > 0, \forall(x, y, u(x, y), u_x(x, y), u_y(x, y))$;
- *iperbolica* se A è indefinita in segno, cioè se $\det(A) < 0, \forall(x, y, u(x, y), u_x(x, y), u_y(x, y))$;
- *parabolica* se A è singolare, cioè se $\det(A) = 0, \forall(x, y, u(x, y), u_x(x, y), u_y(x, y))$.

Osservazione 1.24. I modelli ellittici descrivono modelli stazionari, mentre quelli parabolici ed iperbolici descrivono modelli evolutivi.

Introduciamo, anche per le PDEs di II ordine, il *Problema di Cauchy* e la nozione di *curva caratteristica*.

Definizione 1.25. Data una PDE quasi lineare di II ordine, assegnare un *Problema di Cauchy* significa assegnare una curva regolare Γ del piano, contenuta in Ω , del tipo:

$$\Gamma : \begin{cases} x = f(s) \\ y = g(s), \end{cases} \quad (1.32)$$

dove $f, g \in C^1(J, \mathbb{R})$, con $J \subset \mathbb{R}$, tali che sia verificata la condizione

$$f'(s)^2 + g'(s)^2 > 0, \quad \forall s \in J$$

e su cui sono note le seguenti relazioni:

$$\begin{cases} u(f(s), g(s)) = h(s) \\ u_x(f(s), g(s)) = \hat{\varphi}(s) \\ u_y(f(s), g(s)) = \psi(s) \end{cases} \quad (1.33)$$

$\forall P_\Gamma(s) \in \Gamma$, con $h(s) \in C^2(J, \mathbb{R}), \hat{\varphi}(s) \in C^1(J, \mathbb{R}), \psi(s) \in C^1(J, \mathbb{R})$ funzioni date.

Anche in questo caso, è possibile dare una seconda definizione di *Problema di Cauchy*, come segue:

Definizione 1.26. Data una PDE quasi lineare di II ordine, assegnare un *Problema di Cauchy* significa assegnare una curva regolare Γ di \mathbb{R}^3 , contenuta

in Ω , del tipo:

$$\begin{cases} x = f(s) \\ y = g(s) \\ z = h(s), \end{cases} \quad (1.34)$$

su cui siano note le derivate parziali prime u_x e u_y .

Osservato che

$$\frac{d}{ds}u(f(s), g(s)) = u_x(f(s), g(s))f'(s) + u_y(f(s), g(s))g'(s),$$

valgono $\forall P_\Gamma(s) \in \Gamma$, fissati i dati di Cauchy, le seguenti condizioni di compatibilità:

$$\begin{cases} u_x(f(s), g(s))f'(s) + u_y(f(s), g(s))g'(s) = h'(s) \\ u_{xx}(f(s), g(s))f'(s) + u_{yx}(f(s), g(s))g'(s) = \hat{\varphi}'(s) \\ u_{yx}(f(s), g(s))f'(s) + u_{yy}(f(s), g(s))g'(s) = \psi'(s). \end{cases} \quad (1.35)$$

Definiamo ora $(\cdot(s)) = (f(s), g(s), h(s), \hat{\varphi}(s), \psi(s))$ per ottenere il seguente sistema di Cramer non omogeneo, valido $\forall P_\Gamma(s) \in \Gamma$:

$$\begin{cases} a(\cdot(s))u_{xx}(f(s), g(s)) + 2b(\cdot(s))u_{xy}(f(s), g(s)) + c(\cdot(s))u_{yy}(f(s), g(s)) = d(\cdot(s)) \\ f'(s)u_{xx}(f(s), g(s)) + g'(s)u_{yx}(f(s), g(s)) = \hat{\varphi}'(s) \\ f'(s)u_{yx}(f(s), g(s)) + g'(s)u_{yy}(f(s), g(s)) = \psi'(s). \end{cases} \quad (1.36)$$

Considerandone il determinante

$$D = \begin{vmatrix} a(\cdot(s)) & 2b(\cdot(s)) & c(\cdot(s)) \\ f'(s) & g'(s) & 0 \\ 0 & f'(s) & g'(s) \end{vmatrix}$$

possiamo osservare che:

$$D = a(\cdot(s))g'(s)^2 - 2b(\cdot(s))f'(s)g'(s) + c(\cdot(s))f'(s)^2 = g'(s)^2 \left(a - 2b\frac{f'(s)}{g'(s)} + c\left(\frac{f'(s)}{g'(s)}\right)^2 \right). \quad (1.37)$$

Analogamente al caso precedente, applicando il *teorema di Cramer*, definiamo il concetto di *curve caratteristiche*, ricordando che se $D \neq 0$, allora il sistema (1.36) è determinato e la conoscenza delle derivate parziali implica univocamente la conoscenza delle derivate seconde $\forall P(s)$. In tal caso Γ si dice *curva non caratteristica* e la sua importanza risiede nel fatto che le curve non caratteristiche permettono di dimostrare teoremi di esistenza e unicità della soluzione. In caso contrario diamo la seguente definizione.

Definizione 1.27. Con le notazioni precedenti, se $D = 0$, cioè se

$$c \left(\frac{dx}{dy} \right)^2 - 2b \frac{dx}{dy} + a = 0, \quad (1.38)$$

la curva di dati $\Gamma(s)$ si dice *curva caratteristica* e si denota con $\gamma(s)$. In tal caso il fatto che i dati di Cauchy siano noti non implica la conoscenza univoca delle derivate seconde, che risultano indeterminate.

Su una *curva caratteristica*, si ottiene da (1.38), nel caso in cui $c \neq 0$ (analogamente potremmo considerare il caso in cui $a \neq 0$):

$$\frac{dx}{dy} = \frac{b \pm \sqrt{\Delta}}{c}, \quad (1.39)$$

con $\Delta = b^2 - ac$. Possiamo allora distinguere tre casi, di cui i primi due descrivono modelli evolutivi rispettivamente iperbolico e parabolico, mentre il terzo descrive un modello ellittico stazionario:

- se $\Delta > 0$ si hanno due famiglie di curve caratteristiche reali e distinte $\frac{dx}{dy} = \gamma^\pm$, interpretabili come onde che si muovono con velocità $\frac{b \pm \sqrt{\Delta}}{c}$. In questo caso la PDE si classifica come iperbolica;
- se $\Delta = 0$ si ha una sola famiglia di curve caratteristiche reali ad un parametro e la PDE si classifica come parabolica;
- se $\Delta < 0$ non esiste alcuna famiglia di curve caratteristiche reali e siamo in presenza di una PDE parabolica. A differenza dei casi precedenti, entrambe le coordinate vengono interpretate come spaziali, perciò il modello risulta essere $2D$.

1.2.1 I modelli classici del II ordine

Introduciamo ora i tre modelli classici del II ordine, che rientrano nella classificazione precedente.

Definizione 1.28. Il *Modello di Laplace* è un modello stazionario ellittico 2D del tipo:

$$u_{xx} + u_{yy} = 0, \quad (1.40)$$

infatti $\Delta = b^2 - ac = -1 < 0$ e in ambito reale non si ha nessuna famiglia di curve caratteristiche. La versione 3D del modello è

$$\Delta u = 0.$$

Definizione 1.29. Il *Modello delle onde* è un modello evolutivo iperbolico del tipo:

$$u_{tt} - C_0^2 u_{xx} = 0, \text{ con } C_0 \text{ costante}, \quad (1.41)$$

infatti $\Delta = b^2 - ac = C_0^2 > 0$. Ciò significa che si hanno due famiglie di curve caratteristiche reali e distinte $\frac{dx}{dy} = \pm C_0$. Infatti, operando uno splitting operatoriale si ha:

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial t^2} - C_0 \frac{\partial^2}{\partial x^2}\right)u(x, t) = 0 \Leftrightarrow \left(\frac{\partial}{\partial t} - C_0 \frac{\partial}{\partial x}\right)\left(\frac{\partial}{\partial t} + C_0 \frac{\partial}{\partial x}\right)u(x, t) = 0,$$

per cui si ottengono due equazioni del I ordine del tipo onde lineari (1.19):

$$u_t \pm C_0 u_x = 0.$$

Il modello 3D è:

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = C_0^2 \Delta u \quad \forall (\vec{x}, t), \text{ con } C_0 > 0 \text{ costante.}$$

Definizione 1.30. Il *Modello di diffusione* è un modello evolutivo parabolico del tipo:

$$u_t = D u_{xx}, \text{ con } D > 0 \text{ costante}, \quad (1.42)$$

infatti $\Delta = b^2 - ac = 0$ e si ha una famiglia di curve caratteristiche reali e distinte, tale per cui γ è una curva caratteristica se e solo se $\frac{dt}{dx} = 0$, cioè se e solo se t è costante. Formalmente:

$$\left| \frac{dx}{dt} \right| = +\infty.$$

In questo caso il modello parabolico ha modulo della velocità infinito e si parla di paradosso della velocità infinita.

Il modello 3D è:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\Delta u, \forall(\vec{x}, t), \text{ con } D > 0 \text{ costante,}$$

dove D rappresenta la mobilità diffusiva ed è detto coefficiente di diffusione.

È possibile aggiungere un termine di reazione di tipo logistico:

$$r(u) = \lambda u(1 - u), \text{ con } \lambda > 0 \text{ costante,}$$

dove compaiono un fattore di crescita proporzionale al campo ed uno di decrescita proporzionale al quadrato del campo u . L'aggiunta del termine di reazione permette di ottenere il *modello di diffusione e reazione*:

$$u_t = D\Delta u + \lambda u(1 - u).$$

È possibile operare una generalizzazione a mobilità diffusive non costanti $D = D(u)$, in cui

$$u_t = D(u)\Delta u + D'(u)\nabla u \nabla u + r(u),$$

ma nel seguito prenderemo in esame solo il primo caso.

I modelli di diffusione e reazione possono essere considerati come modelli del tipo *flusso-gradiente*, in quanto, introducendo il *flusso* $\vec{J}(\vec{x}, t) = -\nabla u(\vec{x}, t)$ per la versione 3D (o analogamente $J(x, t) = -Du_x(x, t)$ per la versione 1D), è possibile riscriverli nel modo seguente:

$$\begin{cases} u_t = -\nabla \cdot \vec{J} + r(u) \\ \vec{J}(x, t) = -D\nabla u(\vec{x}, t), \end{cases} \quad (1.43)$$

eventualmente con termine di reazione nullo.

La seconda PDE si dice *equazione costitutiva* ed è istantanea e stazionaria.

Osservazione 1.31. L'istantaneità dell'equazione costitutiva (1.43)₂ implica che, assumendo $r(u) = 0$, se $\nabla u(\vec{x}, t) = 0$ allora $\vec{J}(\vec{x}, t) = 0$.

Sperimentalmente si osserva però un ritardo di risposta, poiché l'effetto inquinante non cessa istantaneamente. Ciò si traduce matematicamente nell'introduzione di un tempo $0 < \tau \ll 1$, detto *tempo di rilassamento*.

L'equazione costitutiva diventa allora

$$\vec{J}(\vec{x}, t + \tau) = -D\nabla u(\vec{x}, t).$$

Il modello ottenuto in seguito alla modifica porta ad una correzione iperbolica del modello di diffusione e reazione, che si dice *correzione del tipo Maxwell-Cattaneo*:

$$\begin{cases} u_t = -\nabla \cdot \vec{J} + r(u) \\ \tau \vec{J}_t + \vec{J} = -D\nabla u \end{cases} \quad (1.44)$$

per cui il modello (1.43) passa dall'essere parabolico all'essere iperbolico e diviene un sistema evolutivo di due PDEs del I ordine.

Osservazione 1.32. Consideriamo la versione 1D del modello (1.44) e osserviamo che derivando rispetto al tempo l'equazione (1.44)₁ e rispetto allo spazio (1.44)₂ ed operando una sottrazione tra le due equazioni ottenute, risulta:

$$u_{tt} = \frac{D}{\tau} u_{xx} - \frac{1}{\tau} u_t + \frac{r(u)}{\tau} + r(u)_t,$$

perciò il termine $u_{tt} - \frac{D}{\tau} u_{xx}$ si può scrivere come un'espressione costituita da termini di ordine inferiore: abbiamo una PDE del II ordine iperbolica, con $C_0^2 = \frac{D}{\tau} > 0$. Osserviamo che se $\tau \rightarrow 0^+$ allora $C_0^2 \rightarrow +\infty$ e ricadiamo nel paradosso della velocità infinita di propagazione.

Possiamo allora introdurre un nuovo modello, il Modello delle Onde Smorzate, con $r(u) = 0$, che descrive onde la cui ampiezza di oscillazione decresce con il tempo:

$$\tau u_{tt} + u_t - D u_{xx} = 0,$$

osservando che, se $\tau \rightarrow 0$, riotteniamo il modello diffusivo iniziale (1.42).

Osservazione 1.33. È possibile operare un test di iperbolicità sulla correzione di Maxwell-Cattaneo (1.44) con $r(u) = 0$.

Consideriamo il modello unidimensionale:

$$\begin{cases} u_t = -J_x \\ J_t = -\frac{D}{\tau}u_x - \frac{J}{\tau}, \end{cases} \quad (1.45)$$

la cui matrice caratteristica associata è

$$A = \begin{bmatrix} 0 & -1 \\ -\frac{D}{\tau} & 0 \end{bmatrix}$$

Cerchiamo gli autovalori della matrice A , imponendo $\det(A - \lambda\mathbb{I}) = 0$, con

$$A - \lambda\mathbb{I} = \begin{bmatrix} -\lambda & -1 \\ -\frac{D}{\tau} & -\lambda \end{bmatrix}$$

Si ottiene $\lambda^2 - \frac{D}{\tau} = 0$ e, poiché abbiamo supposto D e τ positivi e costanti, si ha:

$$\lambda^\pm = \pm \sqrt{\frac{D}{\tau}}.$$

Avendo trovato autovalori reali e distinti, abbiamo conferma dell'iperbolicità del modello.

Analogamente per il caso tridimensionale.

Osservazione 1.34. Il modello di diffusione e reazione (1.42), eventualmente con termine logistico, diventa un *modello di diffusione-reazione di tipo trasporto* quando compare un termine di trasporto del tipo $c = v(x, t)$. Per cui il modello diventa:

$$u_t + v(x, t)u_x = Du_{xx} + \lambda u(1 - u).$$

In generale il termine di trasporto c può essere una funzione della variabile u e assume significati differenti al variare del modello considerato.

1.3 Curve caratteristiche interpretabili come curve di discontinuità del I e del II ordine

È possibile interpretare le curve caratteristiche come curve di discontinuità del I e del II ordine del campo incognito u , fornendo così un'interpretazione fisica delle onde iperboliche tipiche dei modelli evolutivi iperboliche. Come in precedenza, consideriamo $(x, y) \in \Omega \subset \mathbb{R}^2$. Sia Γ una curva regolare definita su $\Omega \subset \mathbb{R}^2$, descritta dall'equazione $x = \phi(y)$, tale che $\phi'(y) \neq 0$. Analogamente avremmo potuto scegliere $y = \phi(x)$, imponendo la relativa condizione di regolarità.

Definiamo

$$\lambda := \frac{dx}{dy} = \phi'(y),$$

osservando che se $y = t$ indica la variabile temporale, allora λ dimensionalmente indica una velocità.

La curva divide Ω nelle sue parti Ω^I e Ω^{II} così definite:

$$\begin{cases} \Omega^I \cup \Omega^{II} = \Omega - \Gamma \\ \Omega^I \cap \Omega^{II} = \emptyset. \end{cases}$$

Richiediamo che u sia continua $\forall P \in \Omega^I \cup \Gamma$ e $\forall P \in \Omega^{II} \cup \Gamma$.

Definizione 1.35. Definiamo per ogni $P_\Gamma = (\phi(y), y) \in \Gamma$ il salto di u attraverso Γ :

$$[u](y) := \lim_{P \rightarrow P_\Gamma^{II}} u - \lim_{P \rightarrow P_\Gamma^I} u = u^{II}(\phi(y), y) - u^I(\phi(y), y). \quad (1.46)$$

Osservazione 1.36. Se u è continua $\forall P_\Gamma$, allora $[u](y) = 0 \forall y > 0$, poiché si osserva che $[u] = [u](y) \forall y > 0$.

Potendo contare su regolarità addizionali, ovvero $u \in C^1$ su $\Omega^I \cup \Gamma$ e su $\Omega^{II} \cup \Gamma$, vale la seguente *condizione di compatibilità dei salti per il primo ordine*:

$$\frac{d}{dy}[u](y) = [u_y] + [u_x]\phi'(y) = [u_y] + \lambda[u_x], \quad (1.47)$$

dove

$$\begin{aligned} [u_x] &= u_x^{II}(\phi(y), y) - u_x^I(\phi(y), y), \\ [u_y] &= u_y^{II}(\phi(y), y) - u_y^I(\phi(y), y). \end{aligned}$$

Osserviamo che se $[u](y) = 0$ allora vale la seguente relazione:

$$[u_y] = -\lambda[u_x].$$

Definizione 1.37. Si dice *ampiezza di discontinuità del salto del primo ordine* la seguente grandezza:

$$\delta u(y) := [u_x](y). \quad (1.48)$$

Se vale $[u] = [u_y] = [u_x] = 0$, da (1.47) deriva che $u \in C^1(\Omega^+, \mathbb{R})$. Se, invece, richiediamo che $u \in C^2$ su $\Omega^I \cup \Gamma$ e su $\Omega^{II} \cup \Gamma$ con discontinuità del salto di secondo ordine attraverso Γ , quindi $[u_{xx}] \neq 0$, $[u_{yy}] \neq 0$ e $[u_{xy}] \neq 0$, dalla (1.47) valgono le seguenti ulteriori *condizioni di compatibilità fra i salti per il secondo ordine*:

$$\begin{cases} \frac{d}{dy}[u_x](y) = [u_{xy}] + \lambda[u_{xx}] \\ \frac{d}{dy}[u_y](y) = [u_{yy}] + \lambda[u_{yx}]. \end{cases} \quad (1.49)$$

Osserviamo che, avendo supposto $u \in C^2$, per il teorema di Schwarz il salto delle derivate rettangolari non cambia cambiando l'ordine, cioè $[u_{xy}] = [u_{yx}]$. Se $[u_x] = [u_y] = 0$, da (1.49) otteniamo:

$$\begin{cases} -[u_{xx}]\lambda = [u_{xy}] \\ -[u_{xy}]\lambda = [u_{yy}]. \end{cases} \quad (1.50)$$

Definizione 1.38. Si dice *ampiezza di discontinuità del secondo ordine* la grandezza:

$$\delta u(y) := [u_{xx}](y) \quad \forall y.$$

Alla luce della definizione precedente, possiamo riscrivere il sistema (1.50) nel modo seguente:

$$\begin{cases} [u_{xy}] = -\lambda\delta u(y) \\ [u_{yy}] = \lambda^2\delta u(y) \end{cases} \quad (1.51)$$

Definizione 1.39. [Curva di discontinuità del primo ordine] Sia $\Gamma \subset \Omega$ tale che $x = \phi(y)$. Essa è una *curva di discontinuità del primo ordine* per il campo u se e solo se per $u \in C^1$ su $\Omega^I \cup \Gamma$ e $\Omega^{II} \cup \Gamma$ si ha:

$$\begin{cases} [u](y) = 0 & \forall P_\Gamma \\ [u_x](y) \neq 0 & \forall P_\Gamma. \end{cases} \quad (1.52)$$

Definizione 1.40. [Curva di discontinuità del secondo ordine] Sia $\Gamma \subset \Omega$ tale che $x = \phi(y)$. Essa è una *curva di discontinuità del secondo ordine* per il campo u se e solo se per $u \in C^2$ su $\Omega^I \cup \Gamma$ e $\Omega^{II} \cup \Gamma$ si ha:

$$\begin{cases} [u](y) = [u_x] = [u_y] = 0 & \forall P_\Gamma \\ [u_{xx}](y) \neq 0 & \forall P_\Gamma. \end{cases} \quad (1.53)$$

Teorema 1.41. *Le curve di discontinuità Γ definite in 1.39 e 1.40 sono tutte e sole le curve caratteristiche γ dei modelli di I e II ordine quasi lineari (1.4) e (1.31).*

Dimostrazione. Consideriamo l'equazione del salto della PDE del primo ordine quasi lineare (1.4):

$$[au_x + bu_y - c] = 0. \quad (1.54)$$

Per la linearità del limite e poiché a, b e c sono funzioni almeno continue vale:

$$a[u_x] + b[u_y] - [c] = 0, \quad (1.55)$$

con $[c] = 0$. Per la condizione di compatibilità (1.47) e per la continuità di u si può riscrivere:

$$[u_x](a - b\lambda) = 0. \quad (1.56)$$

Per ipotesi Γ è una curva di discontinuità del primo ordine, quindi $[u_x] \neq 0$. Otteniamo allora la seguente equazione caratteristica:

$$a - b\lambda = 0,$$

da cui otteniamo $\lambda = \frac{a}{b}$.

Ricordiamo che $\lambda = \frac{dx}{dy}$, quindi otteniamo la stessa relazione trovata per le

curve caratteristiche associate alla PDE (1.4) (si veda la definizione 1.10):

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = a \\ \frac{dy}{d\tau} = b \\ \frac{dz}{d\tau} = \frac{du}{d\tau} = c. \end{cases} \quad (1.57)$$

Osserviamo che λ è sempre reale.

Consideriamo ora l'equazione del salto della PDE del secondo ordine (1.31) quasi lineare:

$$a[u_{xx}] + 2b[u_{xy}] + c[u_{yy}] = 0. \quad (1.58)$$

Dalle condizioni di compatibilità (1.49), otteniamo:

$$a[u_{xx}] + 2b\lambda[u_{xx}] + c\lambda^2[u_{xx}] = 0, \quad (1.59)$$

da cui:

$$[u_{xx}](a - 2b\lambda + c\lambda^2) = 0.$$

Per ipotesi $[u_{xx}] \neq 0$. Allora otteniamo l'equazione caratteristica seguente:

$$a - 2b\lambda + c\lambda^2 = 0. \quad (1.60)$$

Ricordando che $\lambda = \frac{dx}{dy}$, allora:

$$c \left(\frac{dx}{dy} \right)^2 - 2b \left(\frac{dx}{dy} \right) + a = 0.$$

Risolvendo l'equazione otteniamo:

$$\frac{dx}{dy} = \frac{b \pm \sqrt{b^2 - ac}}{c},$$

cioè la stessa relazione trovata per le curve caratteristiche associate alla PDE (1.31) quasi lineare.

Viceversa, consideriamo la (1.56). Sapendo che $[u_x] \neq 0$, allora deve valere $a - \lambda b = 0$, per cui le curve caratteristiche sono le uniche che ammettono un salto di tale ampiezza. Analogamente per il caso delle PDEs del II ordine. \square

Osservazione 1.42. Se la variabile y assume significato temporale, le curve caratteristiche possono essere interpretate come onde di discontinuità che si muovono con velocità reale finita, tipicamente se si considerano modelli evolutivi iperbolici del I e del II ordine.

È possibile operare una generalizzazione ad un sistema quasi lineare del I ordine in \mathbb{R}^n , attribuendo alla variabile y il significato di tempo, per cui $y = t$.

Sia $\vec{u} \in C^1(\Omega, \mathbb{R}^n)$. Consideriamo una PDE vettoriale della forma:

$$\vec{u}_t + A(\vec{x}, t, \vec{u}(\vec{x}, t))\vec{u}_x = \vec{c}(\vec{x}, t, \vec{u}(\vec{x}, t)), \quad (1.61)$$

dove A è la *matrice caratteristica del modello*, di ordine n , e c è un campo vettoriale almeno continuo. Analogamente al caso precedente le curve caratteristiche di (1.61) possono essere caratterizzate come curve di discontinuità del I ordine per \vec{u} , dunque è possibile enunciare la seguente definizione.

Definizione 1.43. Si dice *ampiezza di discontinuità* di \vec{u} la seguente grandezza:

$$\delta\vec{u} := [\vec{u}_x].$$

Essendo c continuo, sappiamo che $[\vec{c}] = 0$. Consideriamo allora il sistema del salto di (1.61):

$$[\vec{u}_t] + A[\vec{u}_x] = \vec{0}. \quad (1.62)$$

Vale la condizione di compatibilità $[\vec{u}_t] = -\lambda[\vec{u}_x]$ che deriva da quella scalare, perciò la (1.62) diventa:

$$-\lambda[\vec{u}_x] + A[\vec{u}_x] = \vec{0},$$

da cui

$$(A - \lambda I)[\vec{u}_x] = \vec{0},$$

valida se e solo se $\det(A - \lambda I) = 0$. Tale equazione è l'equazione caratteristica che porge gli autovalori di A , che indichiamo con $\lambda^{(i)} \forall i = 1, \dots, n$. Abbiamo ottenuto allora una famiglia di n curve caratteristiche:

$$\gamma^{(i)} : \frac{dx}{dt} = \lambda^{(i)}.$$

Definizione 1.44 (Modello genuinamente non lineare). Un modello espresso dalla PDE vettoriale (1.61) si dice *genuinamente non lineare* se:

$$\nabla_{\vec{u}} \lambda^{(i)} = \left(\frac{\partial \lambda^{(i)}}{\partial u_1}, \dots, \frac{\partial \lambda^{(i)}}{\partial u_n} \right) \neq \vec{0} \quad \forall i = 1, \dots, n.$$

Definizione 1.45. [Sistema iperbolico e strettamente iperbolico] Il sistema (1.61) si dice *iperbolico* se e solo se gli autovalori della matrice A sono tutti reali; si dice *strettamente o fortemente iperbolico* se è iperbolico e se gli autovalori di A sono anche distinti.

Definizione 1.46 (Condizione di eccezionalità secondo Lax). La k -esima curva caratteristica $\gamma^{(k)}$ descritta da $\lambda^{(k)} = \frac{dx}{dy}$, nel caso in cui y rappresenti il tempo, ovvero la k -esima onda di discontinuità che si muove lungo l'asse x con velocità reale $\lambda^{(k)}$, si dice *eccezionale secondo Lax* se vale la condizione:

$$\nabla_{\vec{u}} \lambda^k \cdot r^{(k)} = 0,$$

dove $r^{(k)} \in \text{Ker}(\lambda^{(k)})$ è l'autovettore destro, cioè $(A - \lambda^{(k)}I)r^{(k)} = 0$.

Si dice che il modello è *linearmente degenere* lungo $\lambda^{(k)}$: lungo le onde che si muovono con queste velocità, il modello si comporta come se fosse lineare. In questo caso non si verifica la cosiddetta "catastrofe del gradiente", in caso contrario per i modelli non lineari può accadere che esista un tempo critico finito tale per cui il modulo dell'ampiezza di discontinuità esploda al limite, cioè:

$$\exists t_c < +\infty \quad (t_c > 0) \text{ tale che } \lim_{t \rightarrow t_c} \|\delta \vec{u}\| = +\infty.$$

In tal caso avviene una degenerazione delle onde iperboliche in onde d'urto.

1.4 Il Metodo delle Onde Dispersive

Il *Metodo delle Onde Dispersive*, anche detto *Metodo dei Modi di Fourier*, è un metodo per la ricerca di particolari soluzioni, applicabile solo a modelli lineari o linearizzati. Consiste nella ricerca di una soluzione s_0 stazionaria

e omogenea, la quale viene perturbata prima di procedere allo studio del sistema linearizzato intorno alla soluzione di equilibrio messa in evidenza. Considereremo, anche in questo caso, due variabili indipendenti x e y , in cui la variabile y ha significato temporale e si assume per questo motivo positiva, per cui poniamo $y = t > 0$.

Si cerca una soluzione del tipo *Onde Dispersive*, che è una funzione definita come segue:

$$s(x, t) = s_1 e^{i(kx - \omega t)}, \text{ se } x \in \mathbb{R} \quad (1.63)$$

oppure

$$s(x, t) = s_1 e^{i(\vec{k} \cdot \vec{x} - \omega t)}, \text{ se } x \in \mathbb{R}^n, n > 1 \quad (1.64)$$

dove:

- $\vec{k} \in \mathbb{R}^n$ è il *vettore d'onda* (poniamo $k = \|\vec{k}\|$ numero d'onda);
- ω indica la *frequenza* o *pulsazione*, che può essere reale o complessa e dipende dal numero d'onda k mediante la cosiddetta *equazione di dispersione* $\omega = \omega(k)$;
- $V_f = \frac{\omega}{k}$ è la *velocità di fase*, che assume senso fisico nel caso in cui $\omega \in \mathbb{R}$.

Si definisce il *parametro di stabilità* $\sigma = -i\omega$, da cui dipende il comportamento della soluzione:

- se $\omega \in \mathbb{R}$, allora $\sigma \in \mathbb{C}$ è un immaginario puro e la soluzione cercata (1.63) o (1.64) avrà comportamento oscillatorio nel tempo;
- se invece $\omega = Re(\omega) + i Im(\omega) \in \mathbb{C}$, con $Im(\omega) \neq 0$ allora

$$\sigma = -i\omega = -iRe(\omega) + Im(\omega),$$

quindi condizione sufficiente affinché la soluzione abbia una crescita di tipo esponenziale nel tempo è che $Im(\omega) > 0$.

Si cerca poi una perturbazione della soluzione del tipo *Onde Dispersive*, definite come segue:

$$0 \neq \delta s = s_1 e^{i(kx - \omega t)}, \quad (1.65)$$

nel caso di grandezze a valori scalari, o del tipo

$$0 \neq \delta \vec{s} = \vec{s}_1 e^{i(\vec{k} \cdot \vec{x} - \omega t)}, \quad (1.66)$$

nel caso di grandezze vettoriali, per le quali valgono le seguenti identità, che si utilizzano durante l'applicazione del metodo:

1.

$$\frac{\partial}{\partial t} \delta s = -i\omega \delta s \quad (1.67)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \delta \vec{s} = -i\omega \delta \vec{s} \quad (1.68)$$

2. Posto $\vec{n} = \frac{\vec{k}}{k}$ *versore d'onda*,

$$\nabla \delta s = \delta s i\vec{k} = ik \delta s \vec{n}, \quad (1.69)$$

$$\nabla \delta \vec{s} = \delta \vec{s} \otimes i\vec{k} = ik \delta \vec{s} \otimes \vec{n}, \quad (1.70)$$

dove l'operazione *diade* o *prodotto tensoriale* tra due vettori, indicata con \otimes , è lineare, non invertibile e definita, fissati $\vec{u}, \vec{v} \in \mathbb{R}^3$, come:

$$(\vec{u} \otimes \vec{v})\vec{w} = (\vec{v} \cdot \vec{w})\vec{u}, \quad \forall \vec{w} \in \mathbb{R}^3$$

3.

$$\nabla \delta \cdot \vec{s} = \delta \vec{s} \cdot i\vec{k} = ik \delta \vec{s} \cdot \vec{n} \quad (1.71)$$

4.

$$\nabla \times \delta \vec{s} = i\vec{k} \times \delta \vec{s} = k(i\vec{n} \times \delta \vec{s}) \quad (1.72)$$

5.

$$\Delta \delta s = -k^2 \delta s \quad (1.73)$$

$$\Delta \delta \vec{s} = -k^2 \delta \vec{s} \quad (1.74)$$

1.5 Introduzione alla formulazione integrale delle Leggi di Bilancio 38

Per studiare la stabilità di una soluzione stazionaria e omogenea s_0 , infatti, cerchiamo una perturbazione del tipo (1.65) o (1.66), per poi analizzare l'equazione di dispersione $\omega = \omega(k)$ e studiare la stabilità tramite il parametro di stabilità σ . Considerando la stabilità secondo Ljapunov, definita come segue, possiamo giungere a conclusioni riguardanti la stabilità della soluzione di equilibrio:

Definizione 1.47. Una soluzione s_0 si dice di *equilibrio stabile secondo Ljapunov* se:

$$\forall \epsilon > 0 \exists \delta_\epsilon > 0 : \forall s(x, 0) \in B(s_0, \delta_\epsilon) \|s(x, t) - s_0\| < \epsilon.$$

Inoltre s_0 si dice *asintoticamente stabile secondo Ljapunov* se:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} s(x, t) = s_0.$$

Otteniamo che:

- se $\sigma \in \mathbb{R}^+$ si ha instabilità,
- se $\sigma \in \mathbb{R}^-$ si ha stabilità asintotica,
- se $\sigma \in \mathbb{C}$ con $\sigma_R = 0$, cioè se σ è un immaginario puro, si ha stabilità neutra,
- se $\sigma = \sigma_R + i\sigma_I \in \mathbb{C}$ con $\sigma_R \neq 0$, la stabilità dipende dal segno della parte reale σ_R , cioè dalla parte immaginaria di ω (ricordando che $\sigma = -i\omega$).

1.5 Introduzione alla formulazione integrale delle Leggi di Bilancio

Definizione 1.48. Un *corpo continuo* è postulato come un insieme infinito di punti, che localizziamo mediante l'identificazione tra un punto e un vettore posizione, in regioni regolari dell'ambiente euclideo \mathbb{E}^3 , dette *configurazioni del corpo continuo*. Consideriamo due configurazioni:

1.5 Introduzione alla formulazione integrale delle Leggi di Bilancio 39

- *Configurazione di riferimento (iniziale)*, indicata con $B_R \subseteq \mathbb{E}^3$;
- *Configurazione attuale o istantanea* ad ogni generico istante $t > 0$, indicata con $B(t) \subseteq \mathbb{E}^3$.

Osservazione 1.49. Ciò significa che identifichiamo il generico punto P con il suo vettore posizione nella configurazione di riferimento B_R , cioè $P \equiv \vec{x}$, e usiamo la notazione $\vec{x}(t) = P(t) \forall t > 0$, così che $P(0) = \vec{x}(0) = \vec{x}$.

Definizione 1.50. Si dice *deformazione istantanea del corpo continuo* un diffeomorfismo fra aperti regolari di \mathbb{E}^3 di classe almeno C^1 , del tipo:

$$\vec{f}: B(0) \rightarrow B(t).$$

Si può lavorare con le coordinate spazio-temporali (\vec{x}, t) , cioè con coordinate spaziali \vec{x} fisse nel tempo, tipiche della descrizione lagrangiana dei corpi elastici, oppure con coordinate del tipo $(\vec{x}(t), t)$, cioè con coordinate spaziali istantanee dipendenti dal tempo t , tipiche della descrizione euleriana dei fluidi.

L'equazione fondamentale per lo studio dei corpi continui è del tipo:

- Caso Lagrangiano:

$$\vec{x} = \vec{f}^{-1}(\vec{x}(t), t) \quad \text{con } \vec{x}(0) = \vec{x}; \quad (1.75)$$

- Caso Euleriano:

$$\vec{x}(t) = \vec{f}(\vec{x}, t). \quad (1.76)$$

Definizione 1.51. Si dice *tensore di deformazione* il tensore lagrangiano definito come segue:

$$F = \nabla_{\vec{x}} \vec{x} = \nabla_{\vec{x}} \vec{f}(\vec{x}, t).$$

Definiamo *coefficiente di dilatazione cubica* la grandezza scalare lagrangiana:

$$I = I(\vec{x}, t) = \det F(\vec{x}, t) > 0 \quad \forall (\vec{x}, t).$$

Osserviamo che $I = \det F(\vec{x}, 0) = 1 > 0$, infatti:

$$F(\vec{x}, 0) = \nabla_{\vec{x}} \vec{x}(0) = \nabla_{\vec{x}} \vec{x} = \mathbb{I}.$$

1.5 Introduzione alla formulazione integrale delle Leggi di Bilancio 40

Definizione 1.52. Si dice *vettore di spostamento* di \vec{x} il vettore lagrangiano:

$$\vec{u}(\vec{x}, t) := \vec{x}(t) - \vec{x} = \vec{f}(\vec{x}, t) - \vec{x}.$$

Osserviamo che vale:

$$\nabla_{\vec{x}} \vec{u}(\vec{x}, t) = \nabla_{\vec{x}} \vec{x}(t) - \mathbb{I} = F - \mathbb{I} \Rightarrow F = \mathbb{I} + \nabla_{\vec{x}} \vec{u}.$$

Definizione 1.53. Definiamo la seguente quantità a valori scalari, che utilizzeremo nel seguito:

- Notazione lagrangiana: $\varphi_m = \varphi(\vec{f}(\vec{x}, t), t) = \varphi(\vec{x}, t)$;
- Notazione euleriana (con s spaziale): $\varphi_s = \varphi(\vec{x}(t), t)$.

Definizione 1.54. Supponendo \vec{f} di classe C^2 , è possibile definire la *velocità del corpo continuo* e l'*accelerazione del corpo continuo*, indicate rispettivamente con \vec{V} e \vec{A} nel caso lagrangiano e con \vec{v} e \vec{a} nel caso euleriano:

- Caso lagrangiano:

$$\begin{aligned}\vec{V}(\vec{x}, t) &= \dot{\vec{x}} = \frac{\partial}{\partial t} \vec{f}(\vec{x}, t) = \vec{u}_t, \\ \vec{A}(\vec{x}, t) &= \ddot{\vec{x}} = \frac{\partial^2}{\partial t^2} \vec{f}(\vec{x}, t) = \vec{u}_{tt},\end{aligned}$$

dove $\vec{u}(\vec{x}, t)$ indica il vettore di spostamento.

- Caso euleriano:

$$\begin{aligned}\vec{v}(\vec{x}(t), t) &= \dot{\vec{x}} = \vec{V}(\vec{f}^{-1}(\vec{x}(t), t), t), \\ \vec{a}(\vec{x}(t), t) &= \ddot{\vec{x}} = \frac{d}{dt} \vec{v}(\vec{x}(t), t) = \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + (\nabla \vec{v}) \vec{v}.\end{aligned}$$

Definendo il *tensore velocità di deformazione* D e il *tensore di spin* W :

$$D = \frac{\nabla \vec{v} + \nabla \vec{v}^T}{2}, \quad W = \frac{\nabla \vec{v} - \nabla \vec{v}^T}{2}, \quad (1.77)$$

otteniamo:

$$\begin{aligned}\vec{a} = \ddot{\vec{x}} &= \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + (\nabla \vec{v} - \nabla \vec{v}^T) \vec{v} + \nabla \vec{v}^T \vec{v} \\ &= \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + 2W \vec{v} + \frac{\nabla \vec{v}^2}{2}.\end{aligned} \quad (1.78)$$

1.5 Introduzione alla formulazione integrale delle Leggi di Bilancio 41

Definizione 1.55. Definiamo il *tensore di deformazione destro di Cauchy-Green* come il tensore $\mathbb{C} = F^T F$. Allora:

- da (1.76) si ha:

$$d\vec{x}(t) = \frac{\partial \vec{f}}{\partial \vec{x}} d\vec{x} = F d\vec{x} \quad \forall t \quad (1.79)$$

$$\|d\vec{x}(t)\|^2 = d\vec{x} \cdot \mathbb{C} d\vec{x}; \quad (1.80)$$

- mentre da (1.81) deriva:

$$|d\vec{x}(t)| = \sqrt{d\vec{x} \cdot \mathbb{C} d\vec{x}} = |d\vec{x}| \sqrt{\vec{e} \cdot \mathbb{C} \vec{e}}, \quad (1.81)$$

dove $\vec{e} = \frac{d\vec{x}}{|d\vec{x}|}$.

Definizione 1.56. Una *parte regolare e materiale* di un corpo continuo è un aperto limitato e regolare $\mathbb{P}(t) \subseteq B(t)$, la cui frontiera $\partial\mathbb{P}(t)$ è abbastanza regolare da poter applicare il teorema di Gauss o della divergenza. Cioè è un aperto limitato regolare nel senso di Kellogg [8].

Teorema 1.57 (Teorema del Trasporto di Reynolds). *Sia $B(t)$ un corpo continuo e sia $\mathbb{P}(t) \subseteq B(t)$ una sua qualunque parte regolare e materiale. Sia $\varphi = \varphi(\vec{x}, t)$ un campo a valori scalari (o vettoriali $\vec{\varphi}$) di classe almeno C^1 , definito $\forall (\vec{x}(t), t) \in \mathbb{P}(t) \times \{t > 0\}$. Allora, nel formalismo euleriano, si ha:*

$$\frac{d}{dt} \int_{\mathbb{P}(t)} \varphi(\vec{x}(t), t) dv = \int_{\mathbb{P}(t)} \left(\frac{d}{dt} \varphi(\vec{x}(t), t) + \varphi(\vec{x}(t), t) \nabla_{\vec{x}} \cdot \vec{v} \right) dv \quad (1.82)$$

Nel caso in cui $\vec{\varphi} = \vec{\varphi}(\vec{x}, t)$ sia a valori vettoriale, vale:

$$\frac{d}{dt} \int_{\mathbb{P}(t)} \vec{\varphi}(\vec{x}(t), t) dv = \int_{\mathbb{P}(t)} \left(\frac{d}{dt} \vec{\varphi}(\vec{x}(t), t) + \vec{\varphi}(\vec{x}(t), t) \nabla_{\vec{x}} \cdot \vec{v} \right) dv \quad (1.83)$$

dove $dv = d_3\vec{x}$ è l'elemento di volume in $B(t)$ e $\vec{v} = \dot{\vec{x}}$.

Tenendo conto delle due seguenti uguaglianze:

$$\frac{d}{dt} \varphi(\vec{x}(t), t) = \frac{\partial}{\partial t} \varphi(\vec{x}(t), t) + \nabla_{\vec{x}} \varphi(\vec{x}(t), t) \cdot \vec{v} \quad (1.84)$$

$$\nabla_{\vec{x}} \varphi(\vec{x}(t), t) \cdot \vec{v} + \varphi(\vec{x}(t), t) \nabla_{\vec{x}} \cdot \vec{v} = \nabla_{\vec{x}} \cdot (\varphi(\vec{x}(t), t) \vec{v}) \quad (1.85)$$

1.5 Introduzione alla formulazione integrale delle Leggi di Bilancio 42

L'equazione (1.82) diventa:

$$\frac{d}{dt} \int_{\mathbb{P}(t)} \varphi(\vec{x}(t), t) dv = \int_{\mathbb{P}(t)} \left(\frac{\partial}{\partial t} \varphi(\vec{x}(t), t) + \nabla_{\vec{x}} \cdot (\varphi(\vec{x}(t), t) \vec{v}) \right) dv \quad (1.86)$$

Ovviamente, se $\mathbb{P}(t) = \mathbb{P}(0) \forall t$:

$$\frac{d}{dt} \int_{\mathbb{P}(0)} \varphi(\vec{x}, t) dv = \int_{\mathbb{P}(0)} \frac{\partial}{\partial t} \varphi(\vec{x}, t) dv \text{ con } \vec{x}(0) = \vec{x}. \quad (1.87)$$

Osservazione 1.58. Il teorema del trasporto è la versione 3D della formula di Leibniz per $\varphi = \varphi(x, t)$ con $x = x(t) \in (a(t), b(t))$ di classe almeno C^1 :

$$\frac{d}{dt} \int_{a(t)}^{b(t)} \varphi(\vec{x}(t), t) dx = \int_{a(t)}^{b(t)} \frac{\partial}{\partial t} \varphi(\vec{x}(t), t) dx + \varphi(b(t), t) \dot{b}(t) - \varphi(a(t), t) \dot{a}(t) \quad (1.88)$$

$\forall a, b$ di classe almeno C^1 al tempo t .

Dimostrazione. La dimostrazione è immediata per effetto del diffeomorfismo f , se esso opera sul LHS di (1.82), con i seguenti cambiamenti di variabile:

- $\mathbb{P}(t) \leftrightarrow \mathbb{P}(0)$,
- $\varphi_s(\vec{x}(t), t) \leftrightarrow \varphi_m(\vec{x}, t)$,
- $dv \leftrightarrow IdV$.

Si ottiene:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{P}(t)} \varphi(\vec{x}(t), t) dv &= \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{P}(0)} \varphi_m(IdV) \\ &= \int_{\mathbb{P}(0)} \frac{d}{dt} (\varphi_m I) dV \\ &= \int_{\mathbb{P}(0)} \left[\left(\frac{d}{dt} \varphi_m \right) I + \varphi_m \frac{d}{dt} I \right] dV \\ &= \int_{\mathbb{P}(0)} \left[\frac{d}{dt} \varphi_m + \varphi_m \nabla_{\vec{x}} \cdot \vec{v} \right] I dV. \end{aligned} \quad (1.89)$$

Tornando alle coordinate iniziali giungiamo alla tesi:

$$\int_{\mathbb{P}(t)} \left[\frac{d}{dt} \varphi + \varphi \nabla_{\vec{x}} \cdot \vec{v} \right] dv.$$

□

1.5 Introduzione alla formulazione integrale delle Leggi di Bilancio 43

Teorema 1.59 (Formulazione integrale di una legge generale di bilancio per campi a valori scalari di classe almeno C^1 nel formalismo euleriano). *Sia $\varphi = \varphi(\vec{x}(t), t)$ un campo a valori scalari di classe almeno C^1 , Allora:*

$$\frac{d}{dt} \int_{\mathbb{P}(t)} \varphi(\vec{x}(t), t) dv = - \int_{\partial\mathbb{P}(t)} \vec{J}_\varphi(\vec{x}(t), t) \cdot \vec{n} d\sigma(t) + \int_{\mathbb{P}(t)} r_\varphi(\vec{x}(t), t) dv \quad \forall \mathbb{P}(t), t, \quad (1.90)$$

dove $\vec{J}_\varphi(\vec{x}(t), t)$ è il vettore flusso relativo al campo $\varphi(\vec{x}(t), t)$ di classe almeno C^1 e $r_\varphi(\vec{x}(t), t)$ è il termine di supply, almeno continuo, noto per esperienza. Tale termine può essere di tipo sorgente, se positivo, o di tipo degradazione, se negativo. La coppia $(\vec{J}_\varphi, r_\varphi)$ è detta inflow associato a φ .

Il versore \vec{n} è la normale a $\partial\mathbb{P}(t)$.

Nel caso vettoriale la formulazione è la seguente:

$$\frac{d}{dt} \int_{\mathbb{P}(t)} \vec{\varphi}(\vec{x}(t), t) dv = - \int_{\partial\mathbb{P}(t)} \vec{J}_{\vec{\varphi}}(\vec{x}(t), t) \cdot \vec{n} d\sigma(t) + \int_{\mathbb{P}(t)} \vec{r}_{\vec{\varphi}}(\vec{x}(t), t) dv \quad \forall \mathbb{P}(t), t \quad (1.91)$$

ed in tal caso l'inflow associato a $\vec{\varphi}$ è rappresentato dalla coppia $(\vec{J}_{\vec{\varphi}}, \vec{r}_{\vec{\varphi}})$.

Teorema 1.60. *Per campi regolari scalari, con relativi inflow regolari, la formulazione integrale (1.90), lavorando su parti regolari e materiali, è equivalente alla seguente forma locale per campi scalari:*

$$\frac{\partial}{\partial t} \varphi + \nabla \cdot (\varphi \vec{v} + \vec{J}_\varphi) = r_\varphi, \quad \forall (\vec{x}(t), t) \in \mathbb{P}(t) \times \{t > 0\}, \quad (1.92)$$

detta forma del tipo divergenza. In forma convettiva, la (1.92) si può riscrivere:

$$\frac{d}{dt} \varphi + \varphi \nabla \cdot \vec{v} + \nabla \cdot \vec{J}_\varphi = r_\varphi, \quad \forall (\vec{x}(t), t) \in \mathbb{P}(t) \times \{t > 0\}. \quad (1.93)$$

Nel caso di campi vettoriali regolari, la formulazione integrale (1.91) è equivalente alla forma locale del tipo divergenza:

$$\frac{\partial}{\partial t} \vec{\varphi} + \nabla \cdot (\vec{\varphi} \otimes \vec{v} + \vec{J}_{\vec{\varphi}}) = \vec{r}_{\vec{\varphi}}, \quad \forall (\vec{x}(t), t) \in \mathbb{P}(t) \times \{t > 0\}, \quad (1.94)$$

anch'essa riscrivibile in forma convettiva:

$$\frac{d}{dt} \vec{\varphi} + \vec{\varphi} \nabla \cdot \vec{v} + \nabla \cdot \vec{J}_{\vec{\varphi}} = \vec{r}_{\vec{\varphi}}, \quad \forall (\vec{x}(t), t) \in \mathbb{P}(t) \times \{t > 0\}. \quad (1.95)$$

1.5 Introduzione alla formulazione integrale delle Leggi di Bilancio 44

Dimostrazione. La dimostrazione fa uso del teorema del trasporto, del teorema di Gauss e del teorema della permanenza del segno. Per i dettagli si veda [11]. \square

1.5.1 Esempi di leggi generali di bilancio

Prendiamo in esame alcuni esempi significativi di leggi generali di bilancio.

Osserviamo che è possibile rivedere i principi di conservazione della meccanica dei continui come leggi generali di bilancio nelle due formulazioni integrale e locale, dal punto di vista euleriano e lagrangiano, per effetto di un cambiamento di variabile.

Consideriamo, per esempio, il *principio di conservazione della massa*. In forma integrale tale principio afferma che:

$$\frac{d}{dt} \int_{\mathbb{P}(t)} \rho(\vec{x}(t), t) dv = 0 \quad \forall \mathbb{P}(t), t \quad (1.96)$$

dove $\rho(\vec{x}, t)$ è la densità di massa e $dv = d_3x$ l'elemento di volume. Cioè

$$\frac{d}{dt} m(\mathbb{P}(t)) = 0 \quad \forall \mathbb{P}(t), t,$$

dove dm indica l'elemento di massa e vale $dm = \rho(\vec{x}(t), t)dv$. Consideriamo (1.96) con le seguenti identificazioni:

$$\varphi \rightarrow \rho, \quad \vec{J}_\varphi \rightarrow \vec{0}, \quad r_\varphi \rightarrow 0,$$

per cui la conservazione della massa risulta una legge di bilancio con inflow $(\vec{J}_\rho, r_\rho) = (\vec{0}, 0)$.

Per campi regolari ρ di classe almeno C^1 , per il teorema 1.60, il principio appena citato è equivalente alle seguenti forme locali:

- forma divergenza: $\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v}) = 0$,
- forma convettiva: $\frac{d\rho}{dt} + \rho \nabla \cdot \vec{v} = 0$,

1.5 Introduzione alla formulazione integrale delle Leggi di Bilancio 45

dette *equazioni di continuità*, in cui la coppia $(\rho(\vec{x}, t), \vec{v}(\vec{x}, t))$ rappresenta lo stato di un fluido.

Analogamente, è possibile rivedere i principi della termodinamica come leggi generali di bilancio e considerarne le forme locali. Prendiamo per esempio in esame il secondo principio: la *disuguaglianza dell'entropia*.

Si postulano l'esistenza di una funzione di densità specifica di entropia per unità di massa, indicata con $\eta = \eta(\vec{x}, t)$, e una produzione interna di entropia non negativa. Il principio può essere scritto in forma integrale come segue:

$$\frac{d}{dt} \int_{\mathbb{P}(t)} \rho \eta dv \geq - \int_{\partial \mathbb{P}(t)} \frac{\vec{q}}{\theta} \cdot \vec{n} dv + \int_{\mathbb{P}(t)} \rho \frac{r}{\theta} dv \quad \forall \mathbb{P}(t), t, \quad (1.97)$$

dove $dv = d_3x$ è l'elemento di volume, $\theta = \theta(\vec{x}, t)$ indica la temperatura, $\vec{q} = \vec{q}(\vec{x}, t)$ indica il flusso, $\rho = \rho(\vec{x}, t) > 0$ rappresenta la densità di massa e \vec{n} è il versore normale a $\partial \mathbb{P}(t)$. Considerando le seguenti identificazioni:

$$\varphi \rightarrow \rho \eta, \quad \vec{J}_\varphi \rightarrow \frac{\vec{q}}{\theta}, \quad r_\varphi \rightarrow \rho \frac{r}{\theta} + r_\varphi^{int},$$

con $r_\varphi = r_\varphi^{est} + r_\varphi^{int}$ e $r_\varphi^{int} > 0$, la disuguaglianza dell'entropia diventa una legge di bilancio integrale con *inflow entropico* $\left(\frac{\vec{q}}{\theta}, \rho \frac{r}{\theta}\right)$.

Per il teorema 1.60, il principio appena citato è equivalente alla forma locale convettiva:

$$\rho \frac{d\eta}{dt} \geq -\nabla \cdot \left(\frac{\vec{q}}{\theta}\right) + \rho \frac{r}{\theta} \quad \forall(\vec{x}, t). \quad (1.98)$$

Osserviamo che, poiché vale l'identità:

$$\nabla \cdot \left(\frac{\vec{q}}{\theta}\right) = \frac{1}{\theta} (\nabla \cdot \vec{q}) + \nabla \left(\frac{1}{\theta}\right) \cdot \vec{q} = \frac{1}{\theta} \nabla \cdot \vec{q} - \frac{1}{\theta^2} \nabla \theta \cdot \vec{q},$$

allora la forma locale (1.98) diventa:

$$\rho \theta \frac{d\eta}{dt} \geq -\nabla \cdot \vec{q} + \rho r + \frac{1}{\theta} \nabla \theta \cdot \vec{q}.$$

Sapendo che

$$-\nabla \cdot \vec{q} + \rho r = \rho \frac{de}{dt} - T \cdot D,$$

dove $e = e(\vec{x}, t)$ indica la densità specifica di energia interna per unità di massa, $T = T(\vec{x}, t)$ indica il tensore degli sforzi di Cauchy e D è il vettore di

1.5 Introduzione alla formulazione integrale delle Leggi di Bilancio 46

deformazione definito in precedenza, è possibile riscrivere la disuguaglianza nella *forma di Clausius-Duhem*:

$$-\rho \left(\frac{d\psi}{dt} + \eta \frac{d\theta}{dt} \right) + T \cdot D - \frac{1}{\theta} \nabla \theta \cdot \vec{q} \geq 0, \quad (1.99)$$

con $\psi = e - \theta\eta$ detta *energia libera di Helmholtz*. La formulazione del secondo principio (1.99) diviene un test di compatibilità per determinare se la relazione costitutiva di un materiale è termodinamicamente ammissibile.

Capitolo 2

Il modello di Keller-Segel per la chemiotassi

Il primo modello che prendiamo in esame per analizzare i movimenti chemiotattici è quello formulato da Keller e Segel, nel loro articolo *Initiation of slime mold aggregation viewed as an instability* [13]. Essi, osservando l'interazione chemiotattica dell'ameba *Dictyostelium discoideum* con un particolare messaggero chimico, hanno tentato di fornire un modello matematico che fosse in accordo con l'esperienza. Il movimento dell'ameba è mediato dall'*Acrasina*, che rappresenta il chemical e guida il processo di aggregazione, visto come una rottura della stabilità.

In questo capitolo vogliamo derivare il modello di Keller-Segel seguendo l'approccio presentato in [13], per ottenere un sistema in cui compaiono due PDEs, entrambe di tipo parabolico: la prima di tipo diffusivo-drift, la seconda di tipo diffusione-reazione. Nel complesso, otteniamo un sistema evolutivo parabolico-parabolico.

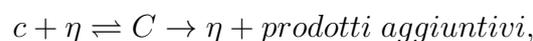
2.1 Formulazione del modello

D'ora in avanti, per ragioni matematiche e per semplificare la ricerca delle soluzioni, ci restringiamo a uno spazio bidimensionale, indicandone un ele-

mento con la notazione $\vec{x} = (x_1, x_2)$, tenendo presente che tutte le nostre osservazioni sono ancora valide in \mathbb{R}^3 .

Indicheremo con $\rho = \rho(\vec{x}, t)$ e con $c = c(\vec{x}, t)$ due funzioni almeno C^1 e positive, che rappresentano rispettivamente la concentrazione dell'ameba e del chemical.

Nel fenomeno intervengono Acrasina, il chemical attraente, e Acrasinase, l'enzima che distrugge l'Acrasina in una reazione enzima-substrato, che decade velocemente e produce la scomparsa del chemical, secondo la reazione:



dove η rappresenta la concentrazione dell'enzima, mentre C la concentrazione del complesso enzima-substrato.

Tenendo a mente che il nostro scopo è quello di costruire un sistema di equazioni differenziali che descrivano l'interazione e il movimento, possiamo trascurare la reazione chimica e focalizzarci su una funzione di degradazione media del chemical, che sappiamo essere dovuta alla reazione enzimatica. Indicheremo tale funzione con $\Lambda(\rho, c)$. Questo ci permette di prendere in esame soltanto due equazioni, relative l'una all'ameba e l'altra al chemical, piuttosto che quattro.

Possiamo assumere che:

1. L'Acrasina sia prodotta dall'ameba secondo una funzione $h(\rho, c)$ e sia degradata secondo una funzione $\Lambda(\rho, c)$, proporzionale alla sostanza stessa. Le funzioni $h(\rho, c)$ e $\Lambda(\rho, c)$ possono essere eventualmente assunte come costanti, come avverrà nel seguito;
2. Nascita e morte dell'ameba siano trascurabili, poiché avvengono in tempi decisamente piccoli rispetto a quelli relativi al movimento guidato chimicamente;
3. L'Acrasina si muova in modo diffusivo, con un coefficiente di diffusione D_c ;

4. I cambiamenti di concentrazione dell'ameba siano dovuti al movimento chemiotattico nella direzione di un gradiente positivo di Acrasina con un moto random (assimilabile a un moto diffusivo con coefficiente D_ρ);
5. Siano trascurabili le interazioni tra ameba e batteri.

Il nostro obiettivo è ora quello di interpretare gli aspetti biologici in linguaggio matematico, in modo da costruire equazioni che descrivano il cambiamento nel tempo di ρ e c .

Supponiamo che l'ameba si trovi in una regione $\Omega \subseteq \mathbb{R}^2$, sottoinsieme del piano, fisso nel tempo, limitato o no, il cui bordo $\partial\Omega$ sia sufficientemente regolare nel senso di Kellogg per poter applicare il teorema di Gauss, come definito in *An Introduction to Continuum Mechanics* [8] da Gurtin.

La formulazione integrale della legge di bilancio è la seguente:

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \rho d\vec{x} = \int_{\Omega} r_\rho d\vec{x} - \int_{\partial\Omega} \vec{J}_\rho \cdot \vec{n} ds \quad (2.1)$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} c d\vec{x} = \int_{\Omega} r_c d\vec{x} - \int_{\partial\Omega} \vec{J}_c \cdot \vec{n} ds \quad (2.2)$$

dove \vec{J}_ρ e \vec{J}_c sono di classe C^1 e rappresentano rispettivamente flusso dell'ameba e del chemical, r_ρ e r_c sono continue e rappresentano i termini di supply, di tipo sorgente se positivi, di tipo degradazione se negativi. Il vettore \vec{n} rappresenta la normale esterna a $\partial\Omega$.

Ora consideriamo le forme locali delle equazioni (2.1) e (2.2) e, utilizzando una riduzione del teorema del trasporto classico in ambito fisso (1.87), otteniamo:

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \rho d\vec{x} = \int_{\Omega} \frac{\partial}{\partial t} \rho d\vec{x} \quad (2.3)$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} c d\vec{x} = \int_{\Omega} \frac{\partial}{\partial t} c d\vec{x} \quad (2.4)$$

dato che $x(t) = x(0) \forall t \geq 0$.

Inoltre, per il teorema della divergenza di Gauss:

$$\int_{\partial\Omega} \vec{J}_\rho \cdot \vec{n} ds = \int_{\Omega} \nabla \cdot \vec{J}_\rho d\vec{x} \quad (2.5)$$

$$\int_{\partial\Omega} \vec{J}_c \cdot \vec{n} \, ds = \int_{\Omega} \nabla \cdot \vec{J}_c \, d\vec{x} \quad (2.6)$$

Sostituendo (2.5) e (2.6) in (2.1) e (2.2) otteniamo:

$$\int_{\Omega} \left(\frac{\partial}{\partial t} \rho - r_{\rho} + \nabla \cdot \vec{J}_{\rho} \right) d\vec{x} = 0 \quad (2.7)$$

$$\int_{\Omega} \left(\frac{\partial}{\partial t} c - r_c + \nabla \cdot \vec{J}_c \right) d\vec{x} = 0 \quad (2.8)$$

Dato che Ω è un dominio arbitrario, per il *lemma fondamentale della meccanica dei continui*, si ottengono le equazioni:

$$\frac{\partial}{\partial t} \rho - r_{\rho} + \nabla \cdot \vec{J}_{\rho} = 0 \quad (2.9)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} c - r_c + \nabla \cdot \vec{J}_c = 0, \quad (2.10)$$

dette *equazioni locali di bilancio* (oppure, nel caso in cui i $r_{\rho} = r_c = 0$, *leggi di conservazione locale*).

Inoltre, avendo assunto che entrambi i termini di flusso siano di tipo diffusivo, supponendo che la densità e i termini di mobilità diffusiva D_{ρ} e D_c siano costanti, possiamo scegliere come equazione costitutiva quella del tipo *flusso-gradiente*:

$$\vec{J}_{\rho} = -D_{\rho} \nabla \rho + D_{\rho c} \nabla c \quad (2.11)$$

$$\vec{J}_c = -D_c \nabla c. \quad (2.12)$$

La funzione $D_{\rho c}$ è non negativa ed è detta *chemiosensività*. Può dipendere da ρ e c , ma il modello di base la assume proporzionale alla concentrazione dell'ameba ρ e dipendente da una costante $\chi_0 > 0$ (se avessimo una costante negativa otterremmo un effetto repulsivo, corrispondente ad un veleno), cioè del tipo $D_{\rho c}(\rho) = \chi_0 \rho$.

Allora il vettore flusso relativo all'ameba risulta essere composto da due termini: il primo proporzionale al gradiente stesso dell'ameba, il secondo proporzionale al gradiente del chemical, rispettivamente responsabili della presenza del termine diffusivo nelle equazioni finali e del movimento chemiotattico.

Ignoriamo, come assunto in precedenza, il termine di supply relativo all'ameba (ipotesi 2) e modellizziamo il termine di supply relativo al chemical, ricordando che nascita e morte dell'Acrasina sono proporzionali rispettivamente a ρ e c , (ipotesi 1):

$$r_\rho = 0 \quad (2.13)$$

$$r_c = -\Lambda(\rho, c)c + h(\rho, c)\rho. \quad (2.14)$$

Sostituendo ora (2.11), (2.12), (2.13) e (2.14) nelle equazioni locali di bilancio (2.9) e (2.10), otteniamo:

$$\begin{cases} \rho_t = \nabla \cdot (D_\rho(\rho, c)\nabla\rho) - \nabla \cdot (D_{\rho c}(\rho, c)\nabla c) \\ c_t = \nabla \cdot (D_c(\rho, c)\nabla c) - \Lambda c + h\rho, \end{cases} \quad (2.15)$$

che è il *modello di Keller-Segel* in domini spazialmente fissi, un modello evolutivo quasi lineare composto da due equazioni alle derivate parziali paraboliche. Come anticipato, la prima è di tipo *diffusivo-drift*, per cui le cellule dell'ameba diffondono secondo un coefficiente di diffusione D_ρ , muovendosi in direzione di un gradiente del chemical; la seconda equazione è di tipo *diffusione-reazione* e mette in evidenza il fatto che il chemical diffonda con mobilità diffusiva D_c e che sia prodotto con una velocità $h(\rho, c)$ e degradato con una velocità $\Lambda(\rho, c)$.

Il termine $D_{\rho c}$ è il termine di interazione, detto di *mobilità-drift* e avendo assunto $D_{\rho c} = \chi_0\rho$ con $\chi_0 > 0$ costante, rende il modello quasi lineare.

Cerchiamo ora le soluzioni del sistema, applicando il Metodo delle Onde Dispersive (1.4), che ci permetterà di condurre un'analisi della stabilità lineare.

2.2 Il Metodo delle Onde Dispersive applicato al modello di Keller-Segel

Applichiamo ora il Metodo delle Onde Dispersive (1.4) al modello di Keller-Segel, ricordando che esso può essere applicato solo a modelli lineari e che per questo ci occorrerà operare una linearizzazione del sistema quasi

lineare. In questo caso, assumiamo che il dominio Ω sia illimitato.

Per prima cosa, cerchiamo una soluzione di equilibrio, stazionaria e omogenea, del tipo $s_0 = (\rho_0, c_0)$.

La prima equazione del sistema (2.15) è banalmente soddisfatta. Ci limitiamo a supporre Λ e h costanti e positive e sostituiamo nella seconda equazione, esplicitando c_0 in funzione di ρ_0 :

$$-\Lambda c_0 + h\rho_0 = 0 \quad \Rightarrow \quad c_0 = \frac{h}{\Lambda}\rho_0.$$

Un caso interessante che non tratteremo è quello in cui $\Lambda = \Lambda(c)$, termine di variazione logistica, che porta ad un'equazione di secondo grado e modifica l'analisi della stabilità che tratteremo di seguito.

Procediamo verso la linearizzazione del modello quasi lineare attorno allo stato di equilibrio messo in evidenza e perturbiamo s_0 nel modo seguente:

$$s = s_0 + \delta s(\vec{x}, t)$$

ottenendo:

$$\begin{cases} \rho(\vec{x}, t) = \rho_0 + \delta\rho(\vec{x}, t) \\ c(\vec{x}, t) = c_0 + \delta c(\vec{x}, t) \end{cases}$$

Sostituendo ora in (2.15) si ha il seguente sistema non lineare:

$$\begin{cases} \delta\rho_t = \nabla \cdot (D_\rho(\rho_0 + \delta\rho, c_0 + \delta c)\nabla\delta\rho) - \nabla \cdot (\chi_0(\rho_0 + \delta\rho)\nabla\delta c) \\ \delta c_t = \nabla \cdot (D_c(\rho_0 + \delta\rho, c_0 + \delta c)\nabla\delta c) - \Lambda(c_0 + \delta c) + h(\rho_0 + \delta\rho) \end{cases}$$

Consideriamo i seguenti sviluppi di Taylor relativi ai coefficienti di diffusione:

$$\begin{cases} D_\rho(\rho_0 + \delta\rho, c_0 + \delta c) = D_\rho(\rho_0, c_0) + \frac{\partial}{\partial\rho}D_\rho|_{(\rho_0, c_0)}\delta\rho + \frac{\partial}{\partial c}D_\rho|_{(\rho_0, c_0)}\delta c + \text{termini di ordine superiore} \\ D_c(\rho_0 + \delta\rho, c_0 + \delta c) = D_c(\rho_0, c_0) + \frac{\partial}{\partial\rho}D_c|_{(\rho_0, c_0)}\delta\rho + \frac{\partial}{\partial c}D_c|_{(\rho_0, c_0)}\delta c + \text{termini di ordine superiore} \end{cases}$$

e poniamo $D_\rho(0) = D_\rho(\rho_0, c_0)$ e $D_c(0) = D_c(\rho_0, c_0)$. Sostituendo, otteniamo la versione linearizzata di (2.15):

$$\begin{cases} \delta\rho_t = D_\rho(0)\Delta\delta\rho - \chi_0\rho_0\Delta\delta c \\ \delta c_t = D_c(0)\Delta\delta c - \Lambda\delta c + h\delta\rho. \end{cases} \quad (2.16)$$

Se avessimo assunto Λ, h non costanti, nel sistema linearizzato sarebbero comparsi i termini $\Lambda(0), h(0)$, relativi alla soluzione stazionaria s_0 .

Dal punto di vista biomedico, osserviamo che il termine della prima equazione $-\chi_0\rho_0\Delta\delta c$ rappresenta il contrasto chemiotattico alla diffusione, mentre i termini $-\Lambda\delta c$ e $h\delta\rho$, che compaiono nella seconda equazione, indicano rispettivamente la degradazione del chemical dovuta a cure o difese immunitarie e la sorgente di crescita della sostanza.

Essendo in presenza di un sistema lineare, possiamo ora cercare perturbazioni del tipo Onde Dispersive, sostituirle in (2.16) ed eliminare tutti i termini del tipo $e^{i(\vec{k}\vec{x}-\omega t)}$. Servendoci delle identità (1.67) e (1.73), otteniamo il seguente sistema dispersivo:

$$\begin{cases} -i\omega\rho_1 = -D_\rho(0)k^2\rho_1 + \chi_0\rho_0k^2c_1 \\ -i\omega c_1 = -D_c(0)k^2c_1 - \Lambda c_1 + h\rho_1 \end{cases} \quad (2.17)$$

che equivale al sistema algebrico omogeneo di Cramer:

$$\begin{cases} (\sigma + D_\rho(0)k^2)\rho_1 - \chi_0\rho_0k^2c_1 = 0 \\ -h\rho_1 + (\sigma + D_c(0)k^2 + \Lambda)c_1 = 0 \end{cases} \quad (2.18)$$

ricordando che abbiamo indicato $\sigma = -i\omega$.

Per il teorema di Cramer, condizione necessaria e sufficiente affinché si abbia $(\delta\rho, \delta c) \neq 0$ è che il determinante della matrice D associata al sistema (2.18) sia nullo, con

$$D = \begin{bmatrix} \sigma + D_\rho(0)k^2 & -\chi_0\rho_0k^2 \\ -h & \sigma + D_c(0)k^2 + \Lambda \end{bmatrix}$$

Imponendo questa condizione si ottiene l'equazione di dispersione:

$$\sigma^2 + \sigma((D_\rho(0) + D_c(0))k^2 + \Lambda) + D_\rho(0)k^2(D_c(0)k^2 + \Lambda) - \chi_0\rho_0hk^2 = 0, \quad (2.19)$$

dal cui segno del termine noto dipende la stabilità lineare del punto di equilibrio.

Notiamo che avremmo ottenuto lo stesso risultato supponendo $D_{\rho c}$ costante, poiché il modello generale viene semplificato applicando il Metodo delle Onde Dispersive, perciò vale la pena di operare la generalizzazione.

2.3 Analisi della stabilità lineare

Conduciamo ora un'analisi della stabilità lineare dello stato di equilibrio $s_0 = (\rho_0, c_0)$, basata sulla discussione del segno del termine noto dell'equazione di dispersione (2.19). Consideriamo allora il termine noto:

$$\begin{aligned} D_\rho(0)k^2(D_c(0)k^2 + \Lambda) - \chi_0\rho_0k^2h &= \\ D_\rho(0)D_c(0)k^2 \left(k^2 + \frac{\Lambda}{D_c(0)} - \frac{\chi_0\rho_0h}{D_c(0)D_\rho(0)} \right) &= \\ D_\rho(0)D_c(0)k^2 \left(k^2 - \left(\frac{\chi_0\rho_0h}{D_c(0)D_\rho(0)} - \frac{\Lambda}{D_c(0)} \right) \right) &= \\ D_\rho(0)D_c(0)k^2 \left(k^2 - \left(K_{KS}^2 - \frac{\Lambda}{D_c(0)} \right) \right). \end{aligned}$$

L'ultima uguaglianza si ottiene ponendo

$$K_{KS}^2 = \frac{\chi_0\rho_0h}{D_c(0)D_\rho(0)},$$

che prende il nome di *numero d'onda critico o soglia critica di Keller-Segel*. Possiamo definire anche *soglia critica modificata dalla presenza di Λ* :

$$K_{KSA}^2 = K_{KS}^2 - \frac{\Lambda}{D_c(0)} < K_{KS}^2.$$

Giungiamo al seguente criterio di instabilità, ovvero la formazione del collasso chemiotattico. Condizione sufficiente per l'insorgenza del collasso chemiotattico è:

$$k^2 < K_{KSA}^2, \quad (2.20)$$

che corrisponde al fatto che il termine noto sia negativo.

Osserviamo che se $\frac{\Lambda}{D_c(0)} > K_{KS}^2$, non si avrà mai collasso ed aggregazione cellulare, poiché la (2.20) non può verificarsi. Ciò significa che, per esempio in ambito biomedico, se le difese immunitarie fossero abbastanza elevate, non si verificherebbe mai metastasi tumorale.

2.4 Risultati di decadimento e blow-up

Esaminiamo alcuni risultati di decadimento e *blow-up* della soluzione riguardanti il modello classico parabolico-parabolico quasi lineare, rimandando i dettagli di calcolo ai lavori a cui facciamo riferimento.

Per decadimento della soluzione intendiamo il caso in cui la soluzione decada ad uno stazio stazionario, mentre per *blow-up* della soluzione ρ intendiamo il caso in cui esista un tempo critico $0 < t_c < \infty$ tale per cui

$$\lim_{t \rightarrow t_c} |\nabla \rho(t)| = +\infty,$$

cioè il caso in cui in un tempo finito la soluzione esplode.

Payne e Straughan, nell'articolo *Decay for a Keller-Segel Chemotaxis Model* [21], hanno cercato condizioni per le quali il modello di Keller-Segel abbia soluzione che decade a una costante, per indagare condizioni sufficienti per cui non avvengano aggregazione e formazione di escrescenze. Hanno studiato il modello non lineare in regioni limitate e regolari Ω , bidimensionali o tridimensionali, con condizioni di Neumann omogenee su $\partial\Omega$, in cui $D_{\rho c} = D_{\rho c}(c)$ e $h = h(c)$ sono non lineari e limitati in norma H_0^1 . Rimandiamo al loro lavoro per i dettagli, che li hanno portati ad affermare che le condizioni per il decadimento non dipendano dalla concentrazione iniziale dell'ameba, ma soltanto dalla size del gradiente di c .

Un altro contributo di Payne, questa volta con la collaborazione di Song, consiste nell'articolo *Lower bounds for blow-up in a model of chemotaxis* [20], in cui i due autori hanno fornito una stima dal basso per il tempo di *blow-up* della soluzione del modello parabolico-parabolico classico, sia in \mathbb{R}^2 che in \mathbb{R}^3 . Hanno considerato il modello di Keller-Segel in un dominio fisso nel tempo con $t > 0$, in quanto il modello considerato è un modello evolutivo nell'ambito del futuro, indicato con $\Omega \times (0, t_c)$, dove $t_c > 0$ indica il tempo di *blow-up* e Ω è una regione convessa e limitata di \mathbb{R}^2 o \mathbb{R}^3 , con $\partial\Omega$ sufficientemente regolare per poter applicare il teorema della divergenza, su cui si pongono condizioni di Neumann omogenee. Inoltre, si assegnano dati iniziali $\rho(\vec{x}, 0) = \rho_0(\vec{x}) > 0$ e $c(\vec{x}, 0) = c_0(\vec{x}) > 0$ regolari e noti, con ρ e c almeno

C^2 . Per derivare una stima dal basso per il tempo critico t_c , Payne e Song introducono la funzione $\varphi(t)$ definita come segue:

$$\varphi(t) = \alpha \int_{\Omega} \rho^2 dx + \int_{\Omega} (\Delta c)^2 dx,$$

con α costante positiva da determinarsi successivamente. Utilizzando alcune stime, per i cui dettagli rimandiamo al lavoro [20], arrivano ad affermare che:

$$\frac{d\varphi}{dt} \leq A\varphi^{3/2} + B\varphi^3,$$

dove A e B sono costanti calcolabili dipendenti da α . Integrando si ottiene:

$$t \geq \int_{\varphi(0)}^{\varphi(t)} \frac{d\eta}{A\eta^{3/2} + B\eta^3}$$

e se $\varphi(t)$ esplose al tempo t_c allora:

$$t_c \geq \int_{\varphi(0)}^{\infty} \frac{d\eta}{A\eta^{3/2} + B\eta^3},$$

dove

$$\varphi(0) = \alpha \int_{\Omega} \rho_0^2 dx + \int_{\Omega} (\Delta c_0)^2 dx.$$

Nel caso in cui $\Omega \subseteq \mathbb{R}^2$ si ha invece

$$t_c \geq \int_{\varphi(0)}^{\infty} \frac{d\eta}{A_1\eta^{3/2} + B_1\eta^2},$$

dove ancora una volta A_1 e B_1 sono facilmente calcolabili.

È importante osservare che, nei casi in cui non sia noto se avvenga il *blow-up* o meno, queste stime assicurano un periodo di tempo $(0, t_c)$ in cui di sicuro non può avvenire.

Anche Hillen e Painter, nell'articolo *A user's guide to PDE models for chemotaxis* [10], hanno esaminato il modello elaborato da Keller e Segel, evidenziando come questo possa interpretare i meccanismi di crescita tumorale, durante i quali determinate sostanze chimiche permettono alle cellule cancerogene di invadere l'ambiente circostante. A partire dal modello classico, i due hanno analizzato l'esistenza della soluzione di quello che essi chiamano

modello minimo, supponendo $D_c = h = \Lambda = 1$ e dimostrando che il comportamento qualitativo della soluzione dipende strettamente dalla dimensione dello spazio: in spazi monodimensionali l'esistenza è globale, mentre in spazi bidimensionali dipende da una soglia critica. In particolare se il dato iniziale è inferiore alla soglia, allora l'esistenza della soluzione è globale, in caso contrario si verifica *blow-up* in un tempo finito. Secondo i loro studi, tipicamente, quando si parla di aggregazione cellulare, il dato iniziale è superiore alla soglia critica, perciò si verifica *blow-up* in un intervallo di tempo finito. Gli autori hanno preso in esame numerose variazioni del modello classico di Keller e Segel, che non tratteremo nel seguito, ma che sono interessanti poiché formulate assumendo prospettive biologiche, nel tentativo di motivare la formazione di filamenti e patterns complessi a livello di aggregazione cellulare.

Capitolo 3

Modelli di tipo

”iperbolico”-parabolico

Consideriamo ora modelli che potremmo definire, come azzarda Straughan in *Heat Waves* [23], di tipo ”iperbolico”-parabolico, ottenuti a partire dai classici modelli parabolici-parabolici con una correzione alla Maxwell-Cattaneo (1.44): introduciamo un tempo di rilassamento τ tale che $0 < \tau \ll 1$ nell’equazione relativa alla densità cellulare ρ di (2.15), lasciando invariata la seconda equazione, che rimane di tipo parabolico.

Non siamo propriamente nel caso di un modello iperbolico, poiché il sistema che otteniamo per la densità cellulare non è chiuso, in quanto compare una dipendenza da ∇c , ma si può parlare, con le dovute precisazioni, come vedremo nel seguito, di correzione iperbolica. Si tratta più propriamente di modelli di transizione tra i modelli parabolici-parabolici e quelli iperbolici-iperbolici.

Il nostro intento è quello di partire dal modello di Keller-Segel (2.15) e di studiare un sistema alternativo che modellizzi i movimenti chemiotattici dando ragione della formazione di particolari clusters, la cui aggregazione è stata osservata sperimentalmente, ma non viene spiegata dal modello classico parabolico-parabolico.

3.1 Verso il modello di Dolak e Hillen

La *legge di Cattaneo*, come riportano Dolak e Hillen in *Cattaneo models for chemosensitive movement, Numerical solution and pattern formation* [6], è stata introdotta nel 1948 da Cattaneo, come modifica della *legge di Fourier* per la conduzione del calore. In questo contesto, siano $\theta(\vec{x}, t) \in \mathbb{R}$ la temperatura di un conduttore omogeneo rigido in quiete e $\vec{q}(\vec{x}, t) \in \mathbb{R}^n$, con $n = 1$ o $n = 3$ generalmente (si considera $n = 2$ in particolari contesti biologici), il flusso. Allora la *legge di Cattaneo*, insieme ad un'equazione per la conservazione dell'energia, porta al seguente *sistema di Cattaneo*, in cui abbiamo normalizzato a 1 densità e calore specifico:

$$\begin{cases} \theta_t + \nabla \cdot \vec{q} = 0 \\ \tau \vec{q}_t + \vec{q} = -D \nabla \theta, \end{cases} \quad (3.1)$$

dove τ è una costante positiva che indica il tempo di rilassamento e D è una costante positiva che indica la conduttività termica.

Osserviamo che se $\tau = 0$, si ottiene la *legge di Fourier* $\vec{q} = -D \nabla \theta$ e il sistema (3.2) si riduce all'equazione del calore $\theta_t = D \Delta \theta$.

Il modello è compatibile con la propagazione di due onde termiche che si muovono con velocità $\pm \sqrt{\frac{D}{\tau}}$, poiché il sistema è completamente isolato. Ciò è facilmente verificabile applicando il test di iperbolicità rapido 1.33, che per semplicità trattiamo nel caso $1D$.

Consideriamo il sistema:

$$\begin{cases} \theta_t = -q_x \\ q_t = -\frac{D}{\tau} \theta_x - \frac{q}{\tau} \end{cases} \quad (3.2)$$

la cui matrice caratteristica associata è:

$$A = \begin{bmatrix} 0 & -1 \\ -\frac{D}{\tau} & 0 \end{bmatrix}$$

Cerchiamo gli autovalori della matrice A , imponendo $\det(A - \lambda \mathbb{I}) = 0$, e otteniamo $\lambda^2 - \frac{D}{\tau} = 0$. Poiché abbiamo supposto D e τ positivi e costanti,

si ha:

$$\lambda^\pm = \pm \sqrt{\frac{D}{\tau}}.$$

Come anticipato, allora, avendo trovato autovalori reali e distinti, abbiamo conferma dell'iperbolicità del modello.

Queste osservazioni ci permettono di giustificare la correzione di Dolak e Hillen al modello di Keller-Segel (2.15), attraverso la teoria della conduzione del calore in un conduttore rigido in quiete.

3.2 Il modello di Dolak e Hillen

Consideriamo il modello formulato da Dolak e Hillen, analizzato nell'articolo [6], valido sotto particolari ipotesi: assumiamo che le cellule si muovano con velocità costante in una determinata direzione e che improvvisamente si fermano, ruotino e cambino direzione, selezionandola in maniera random. In particolare, in dimensione n , l'insieme della possibili velocità $V \subseteq \mathbb{R}^n$ è dato da $V = sS^{n-1}$, dove s indica il modulo della velocità della cellula.

Prendiamo in esame la versione $3D$ del modello e supponiamo che il dominio $\Omega \subseteq \mathbb{R}^3$ sia regolare secondo Kellogg [8], fisso nel tempo e limitato, con frontiera $\partial\Omega$ sufficientemente regolare per poter applicare il teorema della divergenza, su cui poniamo condizioni omogenee di Neumann. Naturalmente, si considera $t > 0$.

Analizziamo, come detto, soltanto l'equazione relativa a ρ e partiamo da un modello del tipo *flusso-gradiente* (1.43), in cui è sensato assumere che il vettore flusso relativo a ρ sia

$$\vec{J} = -D_\rho \nabla \rho + D_{\rho c} \nabla c, \quad \forall (\vec{x}, t),$$

cioè quello corrispondente al modello (2.15). Supponiamo \vec{J} non istantaneo, così introduciamo un tempo $\tau > 0$ di ritardo di risposta e otteniamo il *modello costitutivo alla Cattaneo per i movimenti chemiotattici*, che chiameremo *modello di Dolak-Hillen* (cfr [6]), in cui, però, l'equazione relativa alla

concentrazione del chemical c rimane invariata:

$$\begin{cases} \rho_t = -\nabla \cdot \vec{J} \\ \tau \vec{J}_t + \vec{J} = -D_\rho \nabla \rho + D_{\rho c} \nabla c \\ c_t = \nabla \cdot (D_c \nabla c) - \Lambda c + h\rho. \end{cases} \quad (3.3)$$

Come nel modello precedente, supponiamo $D_{\rho c} = \chi_0 \rho$, con χ_0 costante positiva (per esprimere l'attrazione), nell'ipotesi che $D_\rho = D_\rho(\rho, c) > 0$ e $D_c = D_c(\rho, c) > 0$.

Questo modello risulta adatto per descrivere la formazione di patterns con forma ad anello osservabili sperimentalmente e ci aspettiamo che abbia lo stesso comportamento asintotico di (2.15). Basandoci su osservazioni numeriche, per i cui dettagli rimandiamo a [6], possiamo in effetti affermare che il precedente modello parabolico-parabolico e questo modello "iperbolico"-parabolico possano interpretare allo stesso modo i dati.

È interessante osservare che il sistema (3.3) è stato anche utilizzato, modificando opportunamente i parametri, per descrivere la diffusione del batterio *Salmonella typhimurium*, la cui formazione di patterns complessi non può essere interpretata se non in chiave chemiotattica. In questo caso, contrariamente al caso dell'ameba *Dictyostelium discoideum*, viene introdotto un termine di reazione logistica in (3.3)₁, che dipende da una velocità di proliferazione batterica costante [6] e che può costituire una generalizzazione che dipende dall'ambiente, costituendo una "forzatura" al processo chemiotattico.

Il motivo per cui introduciamo (3.3) è che consideriamo la densità cellulare ρ come fosse un'onda che si muove con ritardo di risposta, come commenta Straughan in *Heat Waves* [23], analizzando il modello di Dolak e Hillen.

La forma locale della legge di bilancio del modello per la densità cellulare si scrive ora sotto forma di sistema, perché si deve tener conto che il relativo vettore flusso \vec{J}_ρ , indicato prima per semplicità con la notazione \vec{J} , ora soddisfa un'equazione di tipo rate e quindi il comportamento cellulare è legato alla coppia (ρ, \vec{J}_ρ) , oltre che alla presenza della concentrazione chimica. Infatti,

le equazioni costitutive per il modello chemiotattico sono ora le seguenti:

$$\begin{aligned}\tau \frac{\partial}{\partial t} \vec{J}_\rho + \vec{J}_\rho &= -D_\rho \nabla \rho + D_{\rho c} \nabla c \\ \vec{J}_c &= -D_c \nabla c.\end{aligned}$$

Si può notare che il sistema che costituisce la prima equazione di Keller-Segel non è chiuso, perché continua a contenere il termine *drift* dovuto alla presenza di ∇c . Sottolineiamo però che per il vettore flusso relativo a c continua a essere valida l'equazione costitutiva del tipo Fick scritta sopra, per cui il termine corrispondente a ∇c presente nella prima equazione di tipo rate potrebbe essere sostituito con il termine $-\frac{D_{\rho c}}{D_c} \vec{J}_c$.

3.2.1 Test di "iperbolicità" per il modello di Dolak-Hillen

Prendiamo in esame il modello (3.3) e diamo prova del fatto che si tratti di un modello "iperbolico"-parabolico, considerando le equazioni relative alla densità cellulare ρ e applicando il procedimento 1.33. Per semplicità esaminiamo il modello in forma 1D.

Consideriamo il sistema ridotto:

$$\begin{cases} \rho_t = -J_x \\ J_t = -\frac{D_\rho}{\tau} \rho_x - \frac{D_{\rho c}}{D_c \tau} J_c - \frac{J}{\tau} \end{cases} \quad (3.4)$$

dove abbiamo sostituito a c_x il termine $-\frac{D_{\rho c}}{D_c} J_c$. Si può definire la matrice caratteristica associata della forma:

$$A = \begin{bmatrix} 0 & -1 \\ -\frac{D_\rho}{\tau} & 0 \end{bmatrix}$$

Cerchiamo gli autovalori di A , imponendo $\det(A - \lambda \mathbb{I}) = 0$, con

$$A - \lambda \mathbb{I} = \begin{bmatrix} -\lambda & -1 \\ -\frac{D_\rho}{\tau} & -\lambda \end{bmatrix}$$

3.3 Ruolo del tempo di rilassamento sull'insorgenza del collasso chemiotattico:

il modello di Dolak-Hillen vs il modello di Keller-Segel

63

Otteniamo come equazione caratteristica

$$\lambda^2 - \frac{D_\rho}{\tau} = 0$$

e poiché abbiamo supposto sia D_ρ che τ positivi, si ottiene:

$$\lambda^\pm = \pm \sqrt{\frac{D_\rho}{\tau}}.$$

Ciò implicherebbe l'iperbolicità del sistema (3.4), dato che gli autovalori sono reali e non nulli, nell'ipotesi aggiuntiva di continuità della concentrazione chimica.

Ecco perché preferiamo affermare che la correzione apportata da Dolak e Hillen al comportamento di *diffusione* e *drift* per ρ di tipo parabolico è in qualche modo iperbolico. La correzione rimane sempre legata alla concentrazione chimica e quindi alla forma locale della sua legge di bilancio. Il termine presente ∇c lascia, però, invariato l'ordine di derivazione parziale spaziotemporale e quindi l'iperbolicità del sistema ridotto per (ρ, \vec{J}) è strettamente legata alla scelta costitutiva per il vettore flusso \vec{J}_c relativo alla sostanza chimica c .

3.3 Ruolo del tempo di rilassamento sull'insorgenza del collasso chemiotattico: il modello di Dolak-Hillen vs il modello di Keller-Segel

Ci occupiamo ora dell'analisi della stabilità lineare del modello di Dolak-Hillen (3.3), sempre nell'ipotesi in cui Λ e h siano costanti positive, per valutare in che modo l'introduzione del tempo di rilassamento τ influisca sull'insorgenza del collasso chemiotattico.

Applichiamo dunque il metodo delle Onde Dispersive 1.4.

Cerchiamo innanzitutto una soluzione di equilibrio stazionaria ed omogenea

per il sistema (3.3), che indicheremo con

$$s_0 = (\rho_0, \vec{J}_0, c_0).$$

La prima equazione è banalmente soddisfatta, dalla seconda otteniamo $\vec{J}_0 = \vec{0}$ e ricaviamo dalla terza c_0 in funzione di ρ_0 , ottenendo, analogamente al caso del modello di Keller-Segel, $c_0 = \frac{h}{\Lambda}\rho_0$, avendo supposto $\Lambda, h > 0$ e costanti. Procediamo verso la linearizzazione del modello quasi lineare attorno allo stato di equilibrio messo in evidenza, perturbando s_0 nel seguente modo:

$$\begin{cases} \rho(\vec{x}, t) = \rho_0 + \delta\rho(\vec{x}, t) \\ \vec{J}(\vec{x}, t) = \delta\vec{J}(\vec{x}, t) \\ c(\vec{x}, t) = c_0 + \delta c(\vec{x}, t) \end{cases}$$

Sostituendo in (3.3) otteniamo il seguente sistema non lineare:

$$\begin{cases} \delta\rho_t = -\nabla \cdot (\delta\vec{J}) \\ \tau\delta\vec{J}_t + \delta\vec{J} = -D_\rho(\rho_0 + \delta\rho, c_0 + \delta c)\nabla\delta\rho + \chi_0(\rho_0 + \delta\rho)\nabla\delta c \\ \delta c_t = \nabla \cdot (D_c(\rho_0 + \delta\rho, c_0 + \delta c)\nabla\delta c) - \Lambda(c_0 + \delta c) + h(\rho_0 + \delta\rho). \end{cases}$$

Considerando gli sviluppi di Taylor relativi ai coefficienti di diffusione con le notazioni $D_\rho(0) = D_\rho(\rho_0, c_0)$ e $D_c(0) = D_c(\rho_0, c_0)$ come in 2.2, otteniamo il seguente sistema linearizzato per le perturbazioni $\delta\rho, \delta\vec{J}, \delta c$:

$$\begin{cases} \delta\rho_t = -\nabla \cdot (\delta\vec{J}) \\ \tau\delta\vec{J}_t + \delta\vec{J} = -D_\rho(0)\nabla\delta\rho + \chi_0\rho_0\nabla\delta c \\ \delta c_t = D_c(0)\Delta\delta c - \Lambda\delta c + h\delta\rho. \end{cases} \quad (3.5)$$

Essendo in presenza di un sistema lineare, possiamo ora cercare perturbazioni del tipo Onde Dispersive e servirci delle identità (1.67) - (1.73), fino ad ottenere:

$$\begin{cases} -i\omega\delta\rho = -ik\delta\vec{J} \cdot \vec{n} \\ -i\omega\tau\delta\vec{J} + \delta\vec{J} = -ikD_\rho(0)\delta\rho\vec{n} + ik\chi_0\rho_0\delta c\vec{n} \\ -i\omega\delta c = -k^2D_c(0)\delta c - \Lambda\delta c + h\delta\rho \end{cases} \quad (3.6)$$

Per cui, ricordando che $-i\omega = \sigma$ ed eliminando il fattore $e^{i(\vec{k}\cdot\vec{x}-\omega t)}$, si ottiene il seguente sistema di Cramer in \mathbb{R}^5 :

$$\begin{cases} \sigma\rho_1 + ik\vec{J}_1 \cdot \vec{n} = 0 \\ ikD_\rho(0)\rho_1 + (\sigma\tau + 1)\vec{J}_1 \cdot \vec{n} - ik\chi_0\rho_0c_1 = 0 \\ (\sigma\tau + 1)\vec{J}_1 \cdot \vec{t}_1 = 0 \\ (\sigma\tau + 1)\vec{J}_1 \cdot \vec{t}_2 = 0 \\ \sigma c_1 = -k^2D_c(0)c_1 - \Lambda c_1 + h\rho_1, \end{cases} \quad (3.7)$$

dove il vettore \vec{J}_1 indica l'ampiezza relativa alla perturbazione $\delta\vec{J}$ e abbiamo proiettato l'equazione vettoriale (3.6)₂ lungo la terna ortonormale formata da $\vec{n} = \frac{\vec{k}}{k}$ e da \vec{t}_1 e \vec{t}_2 , versori tra loro ortogonali nel piano perpendicolare a \vec{n} , cioè:

$$\begin{aligned} \vec{t}_i \cdot \vec{t}_j &= \delta_{ij} \quad \forall i, j, \\ \vec{t}_i \cdot \vec{n} &= 0 \quad \forall i. \end{aligned}$$

Supponiamo $\sigma\tau + 1 \neq 0$, il che significa, in base a (3.7)₃₋₄, che

$$\vec{J}_1 \cdot \vec{t}_i = 0 \quad \forall i_{1,2}.$$

Il caso (doppio) in cui $\sigma\tau + 1 = 0$ corrisponde a un modo di Fourier trasversale sempre asintoticamente stabile, perché $\sigma = -\frac{1}{\tau} \in \mathbb{R}^-$. Osserviamo che questi modi "trasversali" non risentono degli effetti chemiotattici.

Quindi ci si può riferire al sistema di Cramer ridotto in \mathbb{R}^3 per le ampiezze essenziali $(\delta\rho, \delta\vec{J} \cdot \vec{n}, \delta c)$:

$$\begin{cases} \sigma\rho_1 + ik\vec{J}_1 \cdot \vec{n} = 0 \\ ikD_\rho(0)\rho_1 + (\sigma\tau + 1)\vec{J}_1 \cdot \vec{n} - ik\chi_0\rho_0c_1 = 0 \\ \sigma c_1 = -k^2D_c(0)c_1 - \Lambda c_1 + h\rho_1. \end{cases} \quad (3.8)$$

Per il teorema di Cramer, condizione necessaria e sufficiente affinché sia $(\delta\rho, \delta\vec{J} \cdot \vec{n}, \delta c) \neq 0$ è che il determinante della matrice D associata al sistema

(3.8) sia nullo, con

$$D = \begin{bmatrix} \sigma & ik & 0 \\ ikD_\rho(0) & \sigma\tau + 1 & -ik\chi_0\rho_0 \\ -h & 0 & \sigma + D_c(0)k^2 + \Lambda \end{bmatrix}$$

Imponendo questa condizione si ottiene la seguente equazione di dispersione di grado 3:

$$\tau\sigma^3 + \sigma^2(\tau D_c(0)k^2 + \tau\Lambda + 1) + \sigma(\Lambda + D_c(0)k^2 + D_\rho(0)k^2) + k^2(D_\rho(0)D_c(0)k^2 + D_\rho(0)\Lambda - \chi_0\rho_0h) = 0. \quad (3.9)$$

Notiamo subito che per $\tau \rightarrow 0$ riotteniamo l'equazione di dispersione (2.19).

Dividendo per τ si osserva che (3.9) è della forma

$$\sigma^3 + A_1\sigma^2 + A_2\sigma + A_3 = 0,$$

con l'ovvio significato dei coefficienti A_1, A_2, A_3 . In base al criterio di stabilità di Routh-Hurwitz, la condizione necessaria e sufficiente per la stabilità asintotica di s_0 è che valgano le seguenti condizioni:

$$\begin{cases} A_i > 0 \quad \forall i \\ A_1A_2 > A_3. \end{cases} \quad (3.10)$$

È sufficiente che una delle condizioni non sia soddisfatta per assicurare l'instabilità di s_0 .

La disequazione (3.10)₂ è banalmente soddisfatta in quanto la relazione

$$\frac{(k^2\tau D_c(0) + \tau\Lambda + 1)(\Lambda + k^2D_c(0) + k^2D_\rho(0))}{\tau^2} > \frac{k^4D_\rho(0)D_c(0) + k^2D_\rho(0)\Lambda - k^2h\chi_0\rho_0}{\tau}$$

è equivalente, tenendo presente che $\tau > 0$, alla seguente:

$$\frac{k^2\tau D_c(0)\Lambda + \tau\Lambda + \Lambda + k^4\tau D_c(0)^2 + k^2\tau D_\rho\Lambda + k^2D_c(0) + k^2D_\rho(0)}{\tau} > -k^2h\chi_0\rho_0,$$

che è ovviamente soddisfatta sotto le nostre ipotesi.

Tenendo presente che A_1 e A_2 sono positivi, allora come nel caso di Keller-Segel la stabilità/instabilità della soluzione di equilibrio s_0 stazionaria ed omogenea dipende dal segno del termine noto:

$$k^2(D_\rho(0)D_c(0)k^2 + D_\rho(0)\Lambda - \chi_0\rho_0h).$$

Notiamo subito che esso è esattamente lo stesso ottenuto in 2.3 e di conseguenza è possibile fare le stesse considerazioni, ponendo

$$K_{KS}^2 = \frac{\chi_0 \rho_0 h}{D_c(0) D_\rho(0)},$$

numero d'onda critico o soglia critica di Keller-Segel, e definendo la *soglia critica modificata dalla presenza di Λ* analogamente al caso precedente:

$$K_{KSA}^2 = K_{KS}^2 - \frac{\Lambda}{D_c(0)} < K_{KS}^2.$$

Quindi condizione sufficiente per l'insorgenza del collasso chemiotattico è:

$$k^2 < K_{KSA}^2.$$

Il criterio rimane dunque invariato in presenza della correzione di Cattaneo proposta da Dolak e Hillen sulla prima equazione del modello di Keller-Segel (2.15).

Notiamo però che a differenza del caso parabolico-parabolico ora entrano in gioco le direzioni: si hanno sempre tre modi di Fourier stabili, indifferenti del fenomeno della chemiotassi, in cui tutte le ampiezze sono nulle tranne quelle trasversali relative a \vec{J}_1 e si hanno sempre tre modi di Fourier longitudinali di tipo chemiotattico stabili asintoticamente $\forall k^2 < K_{KSA}^2$.

Potremmo ipotizzare che, a livello biologico, la formazione di patterns ad anello sia proprio legata al fatto che entrino in gioco le direzioni precedentemente evidenziate.

Osserviamo che, nonostante abbiamo supposto Λ e h costanti positive, è possibile operare una generalizzazione, assumendo $\Lambda = \Lambda(\rho, c)$ e $h = h(\rho, c)$: questa scelta porta alla modifica dell'analisi della stabilità lineare, che risulta più complessa a seconda dei casi considerati.

Nella formulazione del modello (3.3), Dolak e Hillen hanno scelto di non modificare la seconda equazione del modello di Keller-Segel (2.15), non introducendo una correzione alla Cattaneo e proponendo un modello che potremmo definire, come anticipato, un modello di transizione tra il classico modello parabolico-parabolico e i successivi modelli iperbolici-iperbolici, che prenderemo in esame nel seguito.

Capitolo 4

Il modello iperbolico-iperbolico di Barbera e Valenti

Come anticipato, prendiamo in esame modelli di tipo iperbolico-iperbolico, ottenuti introducendo una correzione iperbolica alla Cattaneo in entrambe le equazioni del modello parabolico-parabolico di Keller-Segel (2.15).

In particolare, consideriamo il modello formulato da Barbera e Valenti, descritto nel recente articolo *Wave features of a hyperbolic reaction-diffusion model for Chemotaxis*[1], nel caso $1D$, seguendo la scelta delle autrici.

La motivazione per cui introduciamo il modello è il fatto che i modelli parabolici presuppongono che la diffusione avvenga istantaneamente, il che implica una velocità di propagazione infinita (crf [1]), che risulta irrealistica se considerata dal punto di vista biologico e applicata a movimenti chemiotattici. Inoltre, i modelli parabolici non sono adatti, al contrario di quelli iperbolici, per descrivere le proprietà ondose dei fenomeni presi in esame e per questo motivo alcuni autori hanno preferito formulare modelli alternativi a quello classico.

4.1 Formulazione del modello

Consideriamo una generalizzazione del modello di Keller-Segel nel caso $1D$, che contenga un termine di crescita cellulare di tipo logistico:

$$\begin{cases} \frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial J^\rho}{\partial x} = r\rho \left(1 - \frac{\rho}{K}\right) \\ \frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial J^c}{\partial x} = h\rho - \Lambda c, \end{cases} \quad (4.1)$$

dove, come nei modelli precedenti, supponiamo Λ e h costanti positive e r e K costanti positive che rappresentano rispettivamente la velocità di crescita e la carrying capacity. Osserviamo che in questo caso, con l'aggiunta del termine logistico, viene introdotto un parametro di controllo del territorio: la carrying capacity dà una misura della capacità ambientale di sostenere un certo numero di individui con disponibilità limitata di risorse, in cui i fattori limitanti possono essere di tipo chimico (variazione di ossigeno, alterazioni del pH, ecc.), fisico (variazioni di temperatura, della luce, ecc.) oppure biologico (presenza di predatori, scarsità di cibo, ecc.).

Ricordiamo che il flusso J^ρ relativo alla concentrazione cellulare è costituito da due contributi, l'uno che segue la legge di Fick, l'altro che dipende dalla chemiosensività, mentre per quando riguarda il flusso chimico J^c , esso segue la legge di Fick. Per cui:

$$\begin{cases} J^\rho = -D_\rho \frac{\partial \rho}{\partial x} + D_{\rho c} \frac{\partial c}{\partial x} \\ J^c = -D_c \frac{\partial c}{\partial x}, \end{cases} \quad (4.2)$$

dove supponiamo D_ρ e D_c costanti positive e, come in precedenza, $D_{\rho c} = \chi_0 \rho$ con $\chi_0 > 0$ costante che indica attrazione.

Introduciamo ora una correzione alla Cattaneo su entrambe le equazioni del sistema (4.1), per cui sostituiamo le equazioni (4.2) con le seguenti equazioni costitutive per i flussi J^ρ e J^c :

$$\begin{cases} \frac{\partial J^\rho}{\partial t} + \frac{\partial T^\rho}{\partial x} = G^\rho \\ \frac{\partial J^c}{\partial t} + \frac{\partial T^c}{\partial x} = G^c, \end{cases} \quad (4.3)$$

dove le funzioni costitutive T^ρ, T^c, G^ρ e G^c devono essere determinate come funzioni delle incognite indipendenti (ρ, J^ρ, c, J^c) in modo tale che siano lineari rispetto ai flussi e che, nel caso stazionario, le equazioni di (4.3) si riducano a quelle in (4.2). Allora, supponendo che T^ρ sia una funzione che dipende da ρ e c e che T^c sia una funzione della sola variabile c si ha:

$$\begin{aligned} T^\rho &= \gamma(\rho, c), & G^\rho &= -\frac{\gamma_\rho(\rho, c)}{D_\rho} J^\rho, \\ T^c &= \mu(c), & G^c &= -\frac{\mu'(c)}{D_c} J^c, \end{aligned}$$

con γ che soddisfa la seguente relazione:

$$D_\rho \gamma_c + \chi_0 \rho \gamma_\rho = 0.$$

Otteniamo in questo modo delle equazioni costitutive per i flussi J^ρ e J^c non istantanee:

$$\begin{cases} \tau_\rho \frac{\partial J^\rho}{\partial t} + J^\rho = -\tau_\rho \frac{\partial \gamma}{\partial x} \\ \tau_c \frac{\partial J^c}{\partial t} + J^c = -\tau_c \frac{\partial \mu}{\partial x} \end{cases} \quad (4.4)$$

con tempi di rilassamento $\tau_\rho = \frac{D_\rho}{\gamma_\rho} > 0$, $\tau_c = \frac{D_c}{\mu'} > 0$.

Imponiamo ora un'ulteriore restrizione in modo tale che valga il principio dell'entropia (1.97), per ogni quaterna (ρ, J^ρ, c, J^c) che soddisfi (4.1) e (4.4), e utilizziamo i moltiplicatori di Lagrange per giungere a nuove condizioni di compatibilità (per i dettagli dei calcoli rimandiamo a [1]). Il modello di Barbera e Valenti, preservando le nostre notazioni, si presenta nella seguente forma:

$$\begin{cases} \frac{\partial \rho}{\partial t} = -\frac{\partial J^\rho}{\partial x} + r\rho \left(1 - \frac{\rho}{K}\right) \\ \tau_\rho \frac{\partial J^\rho}{\partial t} + J^\rho = -D_\rho \frac{\partial \rho}{\partial x} + \chi_0 \rho \frac{\partial c}{\partial x} \\ \frac{\partial c}{\partial t} = -\frac{\partial J^c}{\partial x} + h\rho - \Lambda c \\ \tau_c \frac{\partial J^c}{\partial t} + J^c = -D_c \frac{\partial c}{\partial x}. \end{cases} \quad (4.5)$$

Osserviamo che nel caso in cui $\tau_\rho \rightarrow 0$ e $\tau_c \rightarrow 0$, il modello si riduce al modello classico parabolico-parabolico con l'aggiunta del termine logistico $r\rho \left(1 - \frac{\rho}{K}\right)$.

4.2 Test di iperbolicità per il modello di Barbera e Valenti

Consideriamo il sistema (4.5) e verifichiamo che rappresenta un modello iperbolico, utilizzando il procedimento rapido di teoria spettrale 1.4.

La matrice caratteristica associata al modello (4.5) è:

$$A = \begin{bmatrix} 0 & -1 & 0 & 0 \\ -\frac{D_\rho}{\tau_\rho} & 0 & \frac{\chi_0 \rho}{\tau_\rho} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & -\frac{D_c}{\tau_c} & 0 \end{bmatrix}$$

Ne cerchiamo gli autovalori, imponendo la condizione $\det(A - \lambda \mathbb{I}) = 0$, con

$$A - \lambda \mathbb{I} = \begin{bmatrix} -\lambda & -1 & 0 & 0 \\ -\frac{D_\rho}{\tau_\rho} & -\lambda & \frac{\chi_0 \rho}{\tau_\rho} & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda & -1 \\ 0 & 0 & -\frac{D_c}{\tau_c} & -\lambda \end{bmatrix}$$

Otteniamo come equazione caratteristica

$$\left(\lambda^2 - \frac{D_\rho}{\tau_\rho}\right) \left(\lambda^2 - \frac{D_c}{\tau_c}\right) = 0$$

e poiché abbiamo supposto le mobilità diffusive D_ρ e D_c ed i tempi di rilassamento τ_ρ e τ_c positivi, otteniamo 4 autovalori reali e distinti:

$$\lambda_{1,2} = \pm \sqrt{\frac{D_\rho}{\tau_\rho}}, \quad \lambda_{3,4} = \pm \sqrt{\frac{D_c}{\tau_c}},$$

il che significa che siamo in presenza di un modello iperbolico-iperbolico, come già preannunciato: in questo caso possiamo anche parlare di un sistema del I ordine quasi lineare iperbolico per i processi chemiotattici.

Il modello è unidimensionale ma vale la pena osservare che, considerando la

versione 3D seguente:

$$\begin{cases} \rho_t = -\nabla \cdot \vec{J}^\rho + r\rho\left(1 - \frac{\rho}{K}\right) \\ \tau_\rho \vec{J}_t^\rho + \vec{J}^\rho = -D_\rho \nabla \rho + \chi_0 \rho \nabla c \\ c_t = -\nabla \cdot \vec{J}^c + h\rho - \Lambda c \\ \tau_c \vec{J}_t^c + \vec{J}^c = -D_c \nabla c, \end{cases} \quad (4.6)$$

per dimostrare l'iperbolicità possiamo utilizzare il Metodo delle Superfici Caratteristiche, interpretabili come Superfici di Discontinuità del I ordine di tipo salto per i campi ρ , \vec{J}^ρ , c e \vec{J}^c , procedendo come indicato da Renardy e Rogers [22].

La versione 3D del modello include le direzioni, che potrebbero influire sulla formazione dei patterns complessi: l'iperbolicità del modello potrebbe giustificare i patterns filamentosi esaminati anche da Chavanis e Sire in ambito idrodinamico (si veda [5]).

4.3 Analisi della stabilità lineare

Analizziamo ora la stabilità lineare del sistema (4.5), tenendo conto del termine logistico e considerando, come in precedenza, il ruolo di controllo del parametro χ_0 (per l'insorgenza del collasso chemiotattico). Osserviamo che il sistema (4.5) si può scrivere nella seguente forma vettoriale in \mathbb{R}^4 :

$$\vec{U}_t + A(\vec{U})\vec{U}_x = \vec{B}(\vec{U}), \quad (4.7)$$

dove

$$\vec{U} = \begin{bmatrix} \rho \\ J^\rho \\ c \\ J^c \end{bmatrix}, \quad A = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ \frac{D_\rho}{\tau_\rho} & 0 & -\frac{\chi_0 \rho}{\tau_\rho} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & \frac{D_c}{\tau_c} & 0 \end{bmatrix}, \quad \vec{B} = \begin{bmatrix} r\rho\left(1 - \frac{\rho}{K}\right) \\ -\frac{J^\rho}{\tau_\rho} \\ h\rho - \Lambda c \\ -\frac{J^c}{\tau_c} \end{bmatrix}. \quad (4.8)$$

Differentemente dagli altri modelli, questo modello ammette due soluzioni di equilibrio stazionarie e omogenee, ottenute come soluzioni del sistema

$\vec{B}(\vec{U}) = \vec{0}$, che sono

$$\vec{U}_0^* = (0, 0, 0, 0), \quad \vec{U}_1^* = \left(K, 0, \frac{hK}{\Lambda}, 0\right). \quad (4.9)$$

In questo modo si evidenzia subito l'importanza della reazione di tipo logistico aggiunta. La prima soluzione di equilibrio \vec{U}_0^* rappresenta il caso in cui non siano presenti cellule né sostanze chimiche e risulta, per questo motivo, poco interessante se interpretata a livello biologico. La seconda soluzione \vec{U}_1^* rappresenta il caso opposto, cioè quello in cui la densità cellulare e quella del chemical raggiungono alte concentrazioni. Ci limitiamo allora a studiare la stabilità lineare di \vec{U}_1^* , applicando il Metodo delle Onde Dispersive 1.4: perturbiamo quindi la soluzione di equilibrio nel seguente modo:

$$\begin{cases} \rho = \rho^* + \delta\rho \\ J^\rho = \delta J^\rho \\ c = c^* + \delta c \\ J^c = \delta J^c \end{cases} \quad (4.10)$$

e, sostituendo in (4.5), otteniamo il seguente sistema non lineare:

$$\begin{cases} \delta\rho_t = -\delta J_x^\rho + r(\rho^* + \delta\rho)\left(1 - \frac{\rho^* + \delta\rho}{K}\right) \\ \tau_\rho \delta J_t^\rho + \delta J^\rho = -D_\rho \delta\rho_x + \chi_0(\rho^* + \delta\rho)\delta c_x \\ \delta c_t = -\delta J_x^c - \Lambda\delta c + h\delta\rho \\ \tau_c \delta J_t^c + \delta J^c = -D_c \delta c_x, \end{cases}$$

da cui si ottiene il seguente sistema linearizzato:

$$\begin{cases} \delta\rho_t = -\delta J_x^\rho - r\delta\rho \\ \tau_\rho \delta J_t^\rho + \delta J^\rho = -D_\rho \delta\rho_x + \chi_0\rho^* \delta c_x \\ \delta c_t = -\delta J_x^c - \Lambda\delta c + h\delta\rho \\ \tau_c \delta J_t^c + \delta J^c = -D_c \delta c_x. \end{cases} \quad (4.11)$$

Essendo in presenza di un sistema lineare, possiamo ora cercare perturbazioni del tipo Onde Dispersive e servirci delle identità (1.67) - (1.73), fino ad

ottenere:

$$\begin{cases} -i\omega\delta\rho = -ik\delta J^\rho - r\delta\rho \\ -i\omega\tau_\rho\delta J^\rho + \delta J^\rho = -ikD_\rho\delta\rho + ik\chi_0\rho^*\delta c \\ -i\omega\delta c = -ik\delta J^c - \Lambda\delta c + h\delta\rho \\ -i\omega\tau_c\delta J^c + \delta J^c = -ikD_c\delta c. \end{cases} \quad (4.12)$$

Ricordando ora che $-i\omega = \sigma$ ed eliminando il fattore $e^{i(kx-\omega t)}$, si ottiene il seguente sistema di Cramer:

$$\begin{cases} (\sigma + r)\rho_1 + ikJ_1^\rho = 0 \\ ikD_\rho\rho_1 + (\sigma\tau_\rho + 1)J_1^\rho - ik\chi_0\rho^*c_1 = 0 \\ -h\rho_1 + (\sigma + \Lambda)c_1 + ikJ_1^c = 0 \\ ikD_cc_1 + (\sigma\tau_c + 1)J_1^c = 0, \end{cases} \quad (4.13)$$

dove ρ_1 , J_1^ρ , c_1 e J_1^c indicano le ampiezze relative alla perturbazione considerata. Per il teorema di Cramer, condizione necessaria e sufficiente affinché sia $(\delta\rho, \delta J^\rho, \delta c, \delta J^c) \neq 0$ è che il determinante della matrice D associata al sistema (4.13) sia nullo, con

$$D = \begin{bmatrix} \sigma + r & ik & 0 & 0 \\ ikD_\rho & \sigma\tau_\rho + 1 & -ik\chi_0\rho^* & 0 \\ -h & 0 & \sigma + \Lambda & ik \\ 0 & 0 & ikD_c & (\sigma\tau_c + 1) \end{bmatrix}.$$

Imponendo questa condizione si ottiene la seguente equazione di dispersione di grado 4:

$$\begin{aligned} & \tau_\rho\tau_c\sigma^4 + \sigma^3(\tau_\rho + \tau_c + \Lambda\tau_\rho\tau_c + r\tau_\rho\tau_c) + \\ & \sigma^2(\Lambda\tau_\rho + \Lambda\tau_c + 1 + r\tau_\rho + r\tau_c + r\Lambda\tau_\rho\tau_c + k^2D_c\tau_\rho + k^2D_\rho\tau_c) + \\ & \sigma(\Lambda + r + r\Lambda\tau_\rho + r\Lambda\tau_c + k^2D_c + k^2D_\rho + k^2rD_c\tau_\rho + k^2\Lambda D_\rho\tau_c - k^2\chi_0\rho^*h\tau_c) + \\ & r\Lambda + k^2rD_c + k^2\Lambda D_\rho + k^4D_\rho D_c - k^2\chi_0\rho^*h = 0, \end{aligned} \quad (4.14)$$

dove ricordiamo che $\rho^* = K$.

Notiamo subito che se $r = 0$, cioè se non è presente il termine logistico, per

$\tau_\rho \rightarrow 0$ e $\tau_c \rightarrow 0$ riotteniamo l'equazione di dispersione (2.19) relativa al modello classico di Keller-Segel.

Dividendo per $\tau_\rho \tau_c$ si osserva che la (4.14) ha la forma

$$\sigma^4 + A_1 \sigma^3 + A_2 \sigma^2 + A_3 \sigma + A_4 = 0,$$

con l'ovvio significato dei coefficienti A_1, A_2, A_3, A_4 . In base al criterio di stabilità di Routh-Hurwitz, la condizione necessaria e sufficiente per la stabilità asintotica di \vec{U}_1^* è che valgano le seguenti condizioni:

$$\begin{cases} A_i > 0 & \text{per } i = 1, 3, 4 \\ A_1 A_2 A_3 > A_3^2 + A_1^2 A_4. \end{cases} \quad (4.15)$$

È sufficiente che una delle condizioni non sia soddisfatta per assicurare l'instabilità di \vec{U}_1^* , che corrisponde all'insorgenza del collasso chemiotattico, dando origine alle aggregazioni cellulari.

Tenendo presente che $\tau_\rho \ll 1$ e $\tau_c \ll 1$, è facile verificare che $A_1 > 0$, $A_3 > 0$ e $A_1 A_2 A_3 > A_3^2 + A_1^2 A_4$, per cui, anche in questo caso, la stabilità/instabilità della soluzione di equilibrio stazionaria ed omogenea \vec{U}_1^* dipende dal segno del termine noto dell'equazione di dispersione (4.14), cioè dalla positività di:

$$r\Lambda + k^2 r D_c + k^2 \Lambda D_\rho + k^4 D_\rho D_c - k^2 \chi_0 \rho^* h.$$

Si può dimostrare che tale termine è positivo se e solo se il parametro χ_0 soddisfa la seguente stima:

$$\frac{\chi_0 \rho^* h}{\Lambda D_c} < \chi_T = \frac{r}{\Lambda} + \frac{D_\rho}{D_c} + 2\sqrt{\frac{r D_\rho}{\Lambda D_c}} = \left(\sqrt{\frac{r}{\Lambda}} + \sqrt{\frac{D_\rho}{D_c}} \right)^2.$$

Allora la soluzione di equilibrio stazionaria e omogenea \vec{U}_1^* è asintoticamente stabile se e solo se $\chi_0 < \frac{\chi_T \Lambda D_c}{\rho^* h}$. Viceversa, se $\chi_0 > \frac{\chi_T \Lambda D_c}{\rho^* h}$ la soluzione è instabile: ciò implica, a livello biologico, l'insorgenza del collasso chemiotattico e la formazione di patterns complessi.

Osserviamo che il termine noto dell'equazione di dispersione (4.14) non dipende in alcun modo dai tempi di rilassamento τ_ρ e τ_c e che differisce dal

termine noto dell'equazione di dispersione ottenuta per il modello di Keller-Segel (2.19) solo per la presenza del termine logistico.

Introduciamo allora, per $\lambda \rightarrow 0^+$, le classiche soglie critiche per valutare la stabilità al variare del numero d'onda

$$K_{KS}^2 = \frac{\chi_0 \rho^* h}{D_\rho D_c}, \quad K_{KS\Lambda}^2 = K_{KS}^2 - \frac{\Lambda}{D_c}$$

e ricordiamo che condizione sufficiente per la formazione del collasso chemiotattico è $k^2 < K_{KS\Lambda}^2$, con stabilità $\forall k^2 > K_{KS\Lambda}^2$. La condizione in presenza del termine logistico si legge:

$$k^4 D_\rho D_c + k^2 (r D_c + \Lambda D_\rho - \chi_0 \rho^* h) + r \Lambda < 0, \quad (4.16)$$

o anche

$$k^4 + k^2 \left(-K_{KS}^2 + \frac{r}{D_\rho} + \frac{\Lambda}{D_c} \right) + \frac{r \Lambda}{D_\rho D_c} < 0. \quad (4.17)$$

Il modello fornisce una nuova soglia critica inferiore alla precedente, che indichiamo con

$$K_{KS\Lambda r}^2 = K_{KS}^2 - \left(\frac{r}{D_\rho} + \frac{\Lambda}{D_c} \right),$$

in modo tale che la biquadratica si riscriva nel seguente modo

$$k^4 - K_{KS\Lambda r}^2 k^2 + \frac{r \Lambda}{D_\rho D_c} < 0. \quad (4.18)$$

Per la regola di Cartesio, si hanno due soluzioni positive per k^2 , che indichiamo con k_-^2 e k_+^2 , del tipo:

$$k^2 = \frac{1}{2} \left(K_{KS\Lambda r}^2 \pm \sqrt{(K_{KS\Lambda r}^2)^2 - \frac{4r\Lambda}{D_\rho D_c}} \right),$$

da cui il range di instabilità:

$$k_-^2 < k^2 < k_+^2, \quad \text{con } k_+^2 < K_{KS\Lambda r}^2 < K_{KS}^2,$$

il che dimostra che la presenza del termine logistico "frena" la formazione del collasso, "aiutando" la stabilità dello stato di equilibrio.

4.4 Soluzioni del tipo Travelling Waves

Nell'articolo le autrici cercano soluzioni del tipo Travelling Waves (1.17) per il sistema iperbolico-iperbolico (4.5), introdotte per collegare gli stati di equilibrio stazionari e omogenei \vec{U}_0^* e \vec{U}_1^* (4.9). Soluzioni di questo tipo permettono di reinterpretare le proprietà ondose del modello: la diffusione batteriologica e il movimento chemiotattico vengono considerati come onde. Consideriamo allora una soluzione della forma

$$\vec{U} = \vec{U}(z), \quad \text{con } z = x - vt, \quad (4.19)$$

dove v è una costante positiva che indica la velocità e $\vec{U}(x - vt)$ rappresenta il profilo dell'onda all'istante t . Sia \vec{U} tale per cui:

$$\lim_{z \rightarrow \pm\infty} \vec{U}(z) = \begin{cases} \vec{U}_0^* \\ \vec{U}_1^* \end{cases} \quad \text{e} \quad \lim_{z \rightarrow \pm\infty} \frac{d\vec{U}(z)}{dz} = \vec{0}, \quad (4.20)$$

cioè tale da raggiungere all'infinito gli stati di equilibrio stazionari e omogenei \vec{U}_0^* e \vec{U}_1^* (4.9).

Da (4.7) e (4.19), si ottiene:

$$\frac{d\vec{U}}{dz} \frac{dz}{dt} + A(\vec{U}) \frac{d\vec{U}}{dz} \frac{dz}{dx} = \vec{B}(\vec{U}),$$

per cui il sistema iperbolico si riduce al seguente sistema:

$$(A - v\mathbb{I}) \frac{d\vec{U}}{dz} = \vec{B}. \quad (4.21)$$

Nel rispetto delle ipotesi poste sulla soluzione \vec{U} (4.20), assumiamo:

$$\vec{U} = \vec{U}^* + \widehat{\vec{U}} \exp^{\xi z}. \quad (4.22)$$

L'equazione caratteristica che risulta da tali scelte, per i cui dettagli rimandiamo all'articolo [1], se valutata in \vec{U}_0^* , ammette soluzioni reali, delle quali una positiva. Lo stato di equilibrio stazionario omogeneo \vec{U}_0^* risulta perciò sempre instabile. Valutando l'equazione caratteristica in \vec{U}_1^* ed applicando il

criterio di Routh-Hurwitz, si dimostra che anche il secondo stato stazionario è instabile per ogni scelta del cosiddetto parametro di controllo.

Barbera e Valenti dimostrano che esiste una soluzione del tipo Travelling Wave che connette i due stati di equilibrio, in particolare una soluzione che partendo da \vec{U}_1^* arrivi a \vec{U}_0^* : nelle applicazioni biologiche, questo mostra come lo stato nullo, che rappresenta il caso in cui la densità cellulare sia nulla, sia raggiunto tramite un'onda che implica dapprima un rapido incremento della densità cellulare ρ , seguito da un'invasione del chemical c , che sfocia nell'insorgenza del collasso chemiotattico e nell'aggregazione cellulare.

Queste osservazioni e l'interpretazione di fenomeni biologici come onde, contrariamente al caso di un modello parabolico-parabolico in cui la velocità di propagazione di un segnale non deve sottostare ad alcun limite superiore, mostrano come la velocità di una Travelling Wave appartenga ad un definito intervallo indotto dall'iperbolicità del modello. In altre parole, l'iperbolicità del modello fornisce un limite superiore per la velocità di propagazione del segnale per l'esistenza delle Travelling Waves. Un altro buon motivo per prediligere il modello iperbolico-iperbolico per i movimenti chemiotattici, rispetto a quelli classici di tipo parabolico-parabolico.

Capitolo 5

Il modello parabolico-ellittico e l'effetto della presenza logistica sulla stabilità lineare

Vogliamo ora analizzare il ruolo strategico di una reazione di tipo logistico sull'insorgenza del collasso chemiotattico, mettendo a confronto, relativamente alla stabilità lineare, i modelli precedentemente studiati.

L'idea deriva da un recentissimo modello parabolico-ellittico proposto da Tanaka e Yokota, nell'articolo *Blow-up in a parabolic-elliptic Keller-Segel system with density-dependent sublinear sensitivity and logistic source* [24], in cui è stato ipotizzato che la concentrazione chimica non evolva nel tempo ed è stata proposta di conseguenza una PDE ellittica (stazionaria) per il comportamento di c , mantenendo una PDE parabolica con termine drift per la densità cellulare ρ , a cui però è stato aggiunto un termine di reazione non lineare, che generalizza il classico effetto logistico.

5.1 Il modello di parabolico-ellittico di Tanaka e Yokota

Il modello parabolico-ellittico proposto da Tanaka e Yokota, preservando le nostre notazioni, si presenta come segue:

$$\begin{cases} \rho_t = \nabla \cdot (D_\rho \nabla \rho) - \nabla \cdot (D_{\rho c} \nabla c) + r\rho(1 - \rho^p) \\ 0 = \nabla \cdot (D_c \nabla c) - \Lambda c + h\rho, \end{cases} \quad (5.1)$$

dove supponiamo, come in precedenza, $D_{\rho c} = \chi_0 \rho$ con $\chi_0 > 0$, $r \in \mathbb{R}^+$ e $p > 1$. Consideriamo per esempio il caso in cui $p = 2$ e analizziamo come il termine di reazione introdotto influisca sulla stabilità lineare.

Il modello ammette due soluzioni di equilibrio stazionarie e omogenee, che rispettano la relazione $c_0 = \frac{h}{\Lambda} \rho_0$: la prima è la soluzione banale $(0, 0)$, di scarsa rilevanza a livello biologico perché rappresenta il caso in cui la concentrazione cellulare e la concentrazione chimica sono nulle, mentre l'altra è la soluzione $s_0 = (\rho_0, c_0) = (1, \frac{h}{\Lambda})$. Si evidenzia subito, anche in questo caso, l'importanza del termine di reazione.

Applichiamo il Metodo delle Onde Dispersive 1.4. Perturbiamo la soluzione s_0 nel seguente modo:

$$\begin{cases} \rho = \rho_0 + \delta\rho(\vec{x}, t) \\ c = c_0 + \delta c(\vec{x}, t). \end{cases}$$

Indicato con $D_\rho(0) = D_\rho(\rho_0, c_0)$ e $D_c(0) = D_c(\rho_0, c_0)$, il sistema che governa l'andamento delle perturbazioni $\delta\rho$ e δc , linearizzato, è il seguente:

$$\begin{cases} \delta\rho_t = D_\rho(0)\Delta\delta\rho - \chi_0\rho_0\Delta c - 2r\delta\rho \\ 0 = D_c(0)\Delta\delta c - \Lambda\delta c + h\delta\rho. \end{cases} \quad (5.2)$$

Cerchiamo perturbazioni della forma Onde Dispersive, cioè:

$$\begin{cases} 0 \neq \delta\rho = \rho_1 e^{i(\vec{k}\cdot\vec{x} - \omega t)} \\ 0 \neq \delta c = c_1 e^{i(\vec{k}\cdot\vec{x} - \omega t)}, \end{cases} \quad (5.3)$$

per cui il sistema (5.2), servendoci delle identità (1.67) e (1.73), diventa:

$$\begin{cases} -i\omega\delta\rho = -k^2D_\rho(0)\delta\rho + k^2\chi_0\rho_0\delta c - 2r\delta\rho \\ 0 = -k^2D_c(0)\delta c - \Lambda\delta c + h\delta\rho. \end{cases} \quad (5.4)$$

Ricordando che $\sigma = -i\omega$ ed eliminando i termini del tipo $e^{i(\vec{k}\cdot\vec{x}-\omega t)}$, si ottiene il sistema dispersivo:

$$\begin{cases} \rho_1(\sigma + k^2D_\rho(0) + 2r) - c_1k^2\chi_0\rho_0 = 0 \\ -\rho_1h + c_1(k^2D_c(0) + \Lambda) = 0. \end{cases} \quad (5.5)$$

Per il teorema di Cramer, condizione necessaria e sufficiente affinché sia $(\delta\rho, \delta c) \neq 0$ è che il determinante della matrice D associata al sistema (5.5) sia nullo, con

$$D = \begin{bmatrix} \sigma + D_\rho(0)k^2 + 2r & -\chi_0\rho_0k^2 \\ -h & D_c(0)k^2 + \Lambda \end{bmatrix}$$

Imponendo questa condizione si ottiene l'equazione di dispersione:

$$\sigma(D_c(0)k^2 + \Lambda) + (D_\rho(0)k^2 + 2r)(D_c(0)k^2 + \Lambda) - k^2\chi_0\rho_0h = 0. \quad (5.6)$$

Ovviamente per $r \rightarrow 0$ si ha il classico comportamento del modello parabolico-ellittico di Keller-Segel senza sorgenti per ρ . Dunque condizione sufficiente per l'insorgenza del collasso chemiotattico è che:

$$(D_\rho(0)k^2 + 2r)(D_c(0)k^2 + \Lambda) - k^2\chi_0\rho_0h < 0,$$

da cui si vede subito il ruolo stabilizzante di r .

Ricordando le classiche soglie critiche e la condizione sufficiente per la formazione del collasso chemiotattico per il modello classico parabolico-parabolico, la condizione sufficiente in presenza del termine di reazione si scrive:

$$k^4 + k^2\left(-K_{KS}^2 + \frac{\Lambda}{D_c(0)} + \frac{2r}{D_\rho(0)}\right) + \frac{2r\Lambda}{D_\rho(0)D_c(0)} < 0,$$

il che ci permette di definire una nuova soglia critica, modificata dalla presenza del termine di reazione e del termine di degradazione:

$$K_{KS\Lambda r}^2 = K_{KS}^2 - \left(\frac{\Lambda}{D_c(0)} + \frac{2r}{D_\rho(0)}\right).$$

La biquadratica allora diventa:

$$k^4 - K_{K\Omega r}^2 k^2 + \frac{2r\Lambda}{D_\rho(0)D_c(0)} < 0$$

e ammette per la regola di Cartesio due soluzioni positive per k^2 , che indichiamo con k_-^2 e k_+^2 , del tipo:

$$k^2 = \frac{1}{2} \left(K_{K\Omega r}^2 \pm \sqrt{(K_{K\Omega r}^2)^2 - \frac{8r\Lambda}{D_\rho(0)D_c(0)}} \right),$$

da cui il range di instabilità:

$$k_-^2 < k^2 < k_+^2, \quad \text{con } k_+^2 < K_{K\Omega r}^2 < K_{KS}^2,$$

il che dimostra che la presenza del termine di reazione "frena", anche in questo caso, la formazione del collasso chemiotattico.

Analogamente, possiamo fare le stesse considerazioni per il caso in cui $p = 1$ ed affermare che il termine di reazione logistico aiuta la stabilità dello stato stazionario e omogeneo s_0 , in quanto le due soluzioni k_-^2 e k_+^2 trovate in questo caso sono del tipo:

$$k^2 = \frac{1}{2} \left(K_{K\Omega r}^2 \pm \sqrt{(K_{K\Omega r}^2)^2 - \frac{4r\Lambda}{D_\rho(0)D_c(0)}} \right).$$

5.2 L'effetto della presenza logistica sui modelli di tipo parabolico-parabolico e "iperbolico"-parabolico

Per quanto riguarda l'effetto che l'introduzione del termine di reazione logistica ha sulla stabilità lineare del modello parabolico-parabolico classico di Keller-Segel, ci basiamo sull'analisi che Painter e Hillen hanno condotto nell'articolo *Spatio-temporal chaos in a chemotaxis model* [18]. I due autori hanno preso in esame il modello 1D, che con le nostre notazioni si scrive:

$$\begin{cases} \rho_t = \nabla(D_\rho \nabla \rho) - \nabla(D_{\rho c} \nabla c) + r\rho(1 - \frac{\rho}{K}) \\ c_t = D_c \nabla^2 c - \Lambda c + h\rho, \end{cases} \quad (5.7)$$

supponendo le due mobilità diffusive D_ρ e D_c costanti e il termine di interazione $D_{\rho c} = \chi_0 \rho$ con $\chi_0 > 0$ come in precedenza. Si può dimostrare che l'analisi della stabilità lineare, per i cui calcoli espliciti rimandiamo a [18], è analoga a quella condotta relativamente al modello iperbolico-iperbolico di Barbera e Valenti e che la presenza del termine logistico "frena" l'insorgenza del collasso chemiotattico.

Osserviamo che, nonostante sia nel caso parabolico-parabolico che in quello iperbolico-iperbolico le mobilità diffusive siano state supposte costanti dagli autori, è possibile considerare anche il caso in cui D_ρ e D_c dipendano dalla concentrazione cellulare e da quella del chemical, per cui $D_\rho = D_\rho(\rho, c)$ e $D_c = D_c(\rho, c)$, ottenendo gli stessi risultati: nella linearizzazione del sistema, infatti, servendosi degli sviluppi di Taylor dei coefficienti di diffusione, compariranno $D_\rho(0)$ e $D_c(0)$, che rappresentano la valutazione delle rispettive mobilità nello stato di equilibrio stazionario e omogeneo di cui si analizza la stabilità. Per questo motivo, conviene operare tale generalizzazione.

Per quanto riguarda il modello "iperbolico"-parabolico formulato da Dolak e Hillen, consideriamo il seguente sistema:

$$\begin{cases} \rho_t = -\nabla \cdot \vec{J} + r\rho(1 - \rho) \\ \tau \vec{J}_t + \vec{J} = -D_\rho \nabla \rho + D_{\rho c} \nabla c \\ c_t = \nabla \cdot (D_c \nabla c) - \Lambda c + h\rho \end{cases} \quad (5.8)$$

e applichiamo il Metodo delle Onde Dispersive 1.4.

Si ottengono due soluzioni di equilibrio stazionarie ed omogenee, delle quali, come nei casi precedenti, l'una rappresenta il caso banale, l'altra soddisfa la condizione per cui $c_0 = \frac{h}{\Lambda} \rho_0$, avendo supposto $\Lambda, h > 0$ costanti. Indichiamo quest'ultima soluzione con $s_0 = (\rho_0, \vec{J}_0, c_0) = (1, 0, \frac{h}{\Lambda})$ e ne analizziamo la stabilità lineare.

Perturbiamo la soluzione in modo tale che $s = s_0 + \delta s(\vec{x}, t)$:

$$\begin{cases} \rho(\vec{x}, t) = \rho_0 + \delta\rho(\vec{x}, t) \\ \vec{J}(\vec{x}, t) = \delta\vec{J}(\vec{x}, t) \\ c(\vec{x}, t) = c_0 + \delta c(\vec{x}, t) \end{cases}$$

Sostituendo in (5.8) otteniamo il seguente sistema non lineare:

$$\begin{cases} \delta\rho_t = -\nabla \cdot (\delta\vec{J}) + r(\rho_0 + \delta\rho)(1 - \rho_0 - \delta\rho) \\ \tau\delta\vec{J}_t + \delta\vec{J} = -D_\rho(\rho_0 + \delta\rho, c_0 + \delta c)\nabla\delta\rho + \chi_0(\rho_0 + \delta\rho)\nabla\delta c \\ \delta c_t = \nabla \cdot (D_c(\rho_0 + \delta\rho, c_0 + \delta c)\nabla\delta c) - \Lambda(c_0 + \delta c) + h(\rho_0 + \delta\rho). \end{cases}$$

Considerando gli sviluppi di Taylor relativi ai coefficienti di diffusione con le notazioni $D_\rho(0) = D_\rho(\rho_0, c_0)$ e $D_c(0) = D_c(\rho_0, c_0)$ come in 2.2, otteniamo il seguente sistema linearizzato per le perturbazioni $\delta\rho, \delta\vec{J}, \delta c$:

$$\begin{cases} \delta\rho_t = -\nabla \cdot (\delta\vec{J}) - r\delta\rho \\ \tau\delta\vec{J}_t + \delta\vec{J} = -D_\rho(0)\nabla\delta\rho + \chi_0\rho_0\nabla\delta c \\ \delta c_t = D_c(0)\Delta\delta c - \Lambda\delta c + h\delta\rho \end{cases} \quad (5.9)$$

Procedendo come in 3.3 (cioè cercando perturbazioni del tipo Onde Dispersive, proiettando l'equazione vettoriale lungo la terna ortonormale precedentemente descritta e supponendo $\sigma\tau + 1 \neq 0$, in modo da poterci riferire al sistema ridotto in \mathbb{R}^3), sotto le nuove ipotesi l'equazione (3.8)₁ diviene:

$$(\sigma + r)\rho_1 + ik\vec{J}_1 \cdot \vec{n} = 0$$

e per il teorema di Cramer, condizione necessaria e sufficiente affinché sia $(\delta\rho, \delta\vec{J} \cdot \vec{n}, \delta c) \neq 0$ è che il determinante della matrice D associata al sistema al nuovo sistema sia nullo, con

$$D = \begin{bmatrix} \sigma + r & ik & 0 \\ ikD_\rho(0) & \sigma\tau + 1 & -ik\chi_0\rho_0 \\ -h & 0 & \sigma + D_c(0)k^2 + \Lambda \end{bmatrix}$$

Imponendo questa condizione si ottiene la nuova equazione di dispersione di grado 3:

$$\begin{aligned} & \tau\sigma^3 + \sigma^2(\tau D_c(0)k^2 + \tau\Lambda + r\tau + 1) + \\ & \sigma(\Lambda + D_c(0)k^2 + D_\rho(0)k^2 + r\tau D_c(0)k^2 + r\tau\Lambda + r) + \\ & rD_c(0)k^2 + r\Lambda + k^2 D_\rho(0)D_c(0)k^4 + D_\rho(0)\Lambda k^2 - k^2\chi_0\rho_0h + r\Lambda = 0. \end{aligned}$$

Dividendo per τ si osserva che l'equazione precedente è della forma

$$\sigma^3 + A_1\sigma^2 + A_2\sigma + A_3 = 0,$$

con l'ovvio significato dei coefficienti A_1, A_2, A_3 e, analogamente al caso trattato in 3.3, in base al criterio di stabilità di Routh-Hurwitz, la condizione necessaria e sufficiente per la stabilità asintotica di s_0 è che valgano le seguenti condizioni:

$$\begin{cases} A_i > 0 \quad \forall i \\ A_1 A_2 > A_3, \end{cases} \quad (5.10)$$

delle quali l'ultima è banalmente soddisfatta. Sotto le nostre ipotesi, ovviamente A_1 e A_2 sono positivi, perciò la stabilità/instabilità della soluzione di equilibrio s_0 stazionaria ed omogenea dipende ancora dal segno del termine noto:

$$k^4 D_\rho(0)D_c(0) + k^2(rD_c(0) + \Lambda D_\rho(0) - \chi_0\rho_0h) + r\Lambda.$$

Notiamo che esso è lo stesso ottenuto nel caso iperbolico-iperbolico con correzione logistica di Barbera e Valenti (4.14), a meno del fatto che stiamo considerando le mobilità diffusive D_ρ e D_c non costanti. Abbiamo però già osservato che questa generalizzazione non modifica l'analisi della stabilità lineare e possiamo perciò introdurre la stessa soglia critica e formulare il medesimo criterio per l'insorgenza del collasso chemiotattico. Indicata con

$$K_{KS\Lambda r}^2 = K_{KS}^2 - \left(\frac{r}{D_\rho(0)} + \frac{\Lambda}{D_c(0)} \right)$$

la nuova soglia critica, in modo tale che la biquadratica si riscriva nel seguente modo

$$k^4 - K_{KS\Lambda r}^2 k^2 + \frac{r\Lambda}{D_\rho(0)D_c(0)} < 0, \quad (5.11)$$

per la regola di Cartesio, si hanno due soluzioni positive per k^2 , che indichiamo con k_-^2 e k_+^2 , del tipo:

$$k^2 = \frac{1}{2} \left(K_{KS\Lambda r}^2 \pm \sqrt{(K_{KS\Lambda r}^2)^2 - \frac{4r\Lambda}{D_\rho D_c}} \right),$$

da cui il range di instabilità:

$$k_-^2 < k^2 < k_+^2, \quad \text{con } k_+^2 < K_{KS\Lambda r}^2 < K_{KS}^2.$$

Osserviamo ancora l'effetto stabilizzante della presenza del termine logistico. Ovviamente, come in 3.3, l'analisi della stabilità lineare tiene conto delle direzioni e tenta di giustificare la formazione di patterns ad anello, anche in presenza del termine logistico.

Possiamo dunque concludere che l'introduzione del termine di reazione logistico, nel caso parabolico-parabolico, nel caso "iperbolico"-parabolico, nel caso iperbolico-iperbolico e nel caso parabolico-ellittico produce i medesimi effetti: permette di ottenere due soluzioni stazionarie e omogenee, di cui una rappresenta il caso banale e non ha rilevanza a livello biologico, visto che indica il caso in cui densità cellulare e concentrazione chimica sono nulle, e, inoltre, funge da aiuto alla stabilità della soluzione di equilibrio non banale poiché frena l'insorgenza del collasso chemiotattico, producendo un range di instabilità più ristretto.

Vale la pena sottolineare che, nonostante abbiamo trattato finora casi di chemioattrazione, la ricerca più recente si orienta verso lo studio di effetti *cross-diffusion*, che generalizzano i modelli di diffusione-reazione finora trattati e che prendono in esame fenomeni in cui il gradiente della concentrazione di una specie induce un flusso in un gruppo di cellule di una seconda specie: sono per questo utilizzati per interpretare i movimenti chemiotattici [15].

È possibile generalizzare la classica forma fickiana per il flusso cellulare \vec{J}^ρ nel seguente modo:

$$\vec{J}^\rho = -D\nabla(C(c)\rho),$$

dove D è una costante positiva e $C(c) > 0$ generalizza la mobilità diffusiva di ρ . Allora si ha:

$$\begin{aligned}\vec{J}^\rho &= -DC(c)\nabla\rho - \rho\nabla DC(c) \\ &= -DC(c)\nabla\rho - \rho DC'(c)\nabla c.\end{aligned}\tag{5.12}$$

In questo caso $DC'(c) = -\chi_0$, per cui è possibile considerare sia il caso repulsivo che quello attrattivo. Per tale motivo la ricerca attuale lavora su questa generalizzazione in cui vengono presi in esame effetti cross di incrocio: il termine $C'(c)$ può essere positivo o negativo, indipendentemente dal fatto che abbiamo supposto $C(c) > 0$, in accordo con il suo significato fisico.

Vale la pena osservare che nel caso di tre densità interagenti, per esempio ρ , c con il significato che finora abbiamo loro attribuito, e la notazione e per una terza densità relativa alla membrana extracellulare, usata nel modello di chemiotassi e aptotassi che tratteremo nel seguito, il RHS di (5.12) con una generalizzazione a $C = C(c, e)$, in cui si tenga conto delle derivate parziali rispetto a c e rispetto ad e , verrebbe ad includere anche il termine in dipendenza dalla derivata prima parziale rispetto ad e , definendo opportunamente il coefficiente di aptosensività χ_1 . Si otterrebbe:

$$\vec{J}^\rho = -DC(c, e)\nabla\rho - \rho D\frac{\partial}{\partial c}C(c, e) - \rho D\frac{\partial}{\partial e}C(c, e),\tag{5.13}$$

dove $D\frac{\partial}{\partial c}C(c, e) = -\chi_0$ e $D\frac{\partial}{\partial e}C(c, e) = -\chi_1$, con χ_1 coefficiente di aptosensività, come vedremo in seguito. Le osservazioni riguardanti repulsione o attrazione rimangono sempre attuali e legate al segno delle derivate prime parziali di C rispetto a c o rispetto ad e . In riferimento a ciò, pensiamo anche ai modelli a tre specie per l'Alzheimer elaborati da Luca e altri, in cui le densità considerate sono quelle della microglia, della β -Amiloide, con ruolo attrattivo, e del Tumor Necrosis Factor di tipo α (α -TNF) con ruolo repulsivo [14].

Occupandosi di effetti di *cross-diffusion*, Breden, Kuehn e Soresina hanno sottolineato come l'instabilità lineare porti all'instabilità di Turing [3], considerata anche da Barbera e Valenti relativamente alle soluzioni di equilibrio del loro modello iperbolico-iperbolico [1]. Si parla di instabilità di Turing se,

in seguito a piccole perturbazioni, lo stato omogeneo risulta stabile se non c'è diffusione, mentre diventa instabile in presenza di diffusione. Di conseguenza, nell'analisi di Turing si considera inizialmente il caso di un sistema dinamico senza termine diffusivo, del tipo:

$$\vec{U}_t = \vec{B}(\vec{U}),$$

e si analizza la stabilità delle soluzioni di equilibrio, in questo caso solo stazionarie, ottenute risolvendo il sistema $\vec{B}(\vec{U}) = 0$. Si considera poi la stessa soluzione di equilibrio in presenza dei termini di diffusione e si ha l'instabilità di Turing nel caso in cui tale soluzione presenti un cambiamento di classificazione topologica. Per maggiore chiarezza, ci deve essere stabilità in assenza di diffusione, mentre la presenza della diffusione diventa responsabile di instabilità, con eventuali soglie critiche, creando così i presupposti per la cosiddetta biforcazione di Turing, molto interessante per gli effetti patterns e molto studiata in modelli di diffusione e reazione a due specie interagenti, anche con effetti di diffusione cross. Han, Li, Tao e Ma si sono occupati dell'analisi dell'instabilità di Turing relativamente al modello parabolico-parabolico di Painter e Hillen (5.7), che tiene conto dell'effetto del termine logistico, e hanno verificato l'instabilità della soluzione vicino al punto di biforcazione, osservando come questo modello possa essere interpretato a livello biomedico per l'aggregazione cellulare [9].

5.2.1 Generalizzazione a tre specie del modello di Keller-Segel per l'invasione di cellule cancerogene con l'inclusione dell'effetto di aptotassi

Per concludere, proponiamo una generalizzazione a tre specie del modello classico parabolico-parabolico di Keller-Segel, per modellare il problema dell'invasione di cellule cancerogene, che includa anche gli effetti di aptotassi, evidenziando il ruolo della reazione di tipo logistico. Come riportato da Chaplain e Lolas in *Mathematical Modelling of cancer invasion of tissue: dynamic*

heterogeneity [4], per aptotassi si intende il fenomeno per cui la presenza di un gradiente di una sostanza adesiva lungo una matrice extracellulare causa il movimento delle cellule, che creano e rompono aderenze spostandosi da regioni a bassa concentrazione chimica a regioni a più alta densità. Tale fenomeno, al pari della chemiotassi, gioca un ruolo fondamentale nella formazione di metastasi cancerogene, poiché rappresenta una modalità tramite cui le cellule tumorali penetrano le membrane e i tessuti connettivi di supporto di un organo.

Chaplain e Lolas hanno proposto un modello di diffusione-reazione che descrive l'interazione di tre specie, in cui il flusso relativo alla densità cellulare ρ tenga conto del fenomeno di aptotassi, per cui:

$$\vec{J}^\rho = \vec{J}_{DIFF}^\rho + \vec{J}_{CHEM}^\rho + \vec{J}_{HAPT}^\rho,$$

in modo che il modello nelle nostre notazioni si scriva:

$$\begin{cases} \rho_t = \nabla \cdot (D_\rho \nabla \rho) - \nabla \cdot (\chi_0 \rho \nabla c) - \nabla \cdot (\chi_1 \rho \nabla e) + r_1 \rho (1 - \rho - e) \\ e_t = -\delta c e + r_2 \rho (1 - \rho - e) \\ c_t = \nabla \cdot (D_c \nabla c) - \Lambda c + h \rho, \end{cases} \quad (5.14)$$

dove ρ indica la densità di cellule tumorali, e indica la densità della matrice extracellulare (ECM) e c la concentrazione dell'attivatore enzimatico che causa il processo di reazioni a cascata responsabile della degradazione del tessuto extracellulare, in seguito alla quale le cellule cancerogene invadono il tessuto.

La prima equazione è composta dai classici termini di diffusione e chemiotassi, dal termine di aptotassi $-\nabla \cdot (\chi_1 \rho \nabla e)$ in cui $\chi_1 > 0$ rappresenta il coefficiente di aptosensività e dal termine di reazione logistica, in cui r_1 rappresenta la velocità di proliferazione delle cellule; la seconda equazione è composta dal termine di interazione dovuto alla proteolisi, in cui supponiamo δ costante positiva, e dal termine di reazione logistica; la terza è composta dai classici termini di diffusione, degradazione e produzione.

Nell'articolo, i due autori hanno considerato il caso con $\chi_0 = 0$, cioè il caso

esclusivamente aptotattico, dimostrando come all'aumentare del parametro di aptosensività χ_1 corrisponda un aumento della produzione di clusters cancerogeni, che danno origine a metastasi tumorale distaccandosi dalle cellule del tumore primario.

Osservando il modello (5.14), a livello biomedico possiamo ipotizzare che l'azione combinata di una terapia antiproteasi, accompagnata da un agente bloccante aptotattico-antiadesivo, provochi una remissione più rapida del cancro e prevenga un ipotetico aumento precoce dell'invasione.

A partire dal modello di Chaplain e Lolas, altri autori hanno proposto nuovi modelli per i movimenti chemiotattici a tre specie. Per esempio Tao e Wang, nell'articolo *A combined chemotaxis-haptotaxis system: the role of logistic source* [25], hanno considerato un sistema in cui la PDE relativa alla densità enzimatica sia di tipo ellittico e ne hanno studiato esistenza e unicità della soluzione, giustificando la propria scelta in base al fatto che sperimentalmente $D_c \gg D_\rho$. Infatti, introducendo un nuovo parametro $\epsilon = \frac{D_\rho}{D_c}$ e riscalandolo, il modello (5.14) si può scrivere:

$$\begin{cases} \rho_t = \Delta \rho - \nabla \cdot (\chi_0 \rho \nabla c) - \nabla \cdot (\chi_1 \rho \nabla e) + r_1 \rho (1 - \rho - e) \\ e_t = -\delta c e + r_2 \rho (1 - \rho - e) \\ \epsilon c_t = \Delta c - \Lambda c + h \rho, \end{cases} \quad (5.15)$$

e, poiché sotto le nostre ipotesi $\epsilon \rightarrow 0$, si ottiene:

$$\begin{cases} \rho_t = \Delta \rho - \nabla \cdot (\chi_0 \rho \nabla c) - \nabla \cdot (\chi_1 \rho \nabla e) + r_1 \rho (1 - \rho - e) \\ e_t = -\delta c e + r_2 \rho (1 - \rho - e) \\ 0 = \Delta c - \Lambda c + h \rho. \end{cases} \quad (5.16)$$

Un altro contributo alla ricerca è dato dal lavoro di Zheng, *Boundedness of solutions to a quasilinear higher-dimensional chemotaxis-haptotaxis model with nonlinear diffusion* [27], in cui l'autore ha generalizzato i risultati di alcuni studiosi precedenti considerando il caso in cui la mobilità diffusiva relativa alla densità cellulare sia non lineare, della forma $D_\rho = (\rho + 1)^{m-1}$, dove $m > \frac{2n}{n+2}$ con n che indica la dimensione dello spazio.

La ricerca attuale studia modelli di questo tipo e introduce alcuni problemi, per il momento aperti, come testimonia Wang, nel suo articolo *A Review on the Qualitative Behavior of Solutions in Some Chemotaxis-Haptotaxis Models of Cancer Invasion* [26], che, dopo aver analizzato il modello di Chaplain e Lolas, si domanda se il problema ai valori iniziali in dimensione superiore possieda una soluzione regolare che si avvicina ad uno stato stazionario omogeneo e fino a che punto la diffusione non lineare delle cellule tumorali possa influenzare l'andamento delle soluzioni, quando si tiene conto del rimodellamento dell'ECM dovuto alla presenza del termine logistico, cioè nel caso in cui $r_2 \neq 0$.

Conclusioni

In questa tesi abbiamo preso in esame alcuni modelli matematici per i movimenti chemiotattici in ambito biomedico, in particolare per la formazione di metastasi tumorali.

Abbiamo innanzitutto considerato il modello classico parabolico-parabolico di Keller-Segel, focalizzando l'attenzione sulla sua formulazione a partire dalle leggi di bilancio, per arrivare alle equazioni costitutive del tipo flusso-gradiente per la densità cellulare e la concentrazione chimica. Siamo giunti ad un modello costituito da due PDEs paraboliche: l'equazione relativa alla concentrazione cellulare è di tipo diffusivo-drift ed è composta da un termine dovuto al moto diffusivo random delle particelle e da uno dovuto al moto chemiotattico, guidato da un gradiente "positivo" del chemical; l'equazione relativa alla concentrazione chimica è di tipo diffusione-reazione e considera gli effetti di apporto e degradazione delle sostanze. Abbiamo condotto un'analisi dettagliata della stabilità lineare intorno allo stato di equilibrio stazionario e omogeneo del modello, formulando un criterio per l'insorgenza del collasso chemiotattico, cioè abbiamo messo in evidenza la condizione sufficiente per la formazione di instabilità chemiotattiche, ottenendo anche una condizione necessaria e sufficiente per la stabilità. A livello biomedico questo criterio implica che se le difese immunitarie fossero sufficientemente elevate, non si verificherebbe mai metastasi tumorale. Abbiamo concluso il primo capitolo con alcuni risultati di decadimento e di blow-up delle soluzioni, affermando che le condizioni per il decadimento non dipendono dalla concentrazione iniziale dell'ameba, ma soltanto dalla size del gradiente della

concentrazione chimica. Per quanto concerne il blow-up delle soluzioni, abbiamo fornito un intervallo di tempo nel quale esso non può verificarsi, in domini $2D$ e $3D$.

Dato che a livello sperimentale si osserva la formazione di particolari patterns ad anello che il modello parabolico-parabolico non riesce a giustificare, abbiamo introdotto il modello di Dolak-Hillen, ottenuto dal modello precedente con una correzione alla Cattaneo sulla prima PDE, in modo da considerare la densità cellulare come un'onda che si muove con ritardo di risposta: abbiamo introdotto un tempo di rilassamento positivo e definito il modello "iperbolico"-parabolico, nonostante il sistema della forma locale della legge di bilancio non sia chiuso, ma dipenda dal gradiente della concentrazione chimica. Conducendo un'analisi di stabilità su questo modello, abbiamo ottenuto risultati analoghi a quelli riscontrati nel caso di Keller-Segel e abbiamo formulato lo stesso criterio per l'insorgenza del collasso chemiotattico, introducendo la stessa soglia critica. A differenza del caso parabolico-parabolico, però, entrano ora in gioco le direzioni, che potrebbero a livello biologico giustificare la formazione di patterns ad anello. Abbiamo concluso il capitolo proponendo una generalizzazione del modello al caso in cui i termini di apporto e degradazione siano non costanti. Possiamo affermare che il modello di Dolak-Hillen si presenta come un modello di transizione tra il modello classico e i recenti modelli iperbolici-iperbolici, dei quali abbiamo preso in esame quello formulato da Barbera e Valenti. Abbiamo ottenuto tale modello operando una correzione alla Cattaneo su entrambe le PDEs del modello di Keller-Segel ed aggiungendo un termine di reazione logistico all'equazione che descrive l'evoluzione della concentrazione cellulare. In questo modo ci è stato possibile considerare per la prima volta l'effetto dell'ambiente sul fenomeno chemiotattico, in quanto il termine logistico fornisce una misura della capacità ambientale di sostenere un certo numero di individui con disponibilità limitata di risorse. Il modello iperbolico-iperbolico risulta più realistico se considerato dal punto di vista biomedico: i modelli parabolici-parabolici basati sulla legge costitutiva fickiana, infatti, presuppongono che la diffusione

avvenga istantaneamente, il che implica il paradosso della velocità infinita di propagazione, mentre quelli iperbolici-iperbolici forniscono un limite superiore per la velocità di propagazione dei segnali. Inoltre, abbiamo mostrato che è possibile fornire soluzioni del tipo Travelling Waves per il modello di Barbera e Valenti, il che permette di reinterpretare le proprietà ondose dei fenomeni chemiotattici e potrebbe a livello biologico essere responsabile della presenza dei patterns filamentosi esaminati da Chavanis e Sire nella formulazione del loro modello idrodinamico. Le soluzioni del tipo Travelling Waves sono utilizzate per connettere gli stati di equilibrio stazionari e omogenei del modello: l'importanza dell'introduzione del termine logistico si riscontra nel fatto che, a differenza dei casi precedenti, si ottengono ora due stati di equilibrio stazionari e omogenei, dei quali uno è la soluzione banale, che rappresenta il caso in cui la densità cellulare e la concentrazione chimica siano nulle, e ha scarsa rilevanza a livello biologico. Abbiamo condotto un'analisi della stabilità lineare intorno alla soluzione di equilibrio non banale, formulando, anche in questo caso, un criterio per l'insorgenza del collasso chemiotattico: si osserva che la nuova soglia critica risulta inferiore rispetto a quella modificata in presenza del termine logistico, che a sua volta era inferiore alla classica soglia critica del modello di Keller-Segel. Ciò significa che la presenza del termine logistico frena la formazione del collasso, "aiutando" la stabilità dello stato di equilibrio. Relativamente al modello di Barbera e Valenti, abbiamo sottolineato l'importanza del parametro di chemiosensività, che ha un ruolo di controllo nell'insorgenza del collasso chemiotattico.

Partendo da un recentissimo articolo concentrato sulle proprietà qualitative di un modello parabolico-ellittico, in cui la sostanza chimica è considerata stazionaria e in cui si introduce un termine di reazione con una non linearità ancora più forte di quella logistica, abbiamo analizzato l'effetto della presenza logistica sulla stabilità lineare, mettendo a confronto i precedenti modelli parabolico-parabolico e "iperbolico"-parabolico. In conclusione, possiamo affermare che l'introduzione del termine logistico in tutti i modelli considerati produce i medesimi effetti: in primo luogo fornisce due stati di equilibrio sta-

zionari ed omogenei, dei quali uno rappresenta sempre la soluzione banale, come già evidenziato per il modello di Barbera e Valenti, ed inoltre ha un effetto stabilizzante, frenando così l'insorgenza del collasso chemiotattico.

Abbiamo, in seguito, sottolineato l'importanza degli effetti di cross-diffusion, che generalizzano i classici modelli di diffusione-reazione, e dell'analisi di Turing, in quanto la ricerca attuale si orienta in queste direzioni, e proposto un modello a tre specie per il problema dell'invasione di cellule cancerogene, che include anche l'effetto di apoptosi. In merito, abbiamo ipotizzato che a livello biomedico una terapia che combini effetti antiproteasi e un agente bloccante apoptotico-antiadesivo possa prevenire un'invasione cancerogena precoce.

Un recentissimo articolo tiene conto degli effetti cross anche in modelli di diffusione-reazione per la diffusione di un virus [2], per cui concludiamo ponendo una domanda, attualissima in questo periodo, che ci è sorta spontanea: è possibile che la nostra analisi sia applicabile allo studio della diffusione di un'infezione in contesto virale?

Bibliografia

- [1] Barbera, E. and Valenti, G., *Wave features of a hyperbolic reaction-diffusion model for Chemotaxis*, Wave Motion 78: 116-131 (2018)
- [2] Bellomo, N. and Tao, Y., *Stabilization in a chemotaxis model for virus infection*, Discrete and Continuous Dynamical Systems, Vol. 13, Num. 2:105-117 (2020)
- [3] Breden, M., Kuehn, C. and Soresina C., *On the influence of cross-diffusion in pattern formation* (2019)
- [4] Chaplain, M. A. J. and Lolas, G. *Mathematical Modelling of cancer invasion of tissue: dynamic heterogeneity*, Networks and Heterogeneous Media, Vol. 1 Num. 3:399-439 (2006)
- [5] Chavanis, P-H. and Sire, C., *Jeans type analysis of chemotactic collapse*, Physica A: Statistical Mech. and its Appl., 387:4033-4052 (2008)
- [6] Dolak, Y. and Hillen, T., *Cattaneo models for chemosensitive movement, Numerical solution and pattern formation*, Journal of Mathematical Biology (2003) 46:153-170
- [7] Gamba, A., Ambrosi, D., Coniglio, A. , De Candia, A., Di Talia, S., Giraudo E., Serini, G., Preziosi, L. and Bussolino, F., *Percolation, Morphogenesis, and Burgers Dynamics in Blood Vessels Formation*, Phys. Rev. Letters 90(11), 118101 (2003)

- [8] Gurtin, M. E., *An Introduction to Continuum Mechanics*, Academic Press, Inc, Londra (1981)
- [9] Han, Y., Li, Z., Tao, J. and Ma, M., *Pattern formation for a volume-filling chemotaxis model with logistic growth*, Journal of Mathematical Analysis and Applications, 448:885-907 (2017)
- [10] Hillen, T. and Painter, K. J., *A user's guide to PDE models for chemotaxis*, Journal of Mathematical Biology (2009) 58:183-217
- [11] I-Shih Liu, *Continuum mechanics*, Springer (2002)
- [12] John, F., *Partial Differential Equations*, Springer (1991)
- [13] Keller, E. F. and Segel, L. A., *Initiation of Slime Mold Aggregation viewed as an Instability*, Journal of Theoretical Biology 26(3) 399-415 (1970)
- [14] Luca, M., Chavez-Ross, A., Edelstein-Keshet, L. et al., *Chemotactic signaling, microglia, and Alzheimer's disease senile plaques: Is there a connection?*, Bull. Math. Biol. 65:693-730 (2003)
- [15] Madzvamuse A., Barreira R. and Gerisch A., *Cross-Diffusion in Reaction-Diffusion Models: Analysis, Numerics, and Applications*, Mathematics in Industry, Vol. 26., Springer (2017)
- [16] Murray, J. D., *Mathematical Biology I: An Introduction*, Springer, New York (2003)
- [17] Murray, J.D., *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*, Springer, New York (2003)
- [18] Painter, K. J. and Hillen T., *Spatio-temporal chaos in a chemotaxis model*, Physica D, 240:363-375 (2011)
- [19] Patlak, C. S., *Random walk with persistence and external bias*, Bull. Math. Biophys. 15:311-338 (1953)

- [20] Payne, L. E. and Song, J. C., *Lower bounds for blow-up in a model of chemotaxis*, Journal of Mathematical Analysis and Applications (2011)
- [21] Payne, L. E. and Straughan, B., *Decay for a Keller-Segel Chemotaxis Model*, Studies in Applied Mathematics 123:337-360 (2009)
- [22] Renardy, M. and Rogers, R. C., *An Introduction to Partial Differential Equations*, Springer (2006)
- [23] Straughan, B., *Heat Waves*, Applied Mathematical Sciences, 177, Springer New York (2011)
- [24] Tanaka, Y. and Yokota, T., *Blow-up in a parabolic-elliptic Keller-Segel system with density-dependent sublinear sensitivity and logistic source*. Mathematical Methods in the Applied Sciences, 43:7372-7396 (2020)
- [25] Tao, T. and Wang, M., *A combined chemotaxis-haptotaxis system: the role of logistic source*, SIAM J. Math. Anal., Vol. 41 Num 4:1533-1558 (2009)
- [26] Wang, Y., *A Review on the Qualitative Behavior of Solutions in Some Chemotaxis-Haptotaxis Models of Cancer Invasion*, Mathematics, 8, 1464 (2020)
- [27] Zheng, J., *Boundedness of solutions to a quasilinear higher-dimensional chemotaxis-haptotaxis model with nonlinear diffusion*, Discrete and Continuous Dynamical Systems, Vol. 47, Num. 1:627-643 (2017)

Ringraziamenti

Innanzitutto ringrazio di cuore la Professoressa Franchi, che con molta professionalità mi ha seguita e supportata e che, nonostante la situazione, è riuscita a trasmettermi la sua passione per la disciplina e la sua curiosità. È stato un vero piacere lavorare con lei e la stimo molto.

Ringrazio anche gli altri Professori del Dipartimento, in particolare il Professor Parmeggiani, che mi ha seguita nella stesura della tesi triennale e che ricordo con piacere!

Un grazie speciale va alla mia famiglia, senza la quale non avrei mai nemmeno cominciato questo percorso e che mi ha sempre incoraggiata e sostenuta in tutte le mie scelte. Alla mia mamma e al mio babbo, che sono sempre stati dei punti di riferimento, vi voglio bene.

Ai miei nonni, tutti e quattro, per i quali non trovo le parole e che avrei voluto avere qui.

A Dantino, che in pochi mesi mi ha riempito la vita e che è sempre stato letteralmente a fianco a me nella scrittura di questa tesi.

Grazie Paolo, per aver sempre creduto in me e aver sopportato i miei attacchi di pazzia, tra alti e bassi mi hai fatto capire che i momenti di gioia contano tanto quanto le soddisfazioni. Grazie per tutto l'amore.

Grazie Virgi, la coinquilina migliore che potessi desiderare e anche la mia più grande scoperta bolognese.

Grazie Bea e Greg, le mie compagne di crazyrally mai andati in porto (finora!), per avermi fatta ridere fino alle lacrime anche nei momenti più tristi e per aver compreso le mie assenze.

Grazie ai miei belli di 5F, perché se ripenso agli anni a Bologna, non sarebbero stati gli stessi senza di voi e senza quel porto di mare che è la casa di via San Vitale.

Grazie, ovviamente, alle mie ranocchie, Carla e Rossana, con cui ho condiviso emozioni ed ansie. Avete reso questi anni più belli che mai e sono fiera di condividere con voi questo traguardo, che, si sa, è anche vostro.

Grazie Sari, per le lunghe ore di chiacchiere e per i mille momenti inaspettati che mi hai regalato, primi tra tutti i meravigliosi giorni portoghesi, che mi porterò sempre nel cuore. Ormai sei di famiglia per davvero!

Grazie Silvietta, mi sei stata vicina senza esitare in ogni momento e mi hai spronata a dare il meglio di me.

Grazie alla mia Sofiamore, per i caffè del lunedì mattina e per tanto altro. Per essere sempre la mia confidente e per avermi accompagnata per anni, in ogni cosa.

E grazie a mia sorella Rossella la monella, il mio porto sicuro da sempre. Le parole non saranno mai abbastanza. Con l'augurio a tutti di trovare la propria Caracalaca e con tanti auguri alla mamma Chiara, perché oggi è un giorno speciale anche per lei.