



KINETISCHE MODELLE FÜR ZELLBEWEGUNG

BACHELORARBEIT
zur Erlangung des akademischen Grades
BACHELOR OF SCIENCE

Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Fachbereich Mathematik und Informatik
Institut für Numerische und Angewandte Mathematik

Betreuung:

Prof. Dr. Martin Burger

Eingereicht von:

Patricia Friele

Münster, Oktober 2013

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden drei kinetische Modelle für die Bewegung von Zellen in ihren Grundzügen vorgestellt und auf mathematischer Basis anschaulich dargestellt. Den Kern dieser Arbeit stellt das sogenannte *Velocity-Jump Modell* für chemotaktische Zellbewegung dar. Für dieses Modell wird im ersten Teil gezeigt, dass im Grenzwert Diffusion stattfindet. Im zweiten Teil werden auf dieser Basis zwei weitere Modelle für Zellbewegungen anhand des *Velocity-Jump Modells* ausgearbeitet. Hierbei wird zudem auf besondere Aspekte wie Zellinteraktionen und unterschiedlich spezialisierte Zellen innerhalb einer Zellpopulation eingegangen.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, *Patricia Friele*, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Gedanklich, inhaltlich oder wörtlich Übernommenes habe ich durch Angabe von Herkunft und Text oder Anmerkung belegt bzw. kenntlich gemacht. Dies gilt in gleicher Weise für Bilder, Tabellen, Zeichnungen und Skizzen, die nicht von mir selbst erstellt wurden.

Alle auf der CD beigefügten Programme sind von mir selbst programmiert worden.

Münster, 30. Oktober 2013

Patricia Friele

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	4
2.1. Zellbewegung bei <i>E.coli</i>	4
2.2. Kinetische Gleichungen	6
2.2.1. Plasmaphysik	6
2.2.2. Verdünnte Gase	7
2.2.3. Chemotaxis	8
3. Chemotaktische Modelle für Zellbewegung	10
3.1. Keller-Segel Modell	10
3.2. Velocity-Jump Modell	11
4. Drift-Diffusions-Grenzwert des Velocity-Jump Modells	14
4.1. Formale Berechnung des Grenzwertes	14
4.2. Konvergenznachweis	17
5. Weiterführende Modelle für Zellbewegung	25
5.1. Koloniebildung von <i>Proteus mirabilis</i>	25
5.1.1. Differenzierungs-Dedifferenzierungs-Zyklus	25
5.1.2. Das mathematische Modell	27
5.2. Run-und-Tumble-Modell mit Zellinteraktion	33
5.2.1. Grundlegende Annahmen für das mathematischen Modell	34
5.2.2. Das mathematische Modell	35
6. Fazit und Ausblick	40
A. Anhang	42
A.1. Rechnung in Abschnitt 4.2 zur Bestimmung von Gleichung (4.15)	42
Abbildungsverzeichnis	43

1. Einleitung

Die Fähigkeit, Veränderungen der Umgebung zu entdecken und darauf zu reagieren, ist eine Eigenschaft aller Organismen, um ihr Überleben zu sichern. Aus diesem Grund entstanden eine Vielzahl von Mechanismen, durch die die Signale der Umgebung wahrgenommen und auf sie reagiert werden konnte. Solche Reaktionen spiegeln sich beispielsweise in Veränderungen der Geschwindigkeit, *Kinese*, oder in einer gerichteten Bewegung, *Taxis*, wider. Diese beiden Mechanismen können entweder positiv oder negativ vorkommen - je nachdem, ob sie aufgrund einer hohen oder niedrigen Konzentration des externen Signals ausgelöst werden.

Sowohl der kinetische als auch der taktische Mechanismus beinhalten zwei grundlegende Vorgänge: Zunächst wird in der Umgebung das Signal entdeckt und anschließend in ein internes Signal der Zelle überführt, welches daraufhin eine Antwort des Organismus auslöst.

Die Bewegung eines Einzellers, *Escherichia coli* (*E.coli*), ist bereits seit mehreren Jahrzehnten erforscht worden, weshalb nach aktuellem Forschungsstand viel über die Wahrnehmung und Verarbeitung von Umweltsignalen dieser Bakterien bekannt ist.

Eine grundlegende Information über die Bewegung von *E.coli* ist, dass diese aus zwei Bewegungsabläufen besteht: Zum einen aus einer mehr oder weniger linearen Bewegung mit annähernd konstanter Geschwindigkeit, dem *Run*, und zum anderen aus einer unstetigen *Tumble*-Phase, die der Zelle eine Chance zur Neuorientierung gibt. Der Wechsel zwischen diesen Phasen wird, wie die Bewegung von *E.coli* an sich, durch die Rotation der Geißeln, die wie eine Art Propeller arbeiten, bestimmt.

Befindet sich *E.coli* in einem Medium ohne beeinflussende Substanzen, beschreibt diese Bewegung einen *Random Walk* (siehe Abb. 1.1), während dem die *Run*-Phase für gewöhnlich länger andauert als die *Tumble*-Phase. Ist in dem Medium, in dem sich die Zellen bewegen, eine anlockende oder abstoßende chemische Substanz - ein Attractant oder Repellent - enthalten, wird der *Random Walk* zu einem *Biased Walk*, also zu einer gerichteten Bewegung (siehe Abb. 1.2). Die Bewegung der Zellen wird nun durch die

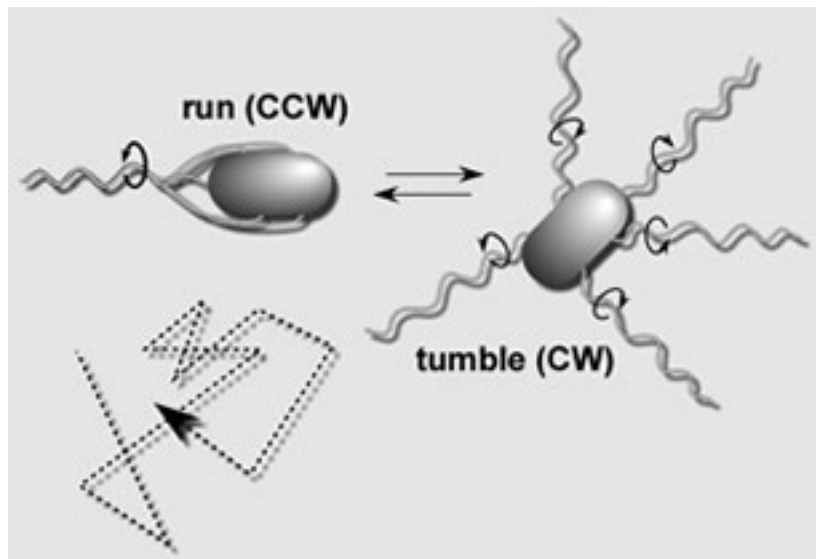


Abbildung 1.1.: *Run*- und *Tumble*-Phase einer *E.coli*-Zelle, die zu einem *Random Walk* führen (Bewegungsmuster unten links). Quelle: [1]

im Medium vorkommende Stoffkonzentration beeinflusst und man spricht hierbei von Chemotaxis.

Für *E.coli* bedeutet das, dass die sensorischen Informationen über den chemischen Stoff, die von der Zelle aufgenommen werden, dafür sorgen, dass der *Tumble* entweder gefördert oder unterdrückt wird, je nachdem, ob sich die Zelle beispielsweise auf eine positive Substanz zu oder von ihr weg bewegt (vgl. [4]).

Chemotaxis spielt jedoch nicht nur, wie zuvor dargestellt zum Beispiel bei *E.coli*, eine Rolle bei der Nahrungssuche und der Vermeidung von Gefahren, sie ist ebenso von essenzieller Bedeutung für das Leben anderer Organismen:

Spermazellen werden von chemischen Substanzen angelockt, die zuvor von der unbefruchteten Eizelle freigesetzt wurden. Folglich trägt die Chemotaxis einen wichtigen Teil zur Fortpflanzung bei. Während der Organbildung in der Embryonalentwicklung sammeln sich mithilfe von Chemotaxis Zellen an bestimmten Positionen an, sodass sich dort aus ihnen Organe bilden können. Ebenfalls ist der chemotaktische ein wichtiger Mechanismus der Homöostase (Aufrechterhaltung des Gewebes): Immunzellen werden auf diese Weise zu den Entzündungsherden geführt, sodass sie dort wirken können, und Fibroblasten gelangen mithilfe von Chemotaxis in verwundete Regionen des Körpers, um dann an den betroffenen Stellen neues Gewebe zu bilden. Die gleiche Wirkungsweise existiert jedoch auch innerhalb des Wachstums von Tumoren. Der Körper kann

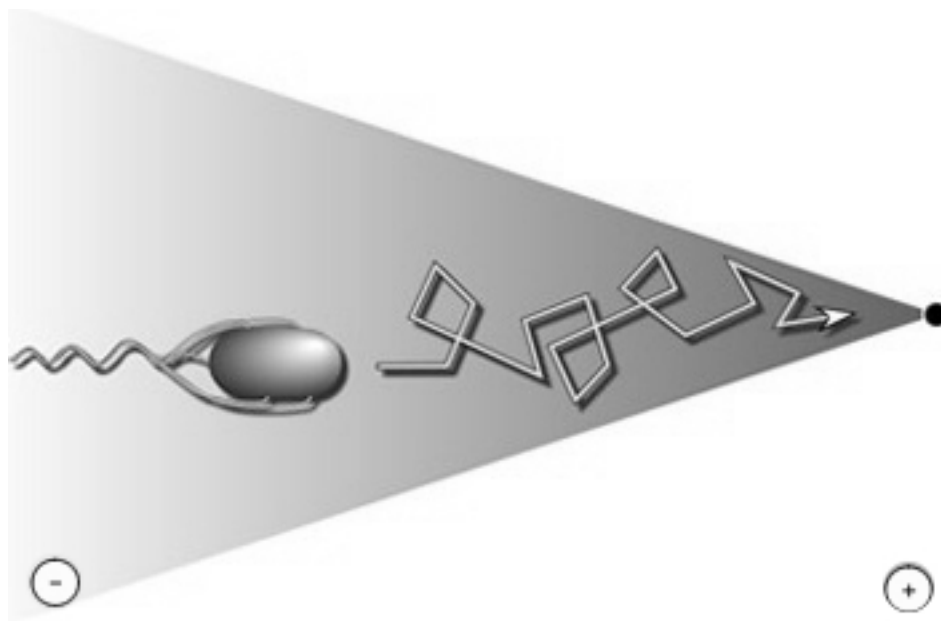


Abbildung 1.2.: *Biased Walk* entlang des Konzentrationsgradienten eines anwesenden chemischen Lockstoffes. Quelle: [1]

so dazu angeregt werden, neue Blutbahnen wachsen zu lassen, die dann den Tumor versorgen und dieser weiter wachsen kann (vgl. [14]).

Vor dem Hintergrund der Erstellung eines mathematischen Modells für chemotaktische Zellbewegungen ist es wichtig zu wissen, ob die betrachteten Organismen das in ihrer Umgebung auftauchende chemische Signal lediglich aufspüren oder ob es durch sie zusätzlich - durch Verstärkung oder Schwächung - verändert wird. Verstärkt oder vermindert der Organismus das Signal selbst, besteht folglich ein Zusammenhang zwischen der lokalen Zelldichte und der Intensität des Signals, was im weiteren Verlauf der Arbeit in dem Modell von Keller und Segel (vgl. [9]) zu sehen sein wird.

Um die Relevanz der oben aufgeführten Prozesse von chemotaktisch beeinflusster Zellbewegung abzubilden und ihre Bedeutung anhand mathematischer Modelle anschaulich darzustellen, wird im Zuge dieser Arbeit zunächst das *Velocity-Jump Modell* vorgestellt (Kapitel 3) und aufbauend darauf eine Grenzwertbetrachtung desselben Modells durchgeführt (Kapitel 4). Das hierzu nötige grundlegende biologische und mathematische Fachwissen wird zuvor in Kapitel 2 dargelegt. Auf der Basis der vorher vorgestellten Modelle werden in Kapitel 5 zwei weitere Modelle für die Zellbewegung betrachtet und gemäß der Form des *Velocity-Jump Modells* reorganisiert. Abschließend werden wir die Erkenntnisse dieser Bachelorarbeit differenziert zusammenführen und resümieren sowie auf den aktuellen Forschungsstand rekurren.

2. Grundlagen

Um für die folgenden Kapitel dieser Arbeit alle nötigen Hintergrundinformationen darzulegen, werden nun die wichtigsten biologischen Grundlagen der Zellbewegung und eine mathematische Einführung in kinetische Gleichungen gegeben.

2.1. Zellbewegung bei *E.coli*

Die zu den *Enterobakterien* (Familie der Darmbakterien) gehörenden *Escherichia coli* (*E.coli*) sind begeißelte Bakterien. Mithilfe dieser Geißeln können die Zellen einen Selbstantrieb erzeugen und sich auf diese Art fortbewegen. *E.coli*-Bakterien kommen im tierischen, also insbesondere auch im menschlichem Darm vor und wirken dort überwiegend als Vitaminproduzenten.

E.coli zählt als einer der Modellorganismen der Mikrobiologie zu den am besten untersuchten Einzellern, weshalb das Genom einiger Stämme dieser Bakterienart bereits vollständig entschlüsselt wurde.

Eine *E.coli*-Zelle bewegt sich mithilfe ihrer Geißeln, die sich überwiegend an dem hinteren Ende der Zelle befinden. Diese Geißeln oder Flagellen sind helikal geformt und bestehen aus einem Basalkörper, der sie in der Zelle verankert, einem Haken und einem Filament, das aus dem Protein *Flagellin* gebildet wird. Ihre Rotation in Richtung oder entgegen des Uhrzeigersinnes wird als Reaktion auf ein chemisches Signal durch einen Biomotor aktiviert (vgl. [16]).

Indem sich jene sich drehende Flagellen zu einem Bündel zusammenschließen, wird die Zelle mobil und beginnt sich in die entgegengesetzte Rotationsrichtung der Geißeln zu drehen (siehe Abb. 2.1). Da die Flagellen linkshelikal aufgebaut sind, wird, sobald sich alle Flagellen entgegen dem Uhrzeigersinn drehen und das bereits erwähnte Bündel gebildet wird, eine auf die Zelle wirkende Kraft hervorgerufen. Dadurch kann sich die Zelle fortbewegen (vgl. [3]). Diese annähernd lineare Bewegung mit konstanter Geschwindig-

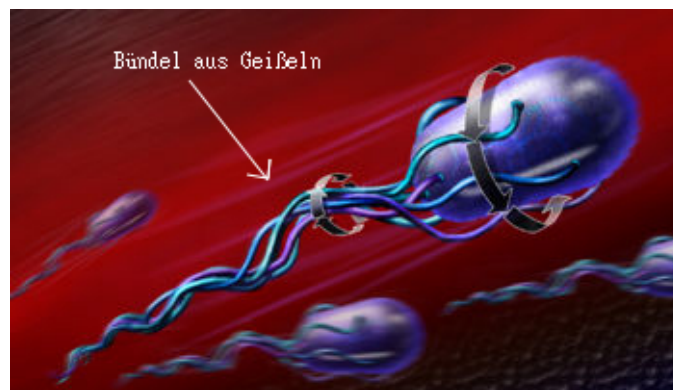


Abbildung 2.1.: *E.coli*-Zelle mit Antriebsbündel aus Geißeln; Rotation des Zellkörpers in entgegengesetzter Richtung des Bündels. Quelle: [2]

keit ist die sogenannte *Run*-Phase. Sobald jedoch eine dieser Geißeln sich nicht mehr entgegen dem Uhrzeigersinn dreht, wird das Bündel zerstört, die *Run*-Phase folglich beendet und die un stetige *Tumble*-Phase tritt ein. In diesem Bewegungsabschnitt bewegen sich alle Flagellen unabhängig voneinander, wodurch die Zelle solange in unterschiedliche Richtungen befördert wird, bis sich alle Geißeln erneut zu einem Bündel formiert haben und die Zelle dadurch eine zufällig ausgewählte Richtung einschlägt (siehe Abb. 1.1) (vgl. [4]).

Die Stabilität des Bündels wird durch Chemorezeptoren verstärkt. Den gleichen Effekt hat eine sich im Medium der Bakterien befindende chemische Substanz, beispielsweise ein Nährstoff. Die Zellen nehmen sensorische Informationen auf und infolge dessen wird der *Tumble* entweder unterdrückt oder gefördert, je nachdem, ob sich die Zelle in Richtung des Nährstoffes oder von selbigem weg bewegt. Es wird also die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein *Tumble* eintritt, an die aufgenommenen Reize angepasst (siehe Abb. 1.2) (vgl. [4]).

Wegen ihrer geringen Größe können die *E.coli*-Bakterien nicht den Konzentrationsunterschied des chemischen Stoffes zwischen ihren Zellpolen erkennen. Folglich ist eine direkte Wahl der vorteilhaftesten Richtung nicht möglich und es wird während des *Tumbles* eine zufällige Richtung ausgewählt. Die Bakterien können jedoch zeitlich erkennen, ob sich die Konzentration zu ihrem Vor- oder Nachteil verändert hat und die *Tumble*-Rate dementsprechend anpassen. Doch selbst mit Hilfe dieser angepassten Rate ist eine völlig geradlinige Bewegung - also eine andauernde *Run*-Phase - nicht möglich, da die *E.coli*-Zellen ebenfalls aufgrund ihrer geringen Größe durch die *Brownsche Molekularbewegung* beeinflusst und dadurch von ihrem Kurs abgebracht werden (vgl. [3]). Dennoch haben die *E.coli*-Bakterien mit dieser Art der Fortbewegung einen einfachen Mechanismus entwickelt, um sich auf vorteilhafte Stellen zu- und von ungünstigen weg-

zubewegen (vgl. [5]).

2.2. Kinetische Gleichungen

Allgemein lässt sich mit der Kinetik die Zeitentwicklung eines Systems bestehend aus vielen einzelnen Objekten beschreiben. Die mathematische Betrachtung solcher Systeme führt zu einer bestimmten Klasse partieller Differentialgleichungen, den sogenannten kinetischen Gleichungen. Sie resultieren aus der Kopplung einer Transportgleichung mit weiteren Effekten wie beispielsweise die eines elektrischen Feldes.

Da im weiteren Verlauf der Arbeit mehrere kinetische Gleichungen verwendet werden, soll im Folgenden anhand einiger Beispiele diese Art von Gleichungen in ihren Grundzügen vorgestellt werden.

2.2.1. Plasmaphysik

Ein Plasma besteht aus vielen sich schnell bewegenden geladenen Teilchen. Diese werden zusammen als eine Art Wolke mit einer bestimmten Dichte betrachtet.

Um die kinetische Gleichung möglichst einfach zu halten, wird angenommen, dass nur eine Art von Teilchen involviert ist - beispielsweise nur Protonen - und dass jedes dieser Teilchen zudem eine einheitliche positive Ladung und Masse besitzt.

Das Hauptaugenmerk in der Kinetik liegt auf der *Verteilungsfunktion* $f(t, x, v)$. In dem oben beschriebenen Fall existiert nur eine solche Funktion für die Phasenraumdichte der Teilchen zum Zeitpunkt $t \in \mathbb{R}$, an Position $x \in \mathbb{R}^N$ und mit Geschwindigkeit $v \in \mathbb{R}^N$.

Ein einzelnes Teilchen erfüllt *Newtons (Bewegungs-)Gesetz*

$$\frac{dx}{dt} = \dot{x} = v, \quad \frac{dv}{dt} = \dot{v} = \nabla_x U \quad (2.1)$$

mit dem elektrostatischen Potential U als Funktion von x für ein festes t und

$$\nabla_x U = \left(\frac{\partial U}{\partial x_1}, \frac{\partial U}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial U}{\partial x_N} \right) \text{ (vgl. [6]).}$$

Bei einer statistischen Betrachtung der Teilchen ist es erforderlich, dass sich die Dichte der Teilchen während ihrer Bewegung nicht ändert, beziehungsweise dass für die

Kontinuitätsgleichung

$$\frac{df}{dt} = \frac{\partial f}{\partial t} + \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \dot{x}_i + \frac{\partial f}{\partial v_i} \dot{v}_i \right) \quad (2.2)$$

$$= \frac{\partial f}{\partial t} + \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} v_i + \delta_{ij} \frac{\partial f}{\partial v_j} \frac{\partial U}{\partial x_i} \right) = 0 \quad (2.3)$$

gilt, wobei δ_{ij} das *Kronecker-Delta* ist. Mit der Kettenregel $\frac{d}{dt}f(g(t)) = \frac{df}{dg} \frac{dg}{dt}$ erhält man für die totale Zeitableitung eine Summe partieller Ableitungen

$$\frac{df}{dt} = \partial_t f + v \cdot \nabla_x f + \nabla_x U \cdot \nabla_v f = 0. \quad (2.4)$$

Mit (2.1) ist diese Gleichung eine *Vlasov-Gleichung* und für ein festes elektrostatisches Potential U eine *Transportgleichung*.

Wird vorausgesetzt, dass U die *Poisson-Gleichung*

$$\Delta U = \delta_{ij} \frac{\partial^2 U}{\partial x_i \partial x_j} = \rho \quad (2.5)$$

mit der Ladungsdichte

$$\rho(t, x) = \int_{\mathbb{R}^N} f(t, x, v) dv \quad (2.6)$$

erfüllt, dann bilden die Gleichungen (2.4) und (2.5) ein einfaches Beispiel einer kinetischen Gleichung, das *Vlasov-Poisson-System*. Bei dieser kinetischen Gleichung handelt es sich um die Kopplung einer Transportgleichung (2.4) mit der Wirkung des elektrischen Feldes (2.5) (vgl. [6]).

2.2.2. Verdünnte Gase

Im vorherigen Beispiel wurde keine Interaktion der Teilchen untereinander, sondern lediglich das von ihnen erzeugte elektrische Feld, berücksichtigt. Ein Weg, eine solche Interaktion hinzu zu nehmen, ist die Betrachtung einer Kollision: In verdünnten Gasen treffen zwei Moleküle mit der jeweiligen Geschwindigkeit v und v' aufeinander. Als Folge ihrer Kollision ändern sie ihre Geschwindigkeiten und entfernen sich mit diesen wieder voneinander.

Solche Kollisionen finden nur zu einem bestimmten Zeitpunkt t und Position x statt und sie wirken sich nur auf die Geschwindigkeiten v bzw. v' aus. Des weiteren wird angenommen, dass die Teilchen eine einheitliche Masse haben und sich zwischen den

Kollisionen frei bewegen.

Für dieses Modell wird nun die *Vlasov-Gleichung* (Gleichung (2.4) mit (2.1)) um einen Kollisionsterm $\mathcal{Q}(f, f)$ erweitert. Durch diesen wird die Änderung der *Verteilungsfunktion* $f(t, x, v)$ für die Dichte der Moleküle aufgrund der Zusammenstöße beschrieben. Man erhält als kinetische Gleichung die *Boltzmann-Gleichung*

$$\partial_t f + v \cdot \nabla_x f = \mathcal{Q}(f, f) \quad (2.7)$$

mit $(t, x, v) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^N \times \mathbb{R}^N$ und dem Kollisionsterm

$$\begin{aligned} \mathcal{Q}(f, f) &= \int_{\mathbb{R}^N} \int_{S^{N-1}} B(v - v_*, w)(f' f'_* - f f_*) dv_* dw & (2.8) \\ &= \int_{\mathbb{R}^N} \int_{S^{N-1}} B(v - v_*, w) f' f'_* dv_* dw + \int_{\mathbb{R}^N} \int_{S^{N-1}} B(v - v_*, w) f f_* dv_* dw \\ &= \mathcal{Q}_+(f, f) + \mathcal{Q}_-(f, f). & (2.9) \end{aligned}$$

f, f_*, f' und f'_* sind jeweils von t, x und v, v_*, v' bzw. v'_* abhängig. v und v' sind die Geschwindigkeiten der Teilchen, mit der sie sich aufeinander zubewegen, v' und v'_* dementsprechend die Geschwindigkeiten von ihnen nach der Kollision. Für sie gelten die Beschränkungen

$$\begin{aligned} v + v_* &= v' + v'_* \\ |v|^2 + |v_*|^2 &= |v'|^2 + |v'_*|^2. \end{aligned}$$

In Gleichung (2.8) ist der Term $B(v - v_*, w)$ der Stoßkern. Er misst die Wahrscheinlichkeit des Kollisionsprozesses $(v, v_*) \mapsto (v', v'_*)$, also mit welcher Wahrscheinlichkeit Teilchen mit den Geschwindigkeiten v und v_* nach der Kollision die Geschwindigkeiten v' und v'_* haben. Des weiteren parametrisiert $w \in S^{N-1}$ die Menge aller Geschwindigkeiten, die nach einer Kollision angenommen werden können.

Der Stoßterm (2.8) lässt sich in einen sogenannten *Gain-Term* ($\mathcal{Q}_+(f, f)$) und einen *Loss-Term* ($\mathcal{Q}_-(f, f)$) aufspalten (vgl. (2.9)). Dadurch werden die Teilchen nach und vor der Kollision mit ihren jeweiligen Geschwindigkeiten beschrieben (vgl. [6] [7]).

2.2.3. Chemotaxis

Wie bereits eingangs erwähnt ist Chemotaxis der Prozess, bei welchem sich Zellen aufgrund des Konzentrationsgradienten einer chemischen Substanz bewegen.

In Abwesenheit eines solchen chemischen Gradienten lässt sich die Bewegung einer Zelle

mit der Gleichung

$$\partial_t f + v \cdot \nabla_x f = -\lambda f(x, v, t) + \lambda \int T(x, v, v', t) f(x, v', t) dv' \quad (2.10)$$

beschreiben (vgl. [8]).

Die Zellen ändern ihre Geschwindigkeit mit einer gegebenen Wahrscheinlichkeit T innerhalb der *Tumble*-Phase. Auch die Gleichung enthält einen *Loss*- und einen *Gain-Term*: Der erste Term auf der rechten Seite beschreibt den Verlust von Zellen mit Geschwindigkeit v ($v \mapsto v'$), wohingegen das Integral den Zuwachs von Zellen mit Geschwindigkeit v ($v' \mapsto v$) während des *Tumbles* beschreibt. In beiden Termen ist λ eine positive Konstante.

Die Wahrscheinlichkeit T ist durch $\int T(x, v, v', t) dv = 1$ genormt, wodurch die Erhaltung der Gesamtzahl der Zellen garantiert wird.

Die Miteinbeziehung eines chemischen Gradienten wird in den folgenden Teilen dieser Arbeit betrachtet und ausführlich analysiert werden.

3. Chemotaktische Modelle für Zellbewegung

Die Bewegung von Zellen kann an die Präsenz eines chemischen Stoffes angepasst werden. Im Folgenden werden zwei mathematische Modelle für solch eine Zellbewegung vorgestellt, das *Keller-Segel Modell* und das *Velocity-Jump Modell*. Auf letzteres wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit vermehrt Bezug genommen werden.

3.1. Keller-Segel Modell

Die Erforschung mathematischer Modelle für Chemotaxis begann mit den Arbeiten von Patlak und wurde von Keller und Segel erweitert. Sie führten ein einfaches Modell für die kollektive Bewegung von Zellen ein, um beispielsweise die Aggregation des einzelligen Schleimpilzes *Dictyostelium discoideum* zu modellieren. Jene Amöbenart sendet bei Nahrungsmangel den sekundären Botenstoff *cAMP* (Cyclisches Adenosinmonophosphat) aus, welcher andere *Dictyostelium*-Zellen anlockt. Diese Zellen verbinden sich zu einem vielzelligen Organismus mit einem Fruchtkörper, aus dem Sporen entlassen werden können, um den Fortbestand der Population zu sichern (vgl. [9]).

Das *Keller-Segel Modell* besteht aus zwei gekoppelten parabolischen Differentialgleichungen

$$\partial_t \rho = \nabla \cdot (D \nabla \rho - \chi \rho), \quad (3.1)$$

$$\partial_t S = D_S \Delta S + \varphi(S, \rho), \quad (3.2)$$

wobei $\rho = \rho(x, t) \geq 0$ die Dichte der Zellen, $S = S(x, t) \geq 0$ die Dichte des chemischen Lockstoffes, $D_S, D \geq 0$ das Diffusionsvermögen des Lockstoffes beziehungsweise der Zellen und $\chi \geq 0$ die chemotaktische Sensibilität ist. Gleichung (1) ist somit eine Gleichung für die Zelldichte und Gleichung (2) eine für die Konzentration des chemischen

Signals. Das gesamte Modell ist also makroskopisch.

Da der Lockstoff nicht nur von außen zugeführt, sondern auch von den Zellen selbst produziert wird, also ein Auto-Attractant ist, beschreibt die Funktion

$$\varphi(S, \rho) = \alpha\rho - \frac{S}{\tau_S}, \quad \alpha, \rho \geq 0 \quad (3.3)$$

eben diese Produktion des Stoffes mit konstantem α und den Zerfall des selbigen mit der Relaxationszeit τ_S (vgl. [10]).

Um jedoch die Bewegung einer *E.coli*-Zelle zu modellieren, ist dieses Modell weniger geeignet, da es sich zum einen um ein makroskopisches Modell handelt, die Betrachtung einer Zelle jedoch ein mikroskopisches verlangt. Zum anderen wird ein Auto-Attractant als chemischer Lockstoff vorausgesetzt, was beispielsweise bei der Nahrungssuche von *E.coli* nicht gegeben ist.

3.2. Velocity-Jump Modell

Der folgende Abschnitt orientiert sich an [10].

Das wohl angemessenste stochastische Modell, um die Bewegung einer Zelle zu beschreiben, ist das kinetische oder auch *Velocity-Jump* genannte Modell von Othmer, Dunbar und Alt ([10]). In diesem dort dargestellten stochastischen Prozess wird eine Gleichung für die zeitliche Änderung der Phasenraumdichte $f(t, x, v)$ der Organismen zum Zeitpunkt t , an Position x und mit Geschwindigkeit v gegeben. Die Gleichung ist ähnlich aufgebaut wie die *Boltzmann-Gleichung* (2.7).

$$\frac{\partial f}{\partial t} + v \cdot \nabla_x f = \int_V (T[S]f' - T^*[S]f) dv' \quad (3.4)$$

Auf der linken Seite dieser Gleichung ist die *Run*-Phase und auf der rechten die *Tumble*-Phase einer *E.coli*-Zelle dargestellt. Der Gradiententerm auf der linken Seite drückt den Transport der Organismen mit eigener Geschwindigkeit v aus. Innerhalb des *Tumbles* beschreibt $f' = f(x, v', t)$ die Dichte für die Geschwindigkeit v' , $T[S] = T[S](x, v, v', t) \geq 0$ die von der Konzentration des chemischen Signals S abhängige Wahrscheinlichkeit für den Wechsel einer Zelle in seiner Geschwindigkeit von v' zu v und $T^*[S] = T^*[S](x, v', v, t)$ dementsprechend die Wahrscheinlichkeit für einen Wechsel von v zu v' , vorausgesetzt es findet ein *Tumble* statt.

Des weiteren ergibt sich der Zusammenhang

$$\rho(x, t) = \int_V f(x, v, t) dv$$

zwischen der Zelldichte ρ und der Dichte im Phasenraum f .

Für weitere Untersuchungen werden zunächst im Folgenden einige Annahmen und Einschränkungen an dem *Velocity-Jump Modell* getroffen.

Es wird angenommen, dass der *Tumble* ein *Poisson-Prozess* mit der Rate

$$\lambda[S] = \int_V T^*[S] dv'$$

und $\frac{T^*[S]}{\lambda[S]}$ die Wahrscheinlichkeitsdichte für einen Wechsel von v zu v' ist. Es werden also pro Zeiteinheit λ Wechsel zwischen den Geschwindigkeiten erwartet. Außerdem wird vorausgesetzt, dass die Menge aller annehmbaren Geschwindigkeiten V kompakt und kugelförmig symmetrisch ist. Eingeschränkt wird dieses Modell dadurch, dass keine *Geburts- und Todesprozesse* und nur die Intervalle der Zeit t , in denen Zellteilung keine Rolle spielt, betrachtet werden.

Um aus dem *Keller-Segel* und *Velocity-Jump* Modell ein nicht-lineares gekoppeltes Problem zu erhalten, von welchem der Grenzwert betrachtet werden kann, werden die Gleichungen

$$\partial_t S = D_S \Delta S + \alpha \rho - \frac{S}{\tau_S} \quad (3.2)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} + v \cdot \nabla_x f = \int_V (T[S] f' - T^*[S] f) dv' \quad (3.4)$$

entdimensionalisiert und skaliert.

Die Geschwindigkeit v wird durch die maximale Geschwindigkeit v_0 skaliert, $t_0 = \frac{\tau_0}{\epsilon^2}$ und $x_0 = \frac{v_0 \tau_0}{\epsilon}$ mit $\tau_0 = \epsilon \tau_1$ gewählt, wobei τ_0 und τ_1 typische Zeitpunkte zwischen ziellosen und chemotaktischen Änderungsprozessen beschreiben. Die Zelldichte und die des Phasenraums werden durch $\rho_0 = \frac{S_0 D_S}{(\alpha x_0^2)}$ und $f_0 = \frac{\rho_0}{v_0^d}$ mit Dimension d skaliert.

Daraus ergeben sich die Gleichungen

$$\delta \frac{\partial S_\epsilon}{\partial t} = \Delta S_\epsilon + \rho_\epsilon - \delta \frac{t_0}{\tau_S} S_\epsilon, \quad (3.5)$$

$$\epsilon^2 \frac{\partial f_\epsilon}{\partial t} + \epsilon v \cdot \nabla_x f_\epsilon = -\mathcal{T}_\epsilon[S_\epsilon](f_\epsilon), \quad (3.6)$$

mit dem Änderungsoperator $\mathcal{T}_\epsilon[S](f) = \int_V (T_\epsilon^*[S]f - T_\epsilon[S]f') dv'$ und dem dimensionslosen Parameter $\delta = \frac{v_0^2 \tau_0}{D_S}$, welcher die Stärke der Zelldiffusion im Verhältnis zur Diffusionsfähigkeit des chemischen Lockstoffes misst. Im Folgenden wird angenommen, dass eben dieses Verhältnis sehr klein ist, es wird also als Approximation $\delta = 0$ gesetzt. Dadurch ergibt sich für Gleichung (3.5)

$$-\Delta S_\epsilon = \rho_\epsilon = \int_V f_\epsilon dv, \quad (3.7)$$

sodass die Konzentration des Lockstoffes S_ϵ weiterhin durch die *Poisson-Gleichung* in Beziehung zu f_ϵ steht. Des weiteren wird angenommen, dass (3.6) und (3.7) die Anfangsbedingung

$$f_\epsilon(x, v, 0) = f^0(x, v) \quad (3.8)$$

erfüllen.

Da das *Newton-Potential* zur Dichte ρ_ϵ , also eine Faltung der jeweiligen Funktion mit dem *Newton-Kern*, eine Lösung der *Poisson-Gleichung* ist, erhalten wir für S_ϵ gerade die Faltung

$$S_\epsilon = \rho_\epsilon * \frac{1}{4\pi|x|}, \quad S_\epsilon(x, t) = \frac{1}{4\pi} \int_{\mathbb{R}^3} \frac{\rho_\epsilon(y, t)}{|x - y|} dy. \quad (3.9)$$

Insgesamt ergibt sich nun folgendes nicht-lineares gekoppelte Problem

$$\epsilon^2 \frac{\partial f_\epsilon}{\partial t} + \epsilon v \cdot \nabla_x f_\epsilon = -\mathcal{T}_\epsilon[S_\epsilon](f_\epsilon) \quad (3.6)$$

$$-\Delta S_\epsilon = \rho_\epsilon = \int_V f_\epsilon dv \quad (3.7)$$

$$f_\epsilon(x, v, 0) = f^0(x, v) \quad (3.8)$$

$$S_\epsilon = \rho_\epsilon * \frac{1}{4\pi|x|}. \quad (3.9)$$

Dieses Problem besteht aus der skalierten Gleichung des *Velocity-Jump Prozesses* (3.6), einer aus dem *Keller-Segel Modell* übernommenen, ebenfalls skalierten Gleichung für die Konzentration des chemischen Stoffes (3.7), ihrer Lösung (3.9) und den passenden Anfangsbedingungen (3.8). Mit diesem aufgestellten Problem für die chemotaktische Zellbewegung von *E.coli* lässt sich nun fortfahren.

4. Drift-Diffusions-Grenzwert des Velocity-Jump Modells

In diesem Kapitel wird das stochastische Modell der durch Chemotaxis beeinflussten Zellbewegung von *E.coli*, das *Velocity-Jump Modell*, näher betrachtet, mit dem Ziel, im Grenzwert Drift und Diffusion herzuleiten. Dazu muss die kinetische Gleichung mit den Variablen (x, v, t) zu einem makroskopischen Modell mit den Variablen (x, t) reduziert werden. Im Anschluss daran wird im zweiten Teil dieses Kapitels in Form von zwei Theoremen schwache Konvergenz in ϵ und letztendlich erst dadurch der *Drift-Diffusions-Limes* nachgewiesen.

4.1. Formale Berechnung des Grenzwertes

Um den *Drift-Diffusions Limes* formal berechnen zu können, wird zunächst der Grenzwert für $\epsilon \rightarrow 0$ in den Gleichungen (3.6) und (3.9) betrachtet. Dafür werden die Terme $T_\epsilon[S]$, f_ϵ und S_ϵ zu $T_\epsilon[S] = T_0[S] + \epsilon T_1[S] + \mathcal{O}(\epsilon^2)$, $f_\epsilon = f_0 + \epsilon f_1 + \mathcal{O}(\epsilon^2)$ und $S_\epsilon = S_0 + \epsilon S_1 + \mathcal{O}(\epsilon^2)$ entwickelt, sodass man durch Einsetzen in (3.6) und (3.9) die Gleichungen

$$\mathcal{T}_0[S_0](f_0) = 0, \quad S_0 = \rho_0 * \frac{1}{4\pi|x|} \quad \text{mit} \quad \rho_0 = \int_V f_0 dv \quad (4.1)$$

enthält. Vergleicht man nun die Koeffizienten von ϵ in (3.6), so ergibt sich

$$v \cdot \nabla_x f_0 = -\mathcal{T}_0[S_0](f_1) - \mathcal{T}_1[S_0](f_0) - \mathcal{T}_{0S}[S_0, S_1](f_0) \quad (4.2)$$

mit $\mathcal{T}_{0S}[S_0, S_1](f_0) = \int_V (\frac{\partial T_0^*}{\partial S}[S_0]S_1)(f_0) - (\frac{\partial T_0}{\partial S}[S_0]S_1)(f'_0)dv'$, da

$$\begin{aligned} \mathcal{T}_\epsilon[S_\epsilon](f_\epsilon) &= \int_V (T_\epsilon^*[S_\epsilon](f_\epsilon) - T_\epsilon[S_\epsilon](f'_\epsilon))dv' \\ &= \int_V (T_0^* + \epsilon T_1^*)[S_0 + \epsilon S_1](f_0 + \epsilon f_1)dv' - \int_V (T_0 + \epsilon T_1)[S_0 + \epsilon S_1](f'_0 + \epsilon f'_1)dv' \\ &= \epsilon \int_V (T_1^*[S_0](f_0) + T_0^*[S_0](f_1) + (\frac{\partial T_0^*}{\partial S}[S_0]S_1)(f_0))dv' \\ &\quad - \epsilon \int_V (T_1[S_0](f'_0) + T_0[S_0](f'_1) + (\frac{\partial T_0}{\partial S}[S_0]S_1)(f'_0))dv' \\ &= \epsilon (\mathcal{T}_1[S_0](f_0) + \mathcal{T}_0[S_0](f_1) + \mathcal{T}_{0S}[S_0, S_1](f_0)). \end{aligned}$$

Um mit dieser Gleichung weiterarbeiten zu können, müssen zunächst weitere Annahmen an den Änderungsoperator $\mathcal{T}_0[S_0]$ gestellt werden (vgl. [10]):

Annahme 1. *Es existiert eine beschränkte Verteilung $F(v) \geq 0$, sodass*

$$T_0^*[S]F = T_0[S]F' \tag{A0}$$

mit

$$\int_V vF(v)dv = 0, \quad \int_V F(v)dv = 1$$

gilt. Außerdem ist $T_0[S]$ beschränkt und es existiert eine Konstante $\gamma > 0$, sodass $T_0[S]/F \geq \gamma$ ist.

Lemma 1. *Der symmetrische und antisymmetrische Teil von $T_\epsilon[S]F'$ lassen sich durch*

$$\phi_\epsilon^S[S] = \frac{T_\epsilon[S]F' + T_\epsilon^*[S]F}{2}, \quad \phi_\epsilon^A[S] = \frac{T_\epsilon[S]F' - T_\epsilon^*[S]F}{2}$$

darstellen.

Damit gilt dann

$$\begin{aligned} \int_V \mathcal{T}_\epsilon[S](Fg)\eta(g)dv &= \frac{1}{2} \int_V \int_V \phi_\epsilon^S[S](g - g')(\eta(g) - \eta(g'))dv'dv \\ &\quad + \frac{1}{2} \int_V \int_V \phi_\epsilon^A[S](g + g')(\eta(g) - \eta(g'))dv'dv \end{aligned} \tag{4.3}$$

mit $\eta : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ und $g : V \rightarrow \mathbb{R}$.

Lemma 2. *Aus Annahme 1 folgt die Entropieungleichung*

$$\int_V \mathcal{T}_0[S](f) \frac{f}{F} dv = \frac{1}{2} \int_V \int_V \phi_0^S[S] \left(\frac{f}{F} - \frac{f'}{F'} \right)^2 dv' dv \geq 0.$$

Für $g \in L^2(V; dv/F)$ hat $\mathcal{T}_0[S](f) = g$ eine eindeutige Lösung $f \in L^2(V; dv/F)$, die $\int_V f dv = 0$ nur erfüllt, wenn $\int_V g dv = 0$ gilt.

Ist zusätzlich $\int_V f dv = 0$, dann folgt aus der Entropieungleichung und (A0):

$$\int_V \mathcal{T}_0[S](f) \frac{f}{F} dv \geq \frac{\gamma}{2} \int_V \int_V F F' \left(\frac{f}{F} - \frac{f'}{F'} \right)^2 dv' dv = \gamma \int_V \frac{f^2}{F} dv, \quad (4.4)$$

vorausgesetzt es gilt $\phi_0^S[S] \geq \gamma F F'$.

Die Beweise beider Lemmata würden den Umfang dieser Arbeit übersteigen und sind deshalb in [10] nachzusehen.

Eine weitere Folgerung aus der *Entropieungleichung* ist, dass der Kern des Änderungsoperators $\mathcal{T}_0[S]$ von der Verteilung F aufgespannt wird. Daher folgt mit Gleichung (4.1), dass $f_0 = \rho_0 F$ gilt (vgl. [10]).

Mit dieser Erkenntnis und der, dass die Verteilung F unabhängig von der Dichte des chemischen Lockstoffes S ist, lässt sich das Verschwinden von $\mathcal{T}_{0S}[S_0, S_1](f_0)$ in (4.2) begründen:

$$\begin{aligned} \mathcal{T}_{0S}[S_0, S_1](f_0) &= \int_V \left(\frac{\partial T_0^*}{\partial S}[S_0] S_1 \right)(f_0) - \left(\frac{\partial T_0}{\partial S}[S_0] S_1 \right)(f_0') dv' \\ &= \rho_0 \int_V \left(\frac{\partial T_0^*}{\partial S}[S_0] S_1 \right) F - \left(\frac{\partial T_0}{\partial S}[S_0] S_1 \right) F' dv' \end{aligned}$$

Da nach (A0) $T_0^*[S]F = T_0[S]F'$,

also auch insbesondere $\frac{\partial T_0^*}{\partial S}[S_0]F = \frac{\partial T_0}{\partial S}[S_0]F'$ gilt, ist gerade $\mathcal{T}_{0S}[S_0, S_1](f_0) = 0$.

Somit folgt insgesamt für Gleichung (4.2)

$$\mathcal{T}_0[S_0](f_1) = -vF \cdot \nabla \rho_0 - \rho_0 \mathcal{T}_1[S_0](F).$$

Wird dies als eine Gleichung für f_1 gesehen, so erfüllt die rechte Seite unter Verwendung von *Annahme 1* gerade die Bedingung aus *Lemma 2*, sodass von $\mathcal{T}_0[S_0](f_1)$ eine eindeutige Lösung f_1 existiert:

$$f_1(x, v, t) = -\kappa(x, v, t) \cdot \nabla \rho_0(x, t) - \theta(x, v, t) \rho_0 + \rho_1(x, t) F(v), \quad (4.5)$$

mit $\kappa = \kappa[S_0]$ als Lösung von $\mathcal{T}_0[S_0](\kappa) = vF$ und $\theta = \theta[S_0]$ als Lösung von $\mathcal{T}_0[S_0](\theta) = \mathcal{T}_1[S_0](F)$ (vgl. [10]).

Um die Konvergenz der Zelldichte ρ zu zeigen, betrachten wir die *makroskopischen Erhaltungsgleichung*

$$\frac{\partial \rho_\epsilon}{\partial t} + \nabla \cdot J_\epsilon = 0 \quad (4.6)$$

mit der Flussdichte $J_\epsilon(x, t) := \frac{1}{\epsilon} \int_V v f_\epsilon(x, v, t) dv$.

Für diese Flussdichte erhalten wir die asymptotische Entwicklung

$$J_\epsilon = \int_V v f_1 dv + \mathcal{O}(\epsilon),$$

sodass der Grenzwert für $\epsilon \rightarrow 0$ von (4.6) als *Konvektions-Diffusions-Gleichung*

$$\partial_t \rho_0 - \nabla \cdot (D[S_0] \nabla \rho_0 - \Gamma[S_0] \rho_0) = 0, \quad (4.7)$$

mit *Diffusions-Tensor* und *Konvektionsfeld*

$$\begin{aligned} D[S_0](x, t) &= \int_V v \otimes \kappa[S_0](x, v, t) dv, \\ \Gamma[S_0](x, t) &= - \int_V v \theta[S_0](x, v, t) dv. \end{aligned}$$

dargestellt werden kann (vgl. [10]). Die Verteilung der Zelldichte ρ_0 in einem bewegten Fluid ohne äußere Einflüsse wird also zum einen durch die Verbreitung aufgrund von *Diffusion* (sichtbar durch den *Diffusionsterm* $\Delta \rho_0$) und zum anderen durch den Transport durch *Konvektion*, also entlang der Strömung, bestimmt.

Somit wurde gezeigt, dass wir - wie erwartet - für die Zelldichte im Grenzwert *Drift* und *Diffusion* erhalten.

Im Folgenden gilt es nun noch zu zeigen, dass die mikroskopische Phasenraumdicke $f_\epsilon(x, v, t)$ für $\epsilon \rightarrow 0$ gegen die makroskopische Zelldichte $\rho_0(x, t)$ konvergiert.

4.2. Konvergenznachweis

Die Ergebnisse aus dem vorherigen Abschnitt werden nun auf der Grundlage der Publikation von F. A. C. C. Chalub, P. Markowich, B. Perthame und C. Schmeiser [10]

nachgewiesen, mit dem Ziel, eine schwache Konvergenz für $\epsilon \rightarrow 0$ zu erhalten.

Zunächst liefert uns folgendes Theorem feste Schranken für die Hauptterme f_ϵ , S_ϵ und $r_\epsilon = \frac{f_\epsilon - \rho_\epsilon F}{\epsilon}$.

Theorem 1. *Es gelte für ein $q > 3$, $\gamma > 0$ und eine nicht-fallende Funktion $\Lambda \in L_{loc}^\infty([0, \infty))$*

$$f^0 \in \chi_q := L_+^1(\mathbb{R}^3 \times V) \cap L^q\left(\mathbb{R}^3 \times V; \frac{dx dv}{F^{q-1}}\right) \quad (4.8)$$

$$\phi_\epsilon^S[S] \geq \gamma(1 - \epsilon\Lambda(\|S\|_{W^{1,\infty}(\mathbb{R}^3)})FF', \quad (4.9)$$

$$\int_V \frac{\phi_\epsilon^A[S]^2}{F\phi_\epsilon^S[S]} dv' \leq \epsilon^2\Lambda(\|S\|_{W^{1,\infty}(\mathbb{R}^3)}). \quad (4.10)$$

Dann existiert ein von ϵ unabhängiges $t^* > 0$, sodass für die Zeit t aus der schwachen Lösung von (3.6)-(3.9) $t > t^*$ gilt. Außerdem erfüllt die in ϵ gleichmäßige Lösung

$$\begin{aligned} f_\epsilon &\in L^\infty((0, t^*); \chi_q), \\ S_\epsilon &\in L^\infty((0, t^*); L^p \cap C^{1,\alpha}(\mathbb{R}^3)), \quad \alpha < \frac{q-3}{q}, \quad 3 < p < \infty \\ r_\epsilon = \frac{f_\epsilon - \rho_\epsilon F}{\epsilon} &\in L^2\left(\mathbb{R}^3 \times (0, t^*); \frac{dx dv dt}{F}\right). \end{aligned} \quad (4.11)$$

Um dieses Theorem beweisen zu können, benötigt man zunächst ein weiteres Lemma mit der darin enthaltenen Abschätzung.

Lemma 3. *Sei $S = \rho * \frac{1}{4\pi|x|}$, $\rho \in L_+^1(\mathbb{R}^3) \cap L^q(\mathbb{R}^3)$ mit $q > 3$.*

Dann gilt

$$\|S\|_{L^p(\mathbb{R}^3)} + \|S\|_{C^{1,\alpha}(\mathbb{R}^3)} \leq c(\|\rho\|_{L^1(\mathbb{R}^3)} + \|\rho\|_{L^q(\mathbb{R}^3)}).$$

Beweis. Der Beweis von *Theorem 1* orientiert sich an [10].

Zu zeigen sind die Schranken (4.11), daraus folgt die Existenz von t^* .

Formt man die Transportgleichung (3.6) durch Multiplikation mit g^{q-1} , $g = \frac{f_\epsilon}{F}$ um und integriert nach v und x , so erhält man

$$\begin{aligned} \epsilon^2 \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{\partial f_\epsilon}{\partial t} \left(\frac{f_\epsilon}{F}\right)^{q-1} dv dx + \int_{\mathbb{R}^3} \int_V (\epsilon v \cdot \nabla_x f_\epsilon) g^{q-1} dv dx &= - \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \mathcal{T}_\epsilon[S_\epsilon](f_\epsilon) g^{q-1} dv dx \\ \Rightarrow \quad \epsilon^2 \frac{1}{q} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^q}{F^{q-1}} dv dx &= - \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \mathcal{T}_\epsilon[S_\epsilon](f_\epsilon) g^{q-1} dv dx. \end{aligned}$$

Mit der Darstellung von $\int_V \mathcal{T}_\epsilon[S](Fg)\eta(g)dv$ mit $Fg = f_\epsilon$ und $\eta(g) = g^{q-1}$ aus Lemma 1 folgt

$$\begin{aligned} \epsilon^2 \frac{1}{q} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^q}{F^{q-1}} dv dx &= -\frac{1}{2} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \phi_\epsilon^S[S_\epsilon](g-g')(g^{q-1} - (g')^{q-1}) dv' dv dx \\ &\quad + \frac{1}{2} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \phi_\epsilon^A[S_\epsilon](g+g')(g^{q-1} - (g')^{q-1}) dv' dv dx \\ \Rightarrow \frac{1}{q} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^q}{F^{q-1}} dv dx &+ \frac{1}{2\epsilon^2} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \phi_\epsilon^S[S_\epsilon](g-g')(g^{q-1} - (g')^{q-1}) dv' dv dx \\ &= -\frac{1}{2\epsilon^2} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \phi_\epsilon^A[S_\epsilon](g+g')(g^{q-1} - (g')^{q-1}) dv' dv dx. \end{aligned}$$

Mit der Abschätzung $|ab| \leq \frac{1}{2}(a^2+b^2)$ lässt sich der antisymmetrische Teil in der letzten Gleichung mit $a = \sqrt{\phi_\epsilon^S[S_\epsilon](g-g')(g^{q-1} - (g')^{q-1})}$ und $b = \frac{(g+g')\phi_\epsilon^A[S_\epsilon]\sqrt{g^{q-1} - (g')^{q-1}}}{\sqrt{\phi_\epsilon^S[S_\epsilon](g-g')}}$ zu

$$\begin{aligned} |\phi_\epsilon^A[S_\epsilon](g+g')(g^{q-1} - (g')^{q-1})| &\leq \frac{1}{2} \phi_\epsilon^S[S_\epsilon](g-g')(g^{q-1} - (g')^{q-1}) \\ &\quad + \frac{\phi_\epsilon^A[S_\epsilon]^2 (g+g')^2 (g^{q-1} - (g')^{q-1})}{2\phi_\epsilon^S[S_\epsilon] (g-g')} \end{aligned}$$

abschätzen.

Wegen $(g+g')^2(g^{q-1} - (g')^{q-1}) \leq c(g-g')(g^{q-1+1} - (g')^{q-1+1})$ ergibt sich insgesamt

$$\begin{aligned} \frac{1}{q} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^q}{F^{q-1}} dv dx &+ \frac{1}{2\epsilon^2} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \phi_\epsilon^S[S_\epsilon](g-g')(g^{q-1} - (g')^{q-1}) dv' dv dx \\ &\leq -\frac{1}{4\epsilon^2} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \phi_\epsilon^S[S_\epsilon](g-g')(g^{q-1} - (g')^{q-1}) dv' dv dx \\ &\quad + \frac{c}{2\epsilon^2} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \frac{\phi_\epsilon^A[S_\epsilon]^2}{2\phi_\epsilon^S[S_\epsilon]} (g^q + (g')^q) dv' dv dx. \end{aligned}$$

Daraus folgt

$$\frac{1}{q} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^q}{F^{q-1}} dv dx + \frac{1}{4\epsilon^2} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \phi_\epsilon^S[S_\epsilon](g-g')(g^{q-1} - (g')^{q-1}) dv' dv dx \quad (4.12)$$

$$\leq \frac{c_q}{2\epsilon^2} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \frac{\phi_\epsilon^A[S_\epsilon]^2}{F\phi_\epsilon^S[S_\epsilon]} \frac{f_\epsilon^q}{F^{q-1}} dv' dv dx. \quad (4.13)$$

Für diese Ungleichung gilt die Bedingung (4.8) des Theorems, folglich kann mit ihr weiter verfahren werden.

Verwendet man nun die Abschätzung (4.10) in (4.12), so erhält man

$$\frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^q}{F^{q-1}} dv dx \leq \frac{qc_p}{2} \Lambda(\|S_\epsilon(\cdot, t)\|_{W^{1,\infty}}) \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^q}{F^{q-1}} dv dx.$$

Nun wird S_ϵ durch die *Zellerhaltungsgleichung* $\|f_\epsilon(\cdot, \cdot, t)\|_{L^1(\mathbb{R}^3 \times V)} = \|f^0\|_{L^1(\mathbb{R}^3 \times V)}$ und mit *Lemma 3* abgeschätzt.

$$\|S_\epsilon(\cdot, t)\|_{C^{1,\alpha}(\mathbb{R}^3)} \leq C(1 + \|\rho_\epsilon(\cdot, t)\|_{L^q(\mathbb{R}^3)})$$

Mit der *Hölder-Ungleichung* und der Normalisierung von F aus (A0) folgt für die Norm von ρ_ϵ

$$\begin{aligned} \|\rho_\epsilon(\cdot, t)\|_{L^q(\mathbb{R}^3)} &\leq \left(\int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^q}{F^{q-1}} dv dx \right)^{\frac{1}{q}} \left(\int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{F^q}{F^{q-1}} dv dx \right)^{\frac{q-1}{q}} \\ &\leq \left(\int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^q}{F^{q-1}} dv dx \right)^{\frac{1}{q}}. \end{aligned}$$

Damit folgt insgesamt für (4.13)

$$\frac{dP}{dt} \leq \frac{qc_p}{2} \Lambda(C(1 + P^{1/q}))P, \quad P = \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^q}{F^{q-1}} dv dx.$$

Daraus erschließt sich bereits, dass $f_\epsilon \in L^\infty((0, t^*); \chi_q)$ und $S_\epsilon \in L^\infty((0, t^*); L^p \cap C^{1,\alpha}(\mathbb{R}^3))$ ist. Zu zeigen bleibt folglich noch die Beschränktheit von r_ϵ .

Interpoliert man zwischen $L^1(\mathbb{R}^3 \times V; F dx dv)$ und $L^q(\mathbb{R}^3 \times V; F dx dv)$, wird ersichtlich, dass die Norm $\left\| \frac{f_\epsilon(\cdot, \cdot, t)}{F} \right\|_{L^2(\mathbb{R}^3 \times V; F dx dv)}$ für $t \in (0, t^*)$ beschränkt ist:

$$\left\| \frac{f_\epsilon(\cdot, \cdot, t)}{F} \right\|_{L^2(\mathbb{R}^3 \times V; F dx dv)} \leq M.$$

Aus diesem Grund setzt man in Gleichung (4.12) $q = 2$.

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^2}{F} dv dx + \frac{1}{4\epsilon^2} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \phi_\epsilon^S[S_\epsilon] \left(\frac{f_\epsilon}{F} - \frac{f'_\epsilon}{F'} \right) \left(\frac{f_\epsilon}{F} - \frac{f'_\epsilon}{F'} \right) dv' dv dx \\ \leq \frac{c_q}{2\epsilon^2} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \frac{\phi_\epsilon^A[S_\epsilon]^2}{F \phi_\epsilon^S[S_\epsilon]} \frac{f_\epsilon^2}{F} dv' dv dx. \end{aligned} \quad (4.14)$$

Wie zuvor dargestellt, gilt $\left\| \frac{f_\epsilon(\cdot, \cdot, t)}{F} \right\|_{L^2(\mathbb{R}^3 \times V; F dx dv)} \leq M$ also insbesondere auch $\int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^2}{F} dv dx \leq M$. Des weiteren kann die rechte Seite von (4.14) unter Verwendung von (4.10) und

Lemma 3 abgeschätzt werden.

$$\begin{aligned} \int_V \frac{\phi_\epsilon^A[S_\epsilon]^2}{F\phi_\epsilon^S[S_\epsilon]} &\leq \epsilon^2 \Lambda(\|S_\epsilon\|_{W^{1,\infty}}) \\ &\leq \epsilon^2 \Lambda\left(c\left(1 + \int_{\mathbb{R}^3} \left(\int_V \frac{f_\epsilon^2}{F} dv dx\right)^{\frac{1}{2}}\right)\right). \end{aligned}$$

$\int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{f_\epsilon^2}{F} dv dx$ ist wiederum beschränkt, wodurch $\Lambda\left(c\left(1 + \int_{\mathbb{R}^3} \left(\int_V \frac{f_\epsilon^2}{F} dv dx\right)^{\frac{1}{2}}\right)\right)$ dies ebenfalls ist. Dadurch folgt durch Integration nach t

$$\begin{aligned} \frac{1}{4\epsilon^2} \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \phi_\epsilon^S[S_\epsilon] \left(\frac{f_\epsilon}{F} - \frac{f'_\epsilon}{F'}\right)^2 dv' dv dx dt &\leq \frac{c_q}{2\epsilon^2} \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \epsilon^2 \frac{f_\epsilon^2}{F} dv dx dt. \\ \Rightarrow \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \phi_\epsilon^S[S_\epsilon] \left(\frac{f_\epsilon}{F} - \frac{f'_\epsilon}{F'}\right)^2 dv' dv dx dt &\leq \epsilon^2 c. \end{aligned}$$

Der symmetrische Teil von T kann mit der Voraussetzung (4.9) abgeschätzt werden. Mit passender Nulladdition erhält man mit ähnlicher Vorgehensweise wie zuvor

$$\begin{aligned} \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \gamma(1 - \epsilon\Lambda(\|S_\epsilon\|_{W^{1,\infty}})) FF' \left(\frac{f_\epsilon}{F} - \frac{f'_\epsilon}{F'}\right)^2 dv' dv dx dt &\leq \epsilon^2 c \\ \Rightarrow \gamma \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \frac{1}{\epsilon^2} FF' \left(\frac{f_\epsilon}{F} - \frac{f'_\epsilon}{F'}\right)^2 dv' dv dx dt &\leq c \\ \Rightarrow \gamma \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V FF' \left(\frac{r_\epsilon}{F} - \frac{r'_\epsilon}{F'}\right)^2 dv' dv dx dt &\leq c. \end{aligned} \tag{4.15}$$

Mit Gleichung (4.4) folgt letztendlich für $\int_V r_\epsilon dv = 0$

$$\begin{aligned} 2\gamma \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{r_\epsilon^2}{F} dv dx dt &\leq c \\ \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \frac{r_\epsilon^2}{F} dv dx dt &\leq \frac{c}{2\gamma}, \end{aligned}$$

womit auch die letzte Aussage (4.11), $r_\epsilon \in L^2(\mathbb{R}^3 \times (0, t^*); \frac{dx dv dt}{F})$, bewiesen ist. \square

Durch das nächste Theorem gelangt man letztendlich zu Aussagen über die Konvergenz von f_ϵ , S_ϵ und ∇S_ϵ .

Theorem 2. *Es gelten (4.8) – (4.10) aus Theorem 1 und für S_ϵ mit $S_\epsilon \rightarrow S_0$ und*

$\nabla S_\epsilon \rightarrow \nabla S_0$ für $\epsilon \rightarrow 0$ in $L^p_{loc}(\mathbb{R}^3 \times [0, \infty))$ für ein $p > 3/2$ gelte

$$\begin{aligned} T\epsilon[S_\epsilon] &\rightarrow T_0[S_0] \text{ in } L^p_{loc}(\mathbb{R}^3 \times \bar{V} \times \bar{V} \times [0, \infty)), \\ \frac{\mathcal{T}_\epsilon[S_\epsilon](F)}{\epsilon} &= \frac{2}{3} \int_V \phi_\epsilon^A[S_\epsilon] dv' \rightarrow \mathcal{T}_1[S_0](F) \text{ in } L^p_{loc}(\mathbb{R}^3 \times \bar{V} \times [0, \infty)). \end{aligned} \quad (4.16)$$

Dann gilt für die Lösungen von (3.6)-(3.9) und für die Teilfolge f_{ϵ_k} von f_ϵ

$$\begin{aligned} f_{\epsilon_k} &\rightarrow \rho_0 F \text{ schwach } * \text{ in } L^\infty((0, t^*); \chi_q), \\ S_\epsilon &\rightarrow S_0 \text{ in } L^p_{loc}(\mathbb{R}^3 \times (0, t^*)), \quad 3 < p < \infty \\ \nabla S_\epsilon &\rightarrow \nabla S_0 \text{ in } L^p_{loc}(\mathbb{R}^3 \times (0, t^*)), \quad \frac{3}{2} < p < \infty. \end{aligned}$$

Um dieses Theorem beweisen zu können, muss zunächst folgender Satz eingeführt werden.

Satz 1. *Mit den bereits getroffenen Annahmen und Beschränkungen gilt für die Fälle in Theorem 1, dass aus der Konvergenz von Teilfolgen ebenso Folgenkonvergenz folgt.*

Dieser Satz ist nötig, da wir im folgenden Beweis lediglich die schwach*- und schwache Konvergenz von Teilfolgen zeigen, jedoch die Konvergenz der Folgen benötigen. Der Beweis der Konvergenz der Teilfolgen soll mit Verweis auf [10] an dieser Stelle genügen, sodass nun mit dem Beweis von *Theorem 2* begonnen werden kann.

Beweis. Wie der Beweis des vorherigen Theorems orientiert sich auch dieser an [10]. Zunächst ist die starke Konvergenz von S_ϵ und ∇S_ϵ zu zeigen. Dazu wird als erstes eine Ableitung nach der Zeit benötigt, wozu sich die Erhaltungsgleichung

$$\partial_t \rho_\epsilon + \operatorname{div} J_\epsilon = 0$$

eignet, da weiterhin $S_\epsilon = \frac{1}{4\pi|x|} * \rho_\epsilon$ gilt.

Dazu wird eine Faltung aus der Erhaltungsgleichung und dem *Newton-Potenzial* $\frac{1}{4\pi|x|}$

und anschließend der Gradient darüber gebildet:

$$\begin{aligned} & \partial_t \left(\frac{1}{4\pi|x|} * \rho_\epsilon \right) + \left(\nabla \cdot \frac{1}{4\pi|x|} * J_\epsilon \right) = 0 \\ \Leftrightarrow & \partial_t \nabla \left(\frac{1}{4\pi|x|} * \rho_\epsilon \right) + \nabla \left(\nabla \cdot \frac{1}{4\pi|x|} * J_\epsilon \right) = 0 \\ \Leftrightarrow & \partial_t \nabla S_\epsilon + \nabla \left(\nabla \cdot \frac{1}{4\pi|x|} * J_\epsilon \right) = 0. \end{aligned}$$

Das ergibt bereits eine gewünschte Ableitung nach t von ∇S_ϵ und die gewünschte Konvergenz folgt. Die Ableitung von S_ϵ lässt sich analog herleiten.

Aufgrund der in *Theorem 1* gefundenen gleichmäßigen Normschranken von f_ϵ in L^∞ ist der *Satz von Banach Alaoglu* anwendbar. Dieser besagt, dass für eine beschränkte Folge f_ϵ ein f_0 existiert, sodass eine Teilfolge f_{ϵ_k} schwach* gegen jenes f_0 ($f_{\epsilon_k} \rightharpoonup^* f_0$) in L^∞ konvergiert (vgl. [12]). Ebenso lässt sich auf diese Weise die schwach*-Konvergenz von r_{ϵ_k} und ρ_{ϵ_k} als Teilfolgen von r_ϵ und ρ_ϵ begründen. Auch für diese Folgen wurde in *Theorem 1* die Beschränktheit gezeigt, weshalb auch hier der *Satz von Banach Alaoglu* anwendbar ist. Eine Besonderheit ergibt sich bezüglich r_{ϵ_k} . Diese Folge ist in dem reflexiven Raum L^2 beschränkt und in solchen Räumen stimmen schwach*- und schwache Konvergenz überein, das heißt es gilt $r_{\epsilon_k} \rightharpoonup r_0$. Mit *Satz 1* folgt nun auch die schwach*- und schwache Konvergenz der Folgen.

Da r_ϵ beschränkt ist, können folgende Umformungen vorgenommen werden:

$$\begin{aligned} r_\epsilon &= \frac{f_\epsilon - \rho_\epsilon F}{\epsilon} \\ \Leftrightarrow \epsilon r_\epsilon &= f_\epsilon - \rho_\epsilon F \end{aligned}$$

Daraus folgt gerade für $\epsilon \rightarrow 0$

$$f_0 = \rho_0 F,$$

also gilt

$$f_\epsilon \rightarrow \rho_0 F.$$

Mit Hilfe der Bedingung (4.16) kann in der mit $\frac{1}{\epsilon}$ multiplizierten Transportgleichung

(3.6) zum Grenzwert übergegangen werden.

$$\begin{aligned}
\epsilon \frac{\partial f_\epsilon}{\partial t} + v \cdot \nabla_x f_\epsilon &= -\frac{1}{\epsilon} \int_V T_\epsilon^*[S_\epsilon](f_\epsilon) - T_\epsilon[S_\epsilon](f'_\epsilon) dv' \\
&= -\frac{1}{\epsilon} \int_V T_\epsilon^*[S_\epsilon](\epsilon r_\epsilon + \rho_\epsilon F) - T_\epsilon[S_\epsilon](\epsilon r'_\epsilon + \rho_\epsilon F') dv' \\
&= -\int_V T_\epsilon^*[S_\epsilon](r_\epsilon) - T_\epsilon[S_\epsilon](r'_\epsilon) dv' - \frac{\rho_\epsilon}{\epsilon} \int_V T_\epsilon^*[S_\epsilon](F) - T_\epsilon[S_\epsilon](F') dv' \\
&= -\rho_\epsilon \frac{\mathcal{T}_\epsilon[S_\epsilon](F)}{\epsilon} - \mathcal{T}_\epsilon[S_\epsilon](r_\epsilon)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
v \cdot \nabla_x f_0 &= -\rho_0 \mathcal{T}_1[S_0](F) - \mathcal{T}_0[S_0](r_0), \\
\Leftrightarrow \mathcal{T}_0[S_0](r_0) &= -vF \cdot \nabla \rho_0 - \rho_0 \mathcal{T}_1[S_0](F).
\end{aligned}$$

Dies kann wiederum als eine Gleichung für r_0 gesehen werden, sodass man - analog zu (4.5) - die Lösung

$$r_0 = -\kappa \cdot \nabla \rho_0 - \theta \rho_0 + \rho_1 F(v)$$

mit $\kappa = \kappa[S_0]$ als Lösung von $\mathcal{T}_0[S_0](\kappa) = vF$

und $\theta = \theta[S_0]$ als Lösung von $\mathcal{T}_0[S_0](\theta) = \mathcal{T}_1[S_0](F)$ erhält, ebenfalls wie in (4.5). \square

Damit wurde die Konvergenz der Zelldichte f_ϵ aus dem *Velocity-Jump Modell* nachgewiesen und wir erhalten mit ρ_0 aus Kapitel 4.1 für die Dichte des Phasenraums einen *Drift-Diffusions-Grenzwert*.

5. Weiterführende Modelle für Zellbewegung

Auf der Basis des *Velocity-Jump Modells* wenden wir uns nun zwei weiteren Modellen für Zellbewegung zu und versuchen aus diesen Modellen kinetische Gleichung ähnlich der des *Velocity-Jump Prozesses* herzuleiten. Hierzu wird zunächst ein Modell für die Entwicklung einer *Proteus mirabilis*-Kolonie und im Anschluss daran ein weiteres Modell für die Zellbewegung von *E.coli* unter Berücksichtigung von Zellinteraktionen verwendet.

5.1. Koloniebildung von *Proteus mirabilis*

Ein weiteres Modell zur Veranschaulichung von Mechanismen der Zellbewegung beschreibt die Koloniebildung von *Proteus mirabilis*-Bakterien. Diese Kolonien haben eine auffallend gleichmäßige, symmetrische Struktur und bestehen aus mehreren Terrassen (siehe Abb. 5.1).

Die Betrachtung einer solchen Kolonie ist für uns von Interesse, da sie durch das Zusammenspiel zweier speziell differenzierter Zelltypen entstehen.

Das in diesem Kapitel beschriebene Modell lehnt sich an die Publikation von S. E. Esipov und J. A. Shapiro [11] an.

5.1.1. Differenzierungs-Dedifferenzierungs-Zyklus

Für die Erstellung des mathematischen Modells werden *Proteus mirabilis*-Zellen in einem *Agar*-Medium betrachtet. In diesem Medium wird eine Kolonie gebildet, indem die Zellen einen *Differenzierungs-Dedifferenzierungs-Zyklus* durchlaufen: Unabhängig von der Wahl des Mediums existieren sogenannte *Schwimmer*-Zellen. Sie befinden sich

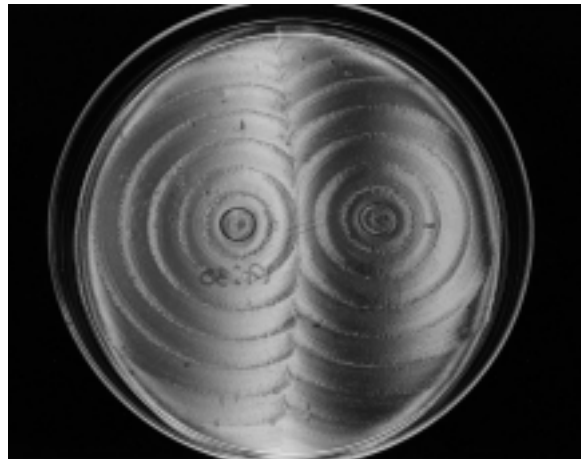


Abbildung 5.1.: Zwei in Terrassen angelegte *Proteus mirabilis*-Kolonien auf einem 2%-igen Agar-Medium. Quelle: [11]

in dem allgemein bekannten *mitotischen* Zellzyklus bestehend aus der *Interphase*, in der die Zellen wachsen und ihr genetisches Material verdoppeln, der *Mitose*, in der die Chromosomen geteilt und die Kerne getrennt werden, und letztendlich der *Cytokinese*, der Zellteilung (siehe Abb. 5.2, oberer Kreislauf). Charakteristisch für die *Schwimmer*-Zellen ist ihre Unbeweglichkeit.

In einem Agar-Medium können diese Zellen neben dem *mitotischen* in einen weiteren Zellzyklus eintreten. Dieser neue Kreislauf besteht wie der zuvor erwähnte aus Zellwachstum, der Verdopplung des genetischen Materials und der Zellkernteilung, jedoch bleibt die Teilung des Zellkörpers aus. Dadurch entstehen multinukleare Zellen mit zahlreichen seitlich liegenden Flagellen. Diese sogenannten *Schwärmer*-Zellen können sich ab einem bestimmten Alter im Gegensatz zu ihren Vorgängern auf dem Agar-Medium bewegen - ausschwärmen -, indem sich mehrere *Schwärmer* parallel zusammen anordnen und eine Art Zell-Floß bilden. Einzeln sind diese Zellen ebenso unbeweglich wie die *Schwimmer*. Eine Phase des durch die Bildung der Flöße einsetzenden *Schwärmens* endet, wenn die *Schwärmer*-Zellen ein gewisses Alter erreicht haben, da sie sich wieder zu *Schwimmer*-Zellen zurückbilden und erneut in den mitotischen Zellzyklus eintreten (*Dedifferenzierung*: siehe Abb. 5.2, unterer Kreislauf).

Die Bildung einer *Proteus mirabilis*-Kolonie besteht also aus einem Wechsel zwischen einer Phase der Bewegung der *Schwärmer*, der *Swarming*-Phase, und einer Phase des Wachstums innerhalb beider Zellpopulationen, der *Consolidation*-Phase. Im Folgenden wird der Vorgang des Auflösens der *Schwärmer*- in *Schwimmer*-Zellen unter anderem als Teilung bezeichnet, darunter ist jedoch nicht die gewöhnliche Zellteilung mit vorausgehender Verdopplung des genetischen Materials zu verstehen. Aus einem vielkernigen *Schwärmer* entsteht lediglich pro Zellkern ein neuer *Schwimmer*.

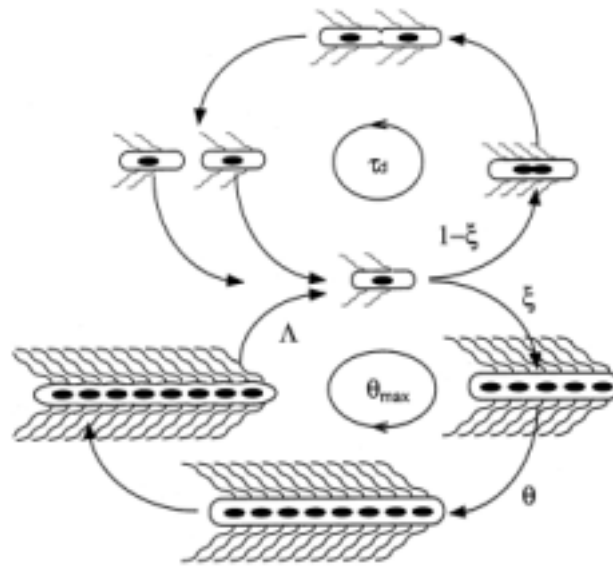


Abbildung 5.2.: Differenzierungs-Dedifferenzierungs-Zyklus der *Proteus mirabilis*-Zellen. Oben: Mitotischer Zellzyklus der unbeweglichen Schwimmer-Zellen. Unten: Differenzierung, Alterung und Dedifferenzierung der Schwärmer. Quelle: [11]

5.1.2. Das mathematische Modell

Wie zuvor beschrieben wird das mathematische Modell dieser Koloniebildung vor das Problem gestellt, dass während der Phase der Migration zwei Arten speziell differenzierter Zellen involviert sind: Die immobilen Schwimmer- und die zur Bewegung fähigen Schwärmer-Zellen. Es gilt also, die Populationsstruktur innerhalb der *Proteus mirabilis*-Kolonie unter Berücksichtigung der Zellen, die den betrachteten Kreislauf verlassen und in den jeweils anderen wechseln, und ebenso der Zellen, die aus dem anderen Zyklus in den betrachteten neu eintreten, zu modellieren.

In [11] werden zwei Varianten eines mathematischen Modells für die Koloniebildung von *Proteus mirabilis* vorgestellt, in dieser Arbeit beschränken wir uns jedoch auf die für das weitere Vorgehen relevante zweite Variante.

Die Populationsstruktur lässt sich durch zwei kinetische Gleichungen beschreiben: Eine Gleichung für die zeitabhängige Änderung der Schwimmer-Population während der Consolidation $P_c(t)$ (4.1) und eine weitere Gleichung für die Änderung in der Zeit t

der *Schwärmer*-Anzahl $\rho_s(\theta, t)$ mit Alter θ (4.2).

$$\frac{\partial P_c(t)}{\partial t} = \frac{(1 - \xi)P_c(t)}{\tau_d} + \int_0^t d\theta \rho_s(\theta, t) \Lambda(\theta) e^{\frac{\theta}{\tau_d}} \quad (5.1)$$

$$\frac{\partial \rho_s(\theta, t)}{\partial t} + \frac{\partial \rho_s(\theta, t)}{\partial \theta} = \frac{\xi P_c}{\tau_d} \delta(\theta) - \rho_s(\theta, t) \Lambda(\theta) \quad (5.2)$$

Die Änderung in Zeit der *Schwimmer*-Population (5.1) ergibt sich zum einen aus dem auf der rechten Seite dargestellten exponentiellen Anstieg des Anteils der nicht-differenzierten *Schwimmer*-Zellen und dem Wachstumsparameter τ_d und zum anderen aus der Teilung der *Schwärmer* in *Schwimmer* ((5.1), zweite Term der rechten Seite), wobei pro Teilung $e^{\frac{\theta}{\tau_d}}$ neue *Schwimmer* entstehen.

Gleichung (5.2) beschreibt die zeitabhängige Änderung der Anzahl der *Schwärmer* $\rho_s(\theta, t) = \rho_s(r, \theta, t)$ mit gegebenem Alter θ am Punkt (r, t) , wobei r ein zweidimensionaler Vektor ist, der jede Stelle zum Zeitpunkt t kennzeichnet. Diese kinetische Gleichung ist das Resultat der Kombination des Alterungsprozesses der *Schwärmer*, dem Anteil der *Schwimmer*-Population, der pro Teilung in den Zellzyklus der *Schwärmern* eintritt, und dem Verlust der *Schwärmer* aufgrund der Dedifferenzierung in *Schwimmer* mit Teilungsrate $\Lambda(\theta)$.

Die eingangs erwähnten Varianten des Modells beziehen sich auf die Lebensdauer einer *Schwärmer*-Zelle. Wir nehmen an, dass eine konstante Wahrscheinlichkeit für eine Teilung der *Schwärmer* in *Schwimmer* existiert: $\frac{1}{\theta_{max}}$ mit der durchschnittlichen Lebensdauer einer *Schwärmer*-Zelle θ_{max} . Für die Teilungsrate Λ bedeutet dies $\Lambda(\theta) = \frac{1}{\theta_{max}}$. Die kinetischen Gleichungen ändern sich dementsprechend zu

$$\frac{\partial P_c(t)}{\partial t} = \frac{(1 - \xi)P_c(t)}{\tau_d} + \int_0^t \rho_s(\theta, t) \frac{1}{\theta_{max}} e^{\frac{\theta}{\tau_d}} d\theta \quad (5.3)$$

$$\frac{\partial \rho_s(\theta, t)}{\partial t} + \nabla_{\theta} \rho_s(\theta, t) = \frac{\xi P_c}{\tau_d} \delta(\theta) - \rho_s(\theta, t) \frac{1}{\theta_{max}}. \quad (5.4)$$

Ein weiterer Bestandteil des Modells ist der Differenzierungsfaktor $0 \leq \xi \leq 1$, also der bereits erwähnte Anteil der *Schwimmer*-Zellen, die pro Zellteilung zu *Schwärmern* mit Anfangsalter $\theta = 0$ differenzieren.

Die Gleichungen (5.3) und (5.4) lassen sich nun lösen.

Für die Lösung von (5.4) eignet sich die Charakteristikenmethode (vgl. [12]) mit der

Wahl von $\frac{d\theta}{dt} = 1$ als eine Charakteristik. Dann gilt

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_s(\theta(t), t)}{dt} &= \frac{\partial\rho_s(\theta(t), t)}{\partial t} \frac{dt}{dt} + \frac{\partial\rho_s(\theta(t), t)}{\partial\theta} \frac{d\theta}{dt} \\ &= \frac{\xi P_c(t)}{\tau_d} \delta(\theta) - \rho_s(\theta(t), t) \frac{1}{\theta_{max}} \end{aligned} \quad (5.5)$$

Da für $t > 0$ auch $\theta > 0$ ist, folgt für die *Delta-Funktion* $\delta(\theta) = 0$, wenn $t \neq \theta \neq 0$ ist. Folglich erhält man die Anfangsbedingung

$$\rho_s(0, t_0) = \rho_0 = \frac{\xi P_c(t_0)}{\tau_d}.$$

Dadurch vereinfacht sich (5.4) zu der gewöhnlichen Differentialgleichung

$$\frac{d\rho_s(\theta(t), t)}{dt} = -\rho_s(\theta(t), t) \frac{1}{\theta_{max}}. \quad (5.6)$$

Diese Gleichung lässt sich nun wie folgt lösen:

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_s(\theta, t)}{dt} &= -\rho_s \frac{1}{\theta_{max}} && \left| \int dr \right. \\ \Rightarrow \int_{\rho_0}^{\rho_s(\theta, t)} \frac{1}{r} dr &= - \int_0^\theta \frac{1}{\theta_{max}} dr \\ \Rightarrow \ln(\rho_s(\theta, t)) - \ln(\rho_0) &= - \int_0^\theta \frac{1}{\theta_{max}} dr \\ \Rightarrow \ln\left(\frac{\rho_s(\theta, t)}{\rho_0}\right) &= - \int_0^\theta \frac{1}{\theta_{max}} dr && |exp(\cdot) \\ \Rightarrow \rho_s(\theta, t) &= \rho_0 \exp\left(-\frac{\theta}{\theta_{max}}\right) \end{aligned}$$

Durch die Wahl der Charakteristik gilt für die Anfangsbedingung die Rücktransformation

$$t_0 = t - \theta$$

und es folgt somit für ρ_0

$$\rho_0 = \frac{\xi P_c(t - \theta)}{\tau_d}.$$

Die Lösung der partiellen Differentialgleichung (4.7) ist demnach

$$\rho_s(\theta, t) = \frac{\xi P_c(t - \theta)}{\tau_d} \exp\left(-\frac{\theta}{\theta_{max}}\right). \quad (5.7)$$

Gleichung (5.3) lässt sich nun ebenfalls mithilfe der bereits gefundenen Lösung für (5.4) lösen: Zur Vereinfachung schreiben wir zunächst für (5.4)

$$\frac{\partial P_c(t)}{\partial t} = \frac{(1-\xi)P_c(t)}{\tau_d} + R \quad (5.8)$$

und wählen für die Lösung dieser Gleichung den Ansatz

$$P_c(t) = \exp\left(\frac{(1-\xi)t}{\tau_d}\right) \overline{P_c(t)}. \quad (5.9)$$

Für $\partial_t R$ erhalten wir, indem wir die Lösung (5.7) für $\rho_s(\theta, t)$ einsetzen

$$\begin{aligned} \frac{\partial R}{\partial t} &= \frac{\xi P_c(t-t)}{\tau_d \theta_{max}} \exp\left(-\frac{t}{\theta_{max}} \frac{1}{\theta_{max}} \exp\left(\frac{t}{\tau_d}\right)\right) \\ &= \frac{\xi P_c(0)}{\tau_d \theta_{max}} \exp\left(\frac{t(\theta_{max} - \tau_d)}{\theta_{max} \tau_d}\right) \end{aligned}$$

und es folgt für R

$$R = \frac{\xi P_c(0)}{\theta_{max} - \tau_d} \left(\exp\left(\frac{t(\theta_{max} - \tau_d)}{\theta_{max} \tau_d}\right) - 1 \right). \quad (5.10)$$

Für die Ableitung nach t von $P_c(t)$ gelten zum einen mit dem Ansatz (5.9) und zum anderen mit Gleichung (5.8) und R

$$\begin{aligned} \frac{\partial P_c(t)}{\partial t} &= \left(\frac{1-\xi}{\tau_d} \exp\left(\frac{(1-\xi)t}{\tau_d}\right) \right) \overline{P_c(t)} + \left(\frac{\xi P_c(0)}{\theta_{max} \tau_d} \left(\exp\left(\frac{t(\theta_{max} - \tau_d)}{\theta_{max} \tau_d}\right) - 1 \right) \right) \\ &= \overline{P_c'(t)} \exp\left(\frac{(1-\xi)t}{\tau_d}\right) + \overline{P_c(t)} \left(\frac{1-\xi}{\tau_d} \exp\left(\frac{(1-\xi)t}{\tau_d}\right) \right). \end{aligned}$$

Da die beiden Terme, die $\overline{P_c(t)}$ enthalten, sich gegenseitig aufheben, lässt sich nun $\overline{P_c'(t)}$ und damit letztendlich auch $\overline{P_c(t)}$ berechnen, wodurch wir als Lösung für $P_c(t)$

$$P_c(t) = \frac{P_c(0)}{1 + \frac{\tau_d}{\xi \theta_{max}}} \left(\frac{\tau_d}{\xi \theta_{max}} \exp\left(\frac{t}{\tau_d}\right) + \exp\left(\frac{t(\theta_{max}(1-\xi) - \tau_d)}{\theta_{max} \tau_d}\right) \right) \quad (5.11)$$

erhalten.

Nun stellt sich auch in diesem Modell für die Bewegung von Zellen die Frage nach einer Diffusion. Um dies beantworten zu können, betrachten wir noch einmal genauer die einzelnen Phasen der Koloniebildung.

In Experimenten war ersichtlich, dass, nachdem die *Proteus mirabilis*-Zellen auf das Agar-Medium gesetzt wurden, nicht umgehend eine Phase des Schwärmens einsetzt. Diese Verzögerung lässt vermuten, dass eine bestimmte minimale Anzahl an *Schwärmer*-Zellen sich zunächst sammeln muss, bevor mit der Bewegung begonnen werden kann. Einen solchen anfänglichen Schwellenwert der Konzentration stellt in [11] $P_{s,max}$ dar, wobei anzumerken sei, dass P_s ähnlich zu P_c die Dichte der Population der *Schwärmer*-Zellen ist. Solange P_s den Wert von $P_{s,max}$ nicht erreicht, findet also keine Vergrößerung der Kolonie statt.

Des weiteren wird in dem Zusammenhang angenommen, dass für eine geringe Anzahl beweglicher *Schwärmer* keine Diffusion stattfindet und dann für die Dichte dieser Zellen

$$P_s = \int_{\theta_{min}}^t \rho_s(r, \theta, t) d\theta$$

mit dem neuen Wert θ_{min} für das Alter, das erreicht werden muss, damit die *Schwärmer* sich in den zuvor beschriebenen Zell-Flößen anlagern und sich dadurch fortbewegen können.

Im weiteren Verlauf der Zellzyklen und mit Einsetzen der *Swarming*-Phase breiten sich die Flöße über das Medium aus und die durchschnittliche Konzentration der *Schwärmer* sinkt. Da die *Schwärmer* innerhalb dieser Phase weiter altern und dadurch einige dieser Zellen das Teilungsalter θ_{max} erreichen, wird der Abfall der Konzentration zusätzlich beschleunigt. Sinkt diese Konzentration unter eine weitere Grenze, $P_{s,min}$, stoppt die Bewegung und die *Consolidation*-Phase tritt ein. Da vermutet wird, dass neue *Schwärmer*-Zellen ausschließlich durch die Differenzierung junger *Schwimmer* - alte *Schwärmer* also nicht in junge *Schwärmer* zerfallen - entstehen, ist ein erneutes Einsetzen des *Swarmings* vor Beendigung der *Consolidation*-Phase nicht möglich; die Konzentration der *Schwärmer* wäre zu niedrig. Um diesen Wechsel zwischen den Bewegungs- und Wachstumsphasen beschreiben zu können, wird ein von P_s abhängiger *Bewegungsstatus* m eingeführt. Für diesen Parameter gilt $m = 1$ sobald der anfängliche Schwellenwert erreicht wurde ($P_s \geq P_{s,max}$) und eine Bewegung stattfindet. Bleibt diese Bewegung aus, ist die *Schwärmer*-Konzentration unter $P_{s,min}$ gefallen und es gilt $m = 0$.

Ein makroskopisches Modell der Zellbewegung von *Proteus mirabilis* entsteht, wenn in Gleichung (5.4) die Diffusion der *Schwärmer* berücksichtigt wird. In [11] wird für das

Diffusionsvermögen der *Schwärmer*

$$D(P_c, P_s, m) = D_0 m(r, t) g \left(\frac{P_s}{P_{s,max}} \right) \exp \left(-\frac{P_c}{P_{c,sat}} \right), \quad (5.12)$$

$$g = \left(\frac{P_s}{P_{s,max}} - \frac{P_{s,min}}{P_{s,max}} \right) \Theta \left(\frac{P_s}{P_{s,max}} - \frac{P_{s,min}}{P_{s,max}} \right)$$

mit der Amplitude des Diffusionsvermögens D_0 und der Treppenfunktion Θ vermutet. Für diese Funktion gilt $\Theta \left(\frac{P_s}{P_{s,max}} \right) = 1$, wenn $\frac{P_s}{P_{s,max}} \geq 0$ und andernfalls ist $\Theta \left(\frac{P_s}{P_{s,max}} \right) = 0$. Der in (5.3) zu sehende exponentielle Zerfall spiegelt die Beobachtung aus Experimenten wider, dass es den *Schwärmer*-Zellen nicht möglich ist, in Bereiche zu wandern, die eine zu hohe *Schwimmer*-Konzentration aufweisen, dort also $P_c > P_{c,sat}$ gilt.

Nun kann aus den Gleichungen (5.4) und (5.5) durch Hinzufügen der *Schwärmer*-Diffusion das vollständige kinetische System erstellt werden.

$$\frac{\partial P_c}{\partial t} = \frac{(1 - \xi)P_c}{\tau_d} + \int_0^t \rho_s \frac{1}{\theta_{max}} \exp \left(\frac{\theta}{\tau_d} \right) d\theta \quad (5.13)$$

$$\frac{\partial \rho_s}{\partial t} + \frac{\partial \rho_s}{\partial \theta} = \frac{\xi P_c}{\tau_d} \delta(\theta) - \rho_s \frac{1}{\theta_{max}} + \nabla \cdot (D(P_c, P_s, m) \nabla \rho_s). \quad (5.14)$$

Der Alterungsprozess der *Schwärmer*, der sowohl in Gleichung (5.3) als auch in (5.4) enthalten ist, unterscheidet diese Gleichungen von partiellen Differentialgleichungen aus Reaktions-Diffusions-Systemen (vgl. [11]). Fasst man das Alter der *Schwärmer* θ jedoch als eine Art zweite Geschwindigkeit auf, so lassen sich vor dem Hintergrund der kinetischen Gleichung des *Velocity-Jump Prozesses*, (5.3) und (5.4) auf eben eine solche Form bringen:

$$\frac{\partial P_c(t)}{\partial t} + v \cdot \nabla_\theta P_c(t) = \frac{(1 - \xi)P_c(t)}{\tau_d} + \int_0^t \rho_s(\theta, t) \frac{1}{\theta_{max}} e^{\frac{\theta}{\tau_d}} \quad (5.15)$$

$$\frac{\partial \rho_s(\theta, t)}{\partial t} + v \cdot \nabla_\theta \rho_s(\theta, t) = \frac{\xi P_c(t)}{\tau_d} \delta(\theta) - \rho_s(\theta, t) \frac{1}{\theta_{max}}. \quad (5.16)$$

Es ist $v = 1$ und es gilt $v \cdot \nabla_\theta P_c(t) = 0$, da P_c nur von t abhängig ist.

Für eine bessere Anschauung wird Gleichung (5.15) weiter umgeformt, indem wir

$P_c(t) := f_c(t) \exp\left(\frac{t}{\tau_d}\right)$ setzen.

$$\begin{aligned} \frac{\partial P_c(t)}{\partial t} &= \frac{\partial f_c(t)}{\partial t} e^{\frac{t}{\tau_d}} + \frac{1}{\tau_d} f_c(t) e^{\frac{t}{\tau_d}} \\ \frac{\partial f_c(t)}{\partial t} e^{\frac{t}{\tau_d}} + \frac{1}{\tau_d} f_c(t) e^{\frac{t}{\tau_d}} &= \frac{f_c(t) e^{\frac{t}{\tau_d}}}{\tau_d} - \frac{\xi f_c(t)}{\tau_d} e^{\frac{t}{\tau_d}} + \int_0^t \rho_s(\theta, t) \frac{1}{\theta_{max}} e^{\frac{\theta}{\tau_d}} d\theta \quad \Big| : e^{\frac{t}{\tau_d}} \\ \Leftrightarrow \frac{f_c(t)}{\partial t} &= -\frac{\xi f_c(t)}{\tau_d} + \int_0^t \rho_s(\theta, t) \frac{1}{\theta_{max}} e^{\frac{\theta-t}{\tau_d}} d\theta. \end{aligned} \quad (5.17)$$

Wie die Gleichung des *Velocity-Jump Prozesses* enthalten auch (5.16) und (5.17) *Loss-* und *Gain-Terme*. In Gleichung (5.16) wird die *Schwärmer*-Population aus den *Schwimmer*-Zellen, die neu in den *Schwärmer*-Zyklus eingetreten sind, gebildet. Im selben Zug wird die Populationsdichte jedoch durch den Verlust der *Schwärmer*, die sich in *Schwimmer* zurückbilden, dezimiert. Demzufolge hat die Gleichung in dem Abbau der *Schwärmer* - d.h. $-\rho_s \frac{1}{\theta_{max}}$ - ihren *Loss-Term*. Der *Gain-* und *Loss-Term* von Gleichung (5.17) sind nach der Umformung zu erkennen: Der *Loss-Term* besteht aus den *Schwimmer*-Zellen, die aus ihrem Zyklus heraus in den der *Schwärmer* eintreten, $-\frac{\xi f_c(t)}{\tau_d}$, und der *Gain-Term* besteht aus den *Schwärmern*, die sich zu *Schwimmern* zurückentwickeln (Integral).

Obwohl sich dieses Modell der Koloniebildung von *Proteus mirabilis* von dem des *Velocity-Jump Prozesses* durch eine zusätzliche Abhängigkeit von dem Alter der Zellen unterscheidet, ist gezeigt worden, dass auch dieses Modell auf eine solche Form gebracht werden kann, indem man das Alter als eine weitere Geschwindigkeitsvariable auffasst.

5.2. Run-und-Tumble-Modell mit Zellinteraktion

In dem bisherigen Teil dieser Arbeit wurde die Bewegung einer einzelnen *E.coli*-Zelle betrachtet. Das nun folgende Modell beschreibt hingegen die Bewegung einer gesamten *E.coli*-Population unter Berücksichtigung der Zelleninteraktionen.

5.2.1. Grundlegende Annahmen für das mathematische Modell

Die Bewegung einer einzelnen *E.coli*-Zelle wird wie bisher durch *Run*- und *Tumble*-Phasen beschrieben, diesmal fließt jedoch auch die Zellinteraktion der Zellen mit in das Modell ein. Mit steigender Zelldichte (ρ) verändern sich dadurch die Bewegungsbahnen der Zellen von einer eher gezackten zu einer weichereren runden Form (siehe Abb. 5.3). In der als Grundlage der folgenden Abschnitte dienenden Publikation von M. Paoluzzi, R. Di Leonardo und L. Angelani [13] wird für dieses Modell eine Population aus N *E.coli*-Bakterien betrachtet, die sich in einer quadratischen Box mit Seitenlänge L und periodischen Randbedingungen befinden. Jede Zelle hat eine ellipsoide Form und wird zur Vereinfachung des Modells in p gleich große Stücke zerlegt. So besitzt die i -te ($i = 1, \dots, N$) p Massenzentren, wobei für das p -te Zentrum die Gleichung gilt

$$r_i^\beta = r_i + \delta^\beta \hat{e}_i. \quad (5.18)$$

\hat{e}_i beschreibt in dieser Gleichung die Ausrichtung der einzelnen Stücke der Zelle und δ^β ist ein Faktor dafür, wie ellipsoid die jeweilige Zelle durch die Einteilung in jene p Stücke ist; β läuft dadurch von 1 bis p . Da wir im Folgenden (im Gegensatz zu [13]) annehmen, dass alle *E.coli*-Zellen die gleiche Form besitzen, ist δ^β zu vernachlässigen. Der Zellkörper entspricht nun einem verlängerten Rotationsellipsoid mit dem Seitenverhältnis von Breite (a) zu Länge (l) $\alpha = \frac{a}{l}$. Schränkt man das Modell wie in [13] auf den Fall $p = 2$ ein, ist $\alpha = \frac{1}{2}$.

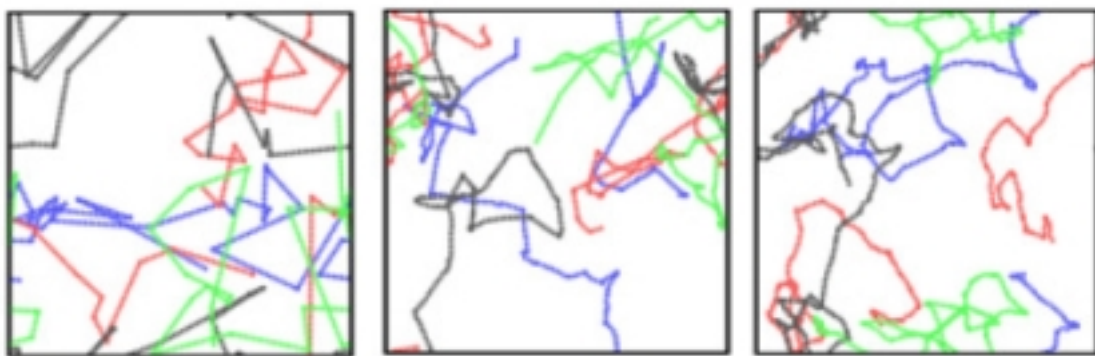


Abbildung 5.3.: Von links nach rechts: Bewegungsmuster nicht interagierender Bakterien mit Zelldichte $\rho = 0$ und interagierender Bakterien mit $\rho = 0.2$ und $\rho = 0.4$. Quelle: [13]

5.2.2. Das mathematische Modell

Für *E.coli* gelten niedrige *Reynoldszahlen*, das heißt, es entstehen bei der Bewegung im Medium keine Verwirbelungen und sobald die Zelle ihre Bewegung einstellt, stoppt sie umgehend (vgl. [3]). Dann setzt sich die Gleichung für die Bewegung des Massenentrums der *i*-ten Zelle r_i aus der zugehörigen geradlinigen Bewegungsmatrix M_i und der gesamten Kraft F_i zusammen, die durch die Bewegung und Kollisionen auf die Zelle wirkt.

$$\frac{dr_i}{dt} = M_i \cdot F_i. \quad (5.19)$$

Die Gleichung der Drehgeschwindigkeit dieser Zelle wird von der rotierenden Bewegungsmatrix K_i und dem totalen Drehmoment T_i gebildet.

$$\frac{d\theta_i}{dt} = K_i \cdot T_i. \quad (5.20)$$

Mit den entsprechenden Gleichungen für M_i , F_i , K_i und T_i aus [13] erhält man für die Bewegung der Masse und die Drehgeschwindigkeit

$$\frac{dr_i}{dt} = (m_{\parallel} e_i \otimes e_i + m_{\perp} (1 - e_i \otimes e_i)) \cdot \left(f_0^K \hat{e}_i (1 - \sigma_i) + \sum_{i \neq j, \alpha \neq \beta} f^K(r_i^{\alpha} - r_j^{\beta}) \right) \quad (5.21)$$

$$\frac{d\theta_i}{dt} = (k_{\parallel} e_i \otimes e_i + k_{\perp} (1 - e_i \otimes e_i)) \cdot \left(\sigma_i + \hat{e}_i \times \sum_{i \neq j, \alpha \neq \beta} \delta^{\beta} f^K(r_i^{\alpha} - r_j^{\beta}) \right). \quad (5.22)$$

Wie bereits zuvor erwähnt wurde, kann die Unterscheidung der Zellen durch α , β und δ^{β} unbeachtet bleiben. Der Eigenantrieb der Zellen wird durch die in F_i und T_i auftretende Zustandsgröße σ_i modelliert und der bereits bekannte Wechsel von *Run* und *Tumble* erhält ebenfalls Einzug in das Modell: Während einer *Run*-Phase ist $\sigma_i = 0$, sodass die Zelle durch die intrazelluläre Kraft f_0^K in Richtung \hat{e}_i vorangetrieben wird. Andernfalls, also während eines *Tumbles*, gilt $\sigma_i = 1$. Mit $f^K(r)$ ist in F_i und T_i eine weitere, jedoch interzelluläre Kraft enthalten, die die Interaktion der Zellen untereinander beschreibt. Des weiteren werden die Bewegungsmatrizen M_i und K_i mit Hilfe der Bewegungsparameter für parallele (m_{\parallel} , k_{\parallel}) und orthogonale (m_{\perp} , k_{\perp}) Bewegungen gebildet.

Möchte man auch die Gleichungen (4.9) und (4.10) im Sinne der kinetischen Gleichung des *Velocity-Jump Prozesses* darstellen, so erhält man aufgrund von σ_i zwei Gleichungen - jeweils eine Gleichung für die *Run*- und eine für die *Tumble*-Phase. Die Gleichung

für die Dichte der sich im *Run* befindenden *E.coli*-Zellen wird dementsprechend für $\sigma_i = 0$ aufgestellt und mit f^R bezeichnet. Für die Gleichung, die den *Tumble* modelliert, gilt dies analog für $\sigma_i = 1$ und f^T .

In [13] wurde für die Dauer, die eine Zelle in der *Run*- bzw. *Tumble*-Phase verbringt, auf Experimenten basierende zu erwartende Werte von 1sec und 0.1sec verwendet. Im Folgenden werden diese Werte nicht verwendet sondern ein *Structured Model* aufgestellt: Es wird eine weitere Zeitvariable τ eingeführt und definiert als jene Zeit, die sich die Zelle bereits in der *Run*- bzw. *Tumble*-Phase befindet. Dazu gilt $\tau \leq t$ und $\frac{d\tau}{dt} = 1$. Mit diesen getroffenen Vorkehrungen erhält man nun das Modell

$$\begin{aligned} \partial_t f^R(r, \theta, t, \tau) + \partial_\tau f^R(r, \theta, t, \tau) + \nabla_r \left(f^R(r, \theta, t, \tau) \frac{dr^{\sigma=0}}{dt} \right) \\ + \partial_\theta \left(f^R(r, \theta, t, \tau) \frac{d\theta^{\sigma=0}}{dt} \right) = \mathcal{C}^R(f^T, f^R) \end{aligned} \quad (5.23)$$

$$\begin{aligned} \partial_t f^T(r, \theta, t, \tau) + \partial_\tau f^T(r, \theta, t, \tau) + \nabla_r \left(f^T(r, \theta, t, \tau) \frac{dr^{\sigma=1}}{dt} \right) \\ + \partial_\theta \left(f^T(r, \theta, t, \tau) \frac{d\theta^{\sigma=1}}{dt} \right) = \mathcal{C}^T(f^R, f^T) \end{aligned} \quad (5.24)$$

mit den Kollisionstermen \mathcal{C}^R und \mathcal{C}^T .

$$\begin{aligned} \mathcal{C}^R(f^T, f^R) = \int_0^t P[T \rightarrow R](\tau') \int \int f^T(r', \theta', t, \tau') dr' d\theta' d\tau' \\ - P[R \rightarrow T](\tau) f^R(r, \theta, t, \tau) \end{aligned} \quad (5.25)$$

$$\begin{aligned} \mathcal{C}^T(f^R, f^T) = \int_0^t P[R \rightarrow T](\tau') \int \int f^R(r', \theta', t, \tau') dr' d\theta' d\tau' \\ - P[T \rightarrow R](\tau) f^T(r, \theta, t, \tau). \end{aligned} \quad (5.26)$$

$P[T \rightarrow R]$ und $P[R \rightarrow T]$ beschreiben, ähnlich wie in Kapitel 3 und 4, diese von τ bzw. τ' abhängigen Wahrscheinlichkeiten für einen Wechsel der Zellen von einer *Tumble*- in die *Run*-Phase und umgekehrt. Die Integrale stellen jeweils den *Gain-Term* dar und beinhalten im Fall von \mathcal{C}^R die Dichte der Zellen, die aus der *Tumble*- in die *Run*-Phase gewechselt sind und nun durch die neue Phase eine veränderte Position, Geschwindigkeit und Zeit haben. Die Integrale in \mathcal{C}^T beinhalten dementsprechend die Zelldichte derjenigen Zellen, die von dem *Run* in den *Tumble* gewechselt sind. Der *Loss-Term* wird durch den Verlust der Dichte der Zellen, die in die jeweils andere Phase eingestiegen sind, gebildet.

Die einzelnen Terme aus (4.16) und (4.17) lassen sich nun für die *Run*- und *Tumble*-

Phase weiter zusammenfassen.

$$\begin{aligned}
\frac{dr^{\sigma=0}}{dt} &= (m_{\parallel} e_i \otimes e_i + m_{\perp} (1 - e_i \otimes e_i)) \\
&\quad \cdot \left(f_0^K \hat{e}_i + \int_0^t \int \int f^K(r - r') (f^R(r', \theta', t, \tau') - f^T(r', \theta', t, \tau')) dr' d\theta' d\tau' \right) \\
&= \underbrace{\begin{pmatrix} m_{\parallel} & 0 \\ 0 & m_{\perp} \end{pmatrix}}_{M_i} \cdot \underbrace{\left(f_0^K \hat{e}_i + \int_0^t \int \int f^K(r - r') (f^R - f^T) dr' d\theta' d\tau' \right)}_{F_i} \quad (5.27)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\theta^{\sigma=0}}{dt} &= (k_{\parallel} e_i \otimes e_i + k_{\perp} (1 - e_i \otimes e_i)) \\
&\quad \cdot \left(\hat{e}_i \times \int_0^t \int \int f^K(r - r') (f^R(r', \theta', t, \tau') - f^T(r', \theta', t, \tau')) dr' d\theta' d\tau' \right) \\
&= \underbrace{\begin{pmatrix} k_{\parallel} & 0 \\ 0 & k_{\perp} \end{pmatrix}}_{K_i} \cdot \underbrace{\left(\hat{e}_i \times \int_0^t \int \int f^K(r - r') (f^R - f^T) dr' d\theta' d\tau' \right)}_{T_i} \quad (5.28)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dr^{\sigma=1}}{dt} &= (m_{\parallel} e_i \otimes e_i + m_{\perp} (1 - e_i \otimes e_i)) \\
&\quad \cdot \left(\int_0^t \int \int f^K(r - r') (f^T(r', \theta', t, \tau') - f^R(r', \theta', t, \tau')) dr' d\theta' d\tau' \right) \\
&= \underbrace{\begin{pmatrix} m_{\parallel} & 0 \\ 0 & m_{\perp} \end{pmatrix}}_{M_i} \cdot \underbrace{\left(\int_0^t \int \int f^K(r - r') (f^T - f^R) dr' d\theta' d\tau' \right)}_{F_i} \quad (5.29)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\theta^{\sigma=1}}{dt} &= (k_{\parallel} e_i \otimes e_i + k_{\perp} (1 - e_i \otimes e_i)) \\
&\quad \cdot \left(1 + \hat{e}_i \times \int_0^t \int \int f^K(r - r') (f^R(r', \theta', t, \tau') - f^T(r', \theta', t, \tau')) dr' d\theta' d\tau' \right) \\
&= \underbrace{\begin{pmatrix} k_{\parallel} & 0 \\ 0 & k_{\perp} \end{pmatrix}}_{K_i} \cdot \underbrace{\left(1 + \hat{e}_i \times \int_0^t \int \int f^K(r - r') (f^R - f^T) dr' d\theta' d\tau' \right)}_{T_i}. \quad (5.30)
\end{aligned}$$

Anders als in den Darstellungen von F_i und T_i zuvor wird in (5.27) – (5.30) die Zellinteraktion der Zellen r und r' als Faltungsintegral abgebildet mit den mit einer Kollision einhergehenden Änderungen von r in r' , θ in θ' und τ in τ' . Die Kräfte, die bei solch ei-

nem Zusammenstoß ausgetauscht werden, resultieren nicht nur aus dem Zusammenstoß der beiden starren Körper, es müssen ebenso die aus dem Selbstantrieb resultierenden Kräfte berücksichtigt werden. Da in einer Ebene T_i senkrecht auf \hat{e}_i steht, ist der Bewegungsparameter k_{\parallel} für unsere Bewegungsgleichung irrelevant. Für die verbliebenen Parameter wurden in [13] die Werte $k_{\perp} = 4.8$, $m_{\parallel} = 1$ und $m_{\perp} = 0.87$ gewählt. Daraus lässt sich schließen, dass die orthogonale Bewegung einen weniger starken Einfluss auf die Bewegungsgleichung hat als die parallele.

Wir betrachten nun die Gleichungen (5.27) und (5.28) des *Runs*. In dieser Phase fällt zunächst auf, dass für $\sigma = 0$ das Drehmoment T_i in (5.27) keine Wirkung auf die Drehgeschwindigkeit $\frac{d\theta}{dt}$ hat. Des weiteren ist anzumerken, dass die aktive Antriebskraft der Zelle f_0^K nur während dieser Bewegungsphase aktiv ist. Während der *Tumble*-Phase ((5.29), (5.30)) resultiert die totale Kraft F_i lediglich aus der Zellinteraktion, da das aus Geißeln gebildete Bündel der Zelle, welches diese vorangetrieben hat, in dieser Phase aufgelöst ist, die Zelle besitzt folglich keinen Eigenantrieb mehr. Hingegen hat in dieser Phase die Drehgeschwindigkeit einen größeren Einfluss.

Durch die in [13] vorgestellten Simulationen wurden für Populationsdichten ρ zwischen 0.1 und 0.4 effektive Parameter für die Geschwindigkeit v , die Rate des *Tumbles* λ und für die Dauer dieser Phase ψ erarbeitet.

Für eine konstante Dichte, also verschwindenden Wellenvektor q , lässt sich auch bei diesem Modell eine Diffusion erwarten. Mithilfe der zuvor erwähnten Simulationen erhält man einen effektiven Diffusionskoeffizienten, bestehend aus den zuvor erwähnten effektiven Parametern, und ist wie diese abhängig von dem Wellenvektor q .

$$D_{eff}(q) = \frac{v_{eff}(g)^2}{2\lambda_{eff}(q)} \frac{1}{1 + \lambda_{eff}(q)\psi_{eff}(q)}. \quad (5.31)$$

Führt man analog zu Kapitel 3 eine Grenzwertbetrachtung für $q \rightarrow 0$ durch, so erhält man auch für dieses Modell die erwartete Diffusion

$$\lim_{q \rightarrow 0} D_{eff}(q) = D, \quad (5.32)$$

$$D = \frac{\frac{v^2}{2\lambda}}{1 + \lambda\psi}.$$

In den in Kapitel 4 betrachteten Modellen für chemotaktische Zellbewegung von *E.coli*

ist die Interaktion der Zellen untereinander zur Vereinfachung unbeachtet geblieben. Dies ist in diesem Modell nun nachgeholt worden und man erhält dennoch analog zu dem vorherigen Kapitel eine Diffusion im Grenzwert.

6. Fazit und Ausblick

Im Verlauf der vorliegenden Arbeit wurden im ersten Teil drei kinetische Modelle für Zellbewegungen untersucht. Unter Bezugnahme auf eine exemplarische Veranschaulichung für das *Velocity-Jump Modell* wurde deutlich, dass eine Diffusion im Grenzwert stattfindet. Anhand der hier dargestellten Form des Modells für die Koloniebildung von *Proteus mirabilis* wurde im zweiten Teil zudem erkennbar, in welcher Weise unterschiedliche Zelleigenschaften auf Ereignisse auf multizellulärer Ebene Einfluss nehmen können. Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden zudem Zellbewegungen innerhalb einer *E.coli*-Population unter Berücksichtigung der Interaktionen der Zellen modelliert und die inter- und intrazellulären Kräfte, die auf jede sich bewegende Zelle einwirken, konnten anhand dieses Modells veranschaulicht werden.

Das die Zellbewegung von *Proteus mirabilis* darstellende mathematische Modell könnte auch in Zukunft Verwendung finden, um Probleme biologischer Systeme zu lösen, die wie in dem hier dargestellten Fall aufgrund einer zusätzlichen Zeitvariable entstanden sind.

In der Forschung wird bereits seit geraumer Zeit an Modellen für die Bewegung von Zellen gearbeitet. Das in dieser Arbeit verwendete *Keller-Segel Modell* stellt dabei eine wichtige Basis für die Forschung an chemotaktischen Modellen dar. Aufgrund der vielen Anwendungsmöglichkeiten der aus dieser Forschung gewonnenen Erkenntnisse hat diese eine hohe Relevanz für eine Vielzahl von Anwendungsgebieten. Gerade bei der Wundheilung und dem Wachstum und Ausbreitung von Tumoren spielt die Möglichkeit der Zellen, sich fortbewegen zu können, eine essentiell wichtige erkenntnistheoretische Rolle. Von chemischen Substanzen geleitet können die für die Aufrechterhaltung des Gewebes zuständigen Zellen an ihren Einsatzort ebenso wie Immunzellen zu den Entzündungsherden des Körpers gelangen. Auf gleiche Weise kann jedoch der Körper von Tumorzellen dazu angeregt werden, neue Blutbahnen zu bilden, die dann den Tumor versorgen und zu seinem Wachstum beitragen. In Bezug auf diese Anwendungsbereiche der Zellbewegung könnte ein Themenfeld weiterführender Forschung darin liegen, Zellverbände zu untersuchen, die in ihrem kollektiven Verhalten lebendem Gewebe nahe kommen, um somit beispielsweise in der Tumor- und Gewebeforschung

zu neuen Erkenntnissen zu erlangen.

A. Anhang

A.1. Rechnung in Abschnitt 4.2 zur Bestimmung von Gleichung (4.15)

Aus den vorherigen Schritten des Beweises von *Theorem 1* ging die Gleichung

$$\int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \gamma (1 - \epsilon \Lambda (\|S_\epsilon\|_{W^{1,\infty}})) FF' \left(\frac{f_\epsilon}{F} - \frac{f'_\epsilon}{F'} \right)^2 dv' dv dx dt \leq \epsilon^2 c$$

hervor. Diese kann nun durch die Abschätzung des symmetrischen Teils von T aus (4.9) und einer Nulladdition vereinfacht werden:

$$\begin{aligned} & \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \gamma (1 - \epsilon \Lambda (\|S_\epsilon\|_{W^{1,\infty}})) FF' \left(\frac{f_\epsilon}{F} - \frac{f'_\epsilon}{F'} \right)^2 dv' dv dx dt \leq \epsilon^2 c \\ \Rightarrow & \gamma \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V \frac{1}{\epsilon^2} FF' \left(\frac{f_\epsilon}{F} - \frac{f'_\epsilon}{F'} \right)^2 dv' dv dx dt \leq c \\ \Rightarrow & \gamma \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V FF' \left(\frac{f_\epsilon}{\epsilon F} - \frac{f'_\epsilon}{\epsilon F'} \right)^2 dv' dv dx dt \leq c \\ \xrightarrow{\text{Nulladd.}} & \gamma \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V FF' \left(\frac{f_\epsilon}{\epsilon F} - \frac{\rho_\epsilon}{\epsilon} - \frac{f'_\epsilon}{\epsilon F'} + \frac{\rho_\epsilon}{\epsilon} \right)^2 dv' dv dx dt \leq c \\ \Rightarrow & \gamma \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V FF' \left(\frac{f_\epsilon - \rho_\epsilon F}{\epsilon F} - \frac{f'_\epsilon - \rho_\epsilon F'}{\epsilon F'} \right)^2 dv' dv dx dt \leq c \\ \Rightarrow & \gamma \int_0^{t^*} \int_{\mathbb{R}^3} \int_V \int_V FF' \left(\frac{r_\epsilon}{F} - \frac{r'_\epsilon}{F'} \right)^2 dv' dv dx dt \leq c. \end{aligned} \tag{4.15}$$

Abbildungsverzeichnis

1.1.	<i>Run-</i> und <i>Tumble</i> -Phase einer <i>E.coli</i> -Zelle, die zu einem <i>Random Walk</i> führen (Bewegungsmuster unten links). Quelle: [1]	2
1.2.	<i>Biased Walk</i> entlang des Konzentrationsgradienten eines anwesenden chemischen Lockstoffes. Quelle: [1]	3
2.1.	<i>E.coli</i> -Zelle mit Antriebsbündel aus Geißeln; Rotation des Zellkörpers in entgegengesetzter Richtung des Bündels. Quelle: [2]	5
5.1.	Zwei in Terrassen angelegte <i>Proteus mirabilis</i> -Kolonien auf einem 2%igen <i>Agar</i> -Medium. Quelle: [11]	26
5.2.	<i>Differenzierungs-Dedifferenzierungs-Zyklus</i> der <i>Proteus mirabilis</i> -Zellen. Oben: <i>Mitotischer</i> Zellzyklus der unbeweglichen <i>Schwimmer</i> . Unten: <i>Differenzierung</i> , <i>Alterung</i> und <i>Dedifferenzierung</i> der <i>Schwärmer</i> . Quelle: [11]	27
5.3.	Von links nach rechts: Bewegungsmuster nicht interagierender Bakterien mit Zelldichte $\rho = 0$ und interagierender Bakterien mit $\rho = 0.2$ und $\rho = 0.4$. Quelle: [13]	34

Literaturverzeichnis

- [1] University of Utah, Department of Biology. Parkinson Lab, An overview of E. coli chemotaxis. http://chemotaxis.biology.utah.edu/Parkinson_Lab/projects/ecolichemotaxis/ecolichemotaxis.html. Zugriff am 27.10.2013. 2, 3, 43
- [2] National Science Foundation. Bacteria Take the Path of Least Resistance. https://www.nsf.gov/news/news_summ.jsp?org=EHR&cntn_id=104283preview=false, 2005. Zugriff am 27.10.2013. 5, 43
- [3] M. S. Kumar and P. Philominathan. The physics of flagellar motion of E. coli during chemotaxis. *Biophys Rev*, 2:13–20, 2010. 4, 5, 35
- [4] R. Erban, H., and G. Othmer. From individual to collective behavior in bacterial chemotaxis. *SIAM J. Appl. Math.*, pages 361–391, 2004. 2, 5
- [5] H. Cypionka. *Grundlagen der Mikrobiologie*. 4. Auflage. Springer, 2010. 6
- [6] J. Dolbeault. An introduction to kinetic equations: the Vlasov-Poisson system and the Boltzmann equation. *Discrete Contin. Dyn. Syst.*, 8:361–380, 2002. 6, 7, 8
- [7] A. Bressant. Notes on the Boltzmann Equation. Vorlesungsskript, S.I.S.S.A., Trieste, 2005. 8
- [8] S. R. Dunbar H. G. Othmer and W. Alt. Models of dispersal in biological systems. *J. Math. Biol.*, 26:263–298, 1988. 9
- [9] E. F. Keller and L. A. Segel. Initiation of Slime Mold Aggregation Viewed as an Instability. *J. theor. Biol.*, 26:399–415, 1970. 3, 10
- [10] B. Perthame F. A. C. C. Chalub, P. Markowich and C. Schmeiser. Kinetic Models for Chemotaxis and their Drift-Diffusion Limits, 2003. 11, 15, 16, 17, 18, 22

-
- [11] S. E. Esipov and J. A. Shapiro. Kinetic model for *Proteus mirabilis* swarm colony development. *J. Math. Biol.*, 36:249–268, 1998. 25, 26, 27, 31, 32, 43
- [12] M. Burger. Partielle Differentialgleichungen. Vorlesungsskript, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, 2011. 23, 29
- [13] R. Di Leonardo M. Paoluzzi and L. Angelani. Effective run-and-tumble dynamics of bacteria baths. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 25:415102, 2013. 34, 35, 36, 38, 43
- [14] T. Hillen and K. J. Painter. A user’s guide to PDE models for chemotaxis. *Siam J. Appl. Math.*, 58:183–217, 2009. 3
- [15] T. Hillen and H. G. Othmer. The diffusion limit of transport equations derived from velocity jump processes. *Siam J. Appl. Math.*, 61:751–775, 2000.
- [16] W. K. Purves, D. Sadava, G. H. Orians and H. C. Heller. *Biologie*. 7. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, 2006. 4
- [17] B. Perthame. *Transport Equations in Biology*. Springer, 2007.
- [18] A. von Keudell. Einführung in die Plasmaphysik. Vorlesungsskript, Ruhr-Universität Bochum, 2012.
- [19] U. Stroth. *Plasmaphysik*. 1. Auflage. Vieweg + Teubner, 2011.