VILNIAUS UNIVERSITETAS

MATEMATIKOS IR INFORMATIKOS FAKULTETAS

Bakalauro darbas

Reakcijos-difuzijos lygtys biologinio dėsningumo formavimo tyrime

Reaction-diffusion equations as a framework for understanding biological pattern formation

Joana Medeišo

VILNIUS 2016

MATEMATIKOS IR INFORMATIKOS FAKULTETAS
TIKIMYBIŲ TEORIJOS IR SKAIČIŲ TEORIJOS KATEDRA

Darbo vadovas doc. O. Štikonienė, leidžiu ginti ____________

Darbo recenzentas doc. M.Meilūnas ____________

Darbas apgintas _____________ Darbas įvertintas _____________

Registravimo NR. _____________ ___________________

Turinys

1 Įvadas **6**

1.1 Uždavinio aktualumas . . . 6

1.1.1 Bakalauro darbo tikslas . . . 7

2 Teorinė dalis **8**

2.1 Biologinio dėsningumo formavimo uždaviniai . . . 8

2.2 Biologinio dėsningumo formavimo uždavinių matematiniai modeliai . 10

2.2.1 Reakcijos-difuzijos modelis . . . 10

2.2.2 DLS stabilumo analizė . . . 11

2.2.3 DLS stabilumo analizė be difuzijos . . . 11

2.2.4 Difuzijos lygties analizė . . . 13

2.3 Turingo nestabilumo sąlygos . . . 15

2.4 Gierer-Meinhardt modelis . . . 18

2.4.1 Apibrėžimo sritis . . . 20

3 Skaitinis eksperimentas **21**

3.1 Biologinio dėsningumo formavimo uždavinių skaitiniai sprendiniai ir vizualizavimas . . . 21

3.1.1 Rezultatų analizė ir išvados . . . 24

4 Summary **25**

Literatūros sąrašas . . . 28

5 Priedai **29**

5.0.1 Matlab kodai . . . 29

1 skyrius

Įvadas

1.1 Uždavinio aktualumas

Biologinių dėsningumų formavimasis gamtoje - labai sudėtingas procesas. Puikūs pavyzdžiai būtų paini snaigių struktūra, komplikuoti gyvūnų kailių raštai arba kriauklių geometrinis dizainas. Galima susidurti ir su mikroskopiniais biologiniais dėsningumais, tokiais kaip neuronų sąryšiai smegenyse, atsakantys už akių išvaizdą. Nepaisant jų sudėtingumo ir didelės įvairovės, didelė gausa biologinių dėsningumų gamtoje pritraukia mintį, kad tai gali būti tiesiog gan paprastas biologinio dėsningumo susidarymo algoritmas. Per pastaruosius 50 metų padaugėjo mokslininkų, kurie gilinasi į biologinių dėsningumų formavimosi procesą, ir ši sritis tapo gera tema bendradarbiavimui tarp mokslininkų ir matematikų.

Mūsų supratimas apie biologinių dėsningumų formavimasį iš matematinės pusės istoriškai susietas su biologiniais tyrinėjimais, kurie susiję su pačiais įdomiausiais biologiniais dėsningumais gamtoje, t.y. besivystančių, augančių organizmų struktūromis. Didelė kūnų formų įvairovė, atrasta gyvūnų karalystėje, sudomino daug mokslininkų. Tačiau, morfologinis organizmų studijavimas pakeitė kryptį nuo evoliucinių pokyčių, kurie iškėlė kūnų bruožų įvairovę tarp rūšių, į vystymosi procesus, kurie leidžia sudėtingiems multiląsteliniams organizmams susidaryti tiesiog iš apvaisintų kiaušinėlių.

Vienas pirmų žingsnių, ties labiau mechanizuoto ir matematinio požiūrio, buvo žengtas D'Arcy Thomson'o, kuris parašė knygą "On Growth and Form" (1992). D'Arcy pabrėžė fizinių dėsnių svarbą, kurie ir sudaro morfogenezės pagrindą. Nepaisant to, kad jo metodas buvo teoriškas ir neparūpino jokių bandomųjų duomenų, patvirtinančiu jo mechaninį paaiškinimą reiškinių gamtoje, jo knyga pakeitė tyrinėjimų kryptį.

Vienas iš didžiausiu proveržių šioje srityje yra Alan'o Turning'o rašto darbas "The chemical basis of morphogenesis" (1952). Šiame rašto darbe Turing'as pasiūlė idėją šio proceso aprašymui bei supratimui naudojant paprastą reakcijos-difuzijos sistemą.

1.1.1 Bakalauro darbo tikslas

Pagrindiniai bakalauro darbo tikslai:

- Susipažinti su biologinio dėsningumo formavimo uždaviniais ir jų matematiniais modeliais.
- Apžvelgti tokių uždavinių matematinius sprendimo metodus.
- Sudaryti modelį, išspręsti ir išanalizuoti modeliavimo rezultatus.

2 skyrius

Teorinė dalis

2.1 Biologinio dėsningumo formavimo uždaviniai

Šiame skyriuje trumpai apžvelgsiu biologinius procesus, kurie atsako už žinduolių kailio spalvą. Kiekvienas gyvūnas turi individualios spalvos bei individualaus rašto kailį, kuris atskiria jį nuo kitų gyvūnų ir kitų jų rušių.

Žinduolių oda susideda iš dviejų dalių:

- Viršutinio sluoksnio – vadinamo epidermiu
- Vidinio sluoksnio – vadinamo derma.

Kailio formavimosi procesas prasideda epidermije, kur vyksta ląstelių agregavimosi procesas. Kailis susideda iš plaukų, kur ir vyksta visas procesas [9].

Plaukas yra sudarytas iš dviejų pagrindinių dalių: matomo plauko stiebo ir plauko šaknies, kuri yra plauko maišelyje (folikule). Plauko folikulas yra vieta, iš kurios auga plaukas. Tai yra odos (epidermio) įduba, apsupta jungiamojo audinio sluoksnio. Plauko folikule yra plauko šaknis, riebalų liauka ir plauką pakeliantis lygusis raumuo. Plauko šaknis yra folikulo viduje. Ji yra sudaryta iš aktyviai besidalijančių ląstelių. Naujos ląstelės iš apačios stumia senesnes, ir dėl to plaukas auga. Iš vidinių šaknies ląstelių sluoksnių susidaro plauko stiebas, iš išorinių – išorinė plauko makštis. Plauko šaknyje taip pat yra ląstelės melanocitai, kurie gamina pigmentą melaniną.

Plauko šaknies apačioje yra jungiamojo audinio spenelis (papilla), kuriame yra daug kraujagyslių, maitinančių plauką, ir nervų. Plauko stiebo paviršiuje yra kutikulė, sudaryta iš plokščiųjų bebranduolių ląstelių. Stiebo viduryje yra šerdis (medulla), sudaryta iš suragėjusių kubinių ląstelių, tarp kurių yra oro tarpai. Šerdies funkcija yra temperatūros palaikymas, ją turi ne visi plaukai. Plaukų spalva lemia melanino biosintezė [6].

Melanocitai diferencijuoja iš ektodermos dar ankstyvoje embriogenezėje. Pigmentų kiekį ir santykį lemia genetiniai veiksniai bei aplinka. Melanocitai, tiekiantys pigmentus odai ir plaukams, yra lokalizuoti epidermio bazaliniame sluoksnyje, plauko maišelyje. Melanocitai citoplazmoje turi specializuotas organeles, melanosomas, kuriose vyksta melanino biosintezė. Melanosomos daugiausia gamina dvi melanino formas: rudai juodą eumelaniną ir geltonai raudoną feomelaniną, tačiau pavienė melanosoma geba gaminti tik vieną iš jų, priklausomai nuo to, kokį signalą gavo melanocitas besiformuojant konkrečiai melanosomai [5].

Tiesioginis žinduolių stebėjimas parodė, kad jų charakteristinis kailio modelis jau yra susiformavęs gyvūnui gimus. Tolimesnės deformacijos vyksta, tik dėl gyvūno kūno diferencialinio augimo. Pavyzdžiui pagal suaugusios žirafos dėmes galima lengvai surasti jos jauniklį, nes charakteristiniai parametrai yra perduodami. Šis būdas yra taikomas praktikoje norint atskirti gyvūnų gaujas.

Bertram, savo užrašuose [4] , mini, kad jis naudojo ši būdą, t.y. nagrinėjo dėmes ant leopardų galvų, kad atpažinti ir atskirti individus tarp gaujų. Tokiu pačiu būdu jis skirstė ir gepardus. Žinoma, kartais dėmės išnyksta, arba pasikeičia, dėl spalvos pokyčio. Liūtai, gimstant, taip pat turi raštuotą kailį, bet laikui bėgant ir liūtui augant jis nyksta, ir veliau beveik neįmanoma įžiūrėti rašto. Taigi, kai kuriems gyvūnams augant keičiasi jų kailio išvaizdą bei spalva.

Todėl, galime išskirti dų biologinių desningumų susikūrimo etapus:

- Prieš gimimą, kai organizmas vystosi ir skolina paterną iš motinos

- Prieš ir po gimimo, kur tik organizmo augimas daro įtaką biologiniems desningumams.

2.2 Biologinio dėsningumo formavimo uždavinių matematiniai modeliai

1952 metais Turing‘as parodė [10] , kad cheminė dviejų medžiagų sąveika, įskaitant tam tikras sąlygas, gali sukurti sąveikaujančių medžiagų stabilius erdvinius modelius. Tokią sistemą jis pavadino Reakcijos-difuzijos sistema (RD) ir įvedė naują terminą pavadinimų morfogenas, kad apibūdinti konkrečias šios sistemos medžiagų funkcijas.

Laikui bėgant morfogeno koncentracijos variaciją RD sistemoje būvo išreikšta neliniinemis diferencialinemis lygtimis (NDL) . Ši sistema turi galimybę reguliuoti morfogeno difuziją, bei reakciją. Difuzija nurodo morfogeno plitima virš substrato, o reakcija – morfogeno produkciją ir suvartojimą.

Reikia pripažinti, kad RD procesui, kaip ir daugeliui, reikalingos tam tikros sąlygos. Visų pirmą RD sistema reikalauja mažiausiai dviejų medžiagų sąveikos. Antrą, viena iš sąveikaujančių medžiagų privalo turėti savaiminio katalizatoriaus sąvybę, kad būtų įmanoma padidinti gamybos greitį. Kita medžiaga arba slopins greitį arba padės jį palaikyti.

2.2.1 Reakcijos-difuzijos modelis

Turingas atliko tiesinę lygčių stabilumo analizę ir parodė, kad difuzija gali būti erdvinio nehomogeniškumo priežastimi. Šis faktas, atrodo, prieštarauja intuicijai: difuzija paprastai panaikina bet kokius erdvinius nehomogeniškumus. Pasirodo, kad vykstant cheminėms reakcijoms sistema gali būti stabili homogeniniams atsitiktinio dydžio nuokrypiams, bet nestabili nehomogeninėms. Tai lemia erdviškųjų darinių susidarymą. Taigi apžvelkime šią ligčių sistemą iš arčiau:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u,v), \tag{2.1}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + g(u,v). \tag{2.2}$$

čia D_u ir D_v yra difuzijos konstantos, u(x,t), v(x,t): $\Omega \to R^n$ rodo dviejų cheminių medžiagų (morfogenų) koncentraciją, o $f(u,v)$ ir $g(u,v)$ aprašo u ir v tarpusavio sąveiką.

Įvedame prielaidas:

- **Prielaida 1.** Biologiniai desningumai yrai stabilus, heterogeniniai lygčių sistemos (2.1), (2.2) sprendiniai nepriklauso nuo laiko.

- **Prielaida 2.** Biologiniai dėsningumai yra stabilus, kai nėra difuzijos, bet kai difuzija yra, dėsningumai tampa nestabilus - tai vadinama Turingo nestabilumu.

2.2.2 DLS stabilumo analizė

Šiame skyriuje išnagrinėsime (2.1), (2.2) sistemos stabilumo būseną, ramybes taškus itt.. Atvejus, kai difuzijos nėra ir tik difuzinę lygtį. Labai svarbu yra išanalizuoti pusiausvyros sprendinius, kadangi jie padeda apskaičiuoti ir lemia sekančius veiksmus.

DLS pusiausvyros sprendiniai

Viena iš svarbiausiu lygties sprendimo dalių yra išanalizuoti pusiausvyros sprendinius. Ypatingai įdomus ir svarbus yra pritraukiantieji taškai (sprendiniai). Tai yra nuo laiko priklausantys sprendiniai, kuriuos sukuria tam tikri trukdžiai.

(2.1), (2.2) sistemos pusiausvyros sprendiniai yra $(u_0, v_0)^T$ sprendiniai, tokie, kad $u_t = v_t = 0$. Taigi (2.1), (2.2) gauna tokį pavidalą:

$$D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u, v) = 0, \tag{2.3}$$

$$D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + g(u, v) = 0. \tag{2.4}$$

Modeliuojant gyvūnų kailių paternus yra labai svarbu išnagrinėti DLS stabilumą be difuzijos.

2.2.3 DLS stabilumo analizė be difuzijos

DLS (2.1), (2.2) be difuzijos turi tokį pavidalą:

$$\frac{du}{dt} = f(u, v), \tag{2.5}$$

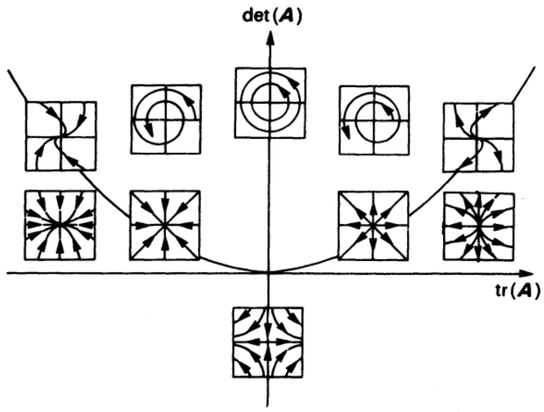
$$\frac{dv}{dt} = g(u, v). \tag{2.6}$$

Tarkime, kad (2.5), (2.6) ramybės taškai (u_0, v_0), t.y.

$$f(u_0, v_0) = 0$$

$$g(u_0, v_0) = 0$$

sprendiniai. Jei DLS tiesinė, tai situacija aiški [3]. Tiesinės DLS vaidina svarbų vaidmenį atliekant netiesinio DLS sprendinio tyrimą ramybės taško aplinkoje. Kiekvienam fazinio portreto tipui atitinka aibė taškų plokštumoje (trJ, detJ).



2.1 pav.: Diagrama

Jei DLS nėra tiesinė tuomet linearizuojame sistemą ramybės taško aplinkoje:

$$\frac{d\tilde{u}}{dt} = f_u\tilde{u} + f_v\tilde{v}, \tag{2.7}$$

$$\frac{d\tilde{v}}{dt} = g_u\tilde{u} + g_v\tilde{v}, . \tag{2.8}$$

čia:

$$J = \begin{pmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{pmatrix}, \tag{2.9}$$

apskaičiuojame charakteristinį polinomą $det(J - \lambda I) = 0$:

$$det \begin{pmatrix} f_u - \lambda & f_v \\ g_u & g_v - \lambda \end{pmatrix} = 0, \tag{2.10}$$

$$(f_u - \lambda)(g_v - \lambda) - f_u g_v = 0,$$

$$\lambda^2 - \lambda(f_u + g_v) + (f_u g_v - f_u g_v) = 0.$$

Taigi, jeigu difuzija sąlygoja nestabilumą, tai sistema be difuzijos (D1=D2=0) turi būti stabili. Teisinga teorema:

Teorema 1. *J lygties* (2.7) *sprendiniai yra tiesiškai stabilus tada ir tik tada, kai tikrinių reikšmių realioji dalis yra neigiama.*[8] Tai atitinka sąlygas:

$$Re(\lambda) < 0,$$

$$f_u + g_v < 0,$$

$$f_u g_v - f_v g_u > 0,$$

$$trJ < 0,$$

$$detJ > 0.$$

2.2.4 Difuzijos lygties analizė

Išnagrinėsime DLS (2.1), (2.2) be reakcijos, tik difuziją. Tarkime $f(u,v) = 0$ ir $g(u,v) = 0$, tuomet mes turime:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \tag{2.11}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}. \tag{2.12}$$

Tokio tipo uždavinio sprendimą randame kintamųjų atskyrimo metodu [1], užrašome:

$$u(x,t) = X_1(x)T_1(t).$$

$$v(x,t) = X_2(x)T_2(t)$$

Sprendimą suvedame į paprastą DLS sprendimą, o ji užrašome Furje eilute. Taigi, (2.9), (2.10) pradinės sąlygos yra:

$$u(x,0) = \psi_0(x)$$

$$v(x,0) = \varphi_0(x)$$

Bendra difuzijos lygties sprendinio forma yra:

$$u(x,t) = \sum_{n=0}^{\infty} c_n e^{-n^2\pi^2 t} \cos(n\pi x), \tag{2.13}$$

$$v(x,t) = \sum_{n=0}^{\infty} c_n e^{-n^2\pi^2 t} \cos(n\pi x), \tag{2.14}$$

čia koeficientas c_n randamas iš pradinės Furje eilutės sąlygos:

$$\psi_0 = \sum_{n=0}^{\infty} c_n \cos{(n\pi x)} \tag{2.15}$$

$$\varphi_0 = \sum_{n=0}^{\infty} c_n \cos{(n\pi x)}, \tag{2.16}$$

Pagrinde, kintamųjų atskyrimo metodas negarantuoja apskaičiuoti visus difuzijos lygties sprendinius, tačiau, pagal Neumano ribos sąlygą, vienmačiu atveju, galime apskaičiuoti visus difuzijos lygties sprendinius. Taigi, (2.11) lygtis aprašo visus difuzijos lygties sprendinius.[1]

2.3 Turingo nestabilumo sąlygos

Šiame skyriuje išvesime būtinąsias sąlygas, kurios lemia Turingo nestabilumą.[7] Nagrinėkime diferencialinių lygčių sistemą:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u, v), \tag{2.17}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + g(u, v). \tag{2.18}$$

Tegu $u(x,t) = u_0 + \tilde{u}$ ir $v(x,t) = v_0 + \tilde{v}$, čia $\tilde{v}$ ir $\tilde{u}$ norimai maži. Linearizuojame reakcijos-difuzijos lygčių sistemą ((2.5), (2.6)):

$$\frac{\partial \tilde{u}}{\partial t} = f_u \tilde{u} + f_v \tilde{v} + D_u \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial x^2}, \tag{2.19}$$

$$\frac{\partial \tilde{v}}{\partial t} = g_u \tilde{u} + g_v \tilde{v} + D_v \frac{\partial^2 \tilde{v}}{\partial x^2}, . \tag{2.20}$$

Paprastumo dėlei galime perrašyti sistemą matriciniu pavidalu:

$$\frac{\partial}{\partial t}\begin{pmatrix} \tilde{u} \\ \tilde{v} \end{pmatrix} = (D\frac{\partial}{\partial x^2} + J_1)\begin{pmatrix} \tilde{u} \\ \tilde{u} \end{pmatrix}, \tag{2.21}$$

čia

$$J = \begin{pmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{pmatrix}, \tag{2.22}$$

ir

$$D = \begin{pmatrix} D_u & 0 \\ 0 & D_v \end{pmatrix}. \tag{2.23}$$

Iš to turime:

$$\frac{\partial}{\partial t}\begin{pmatrix} \tilde{u} \\ \tilde{u} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_u - D_u & 0 \\ 0 & D_v \end{pmatrix}\begin{pmatrix} \tilde{u} \\ \tilde{u} \end{pmatrix}, \tag{2.24}$$

Dabar ieškosime asimptotiškai stabilių pusiausvyros sprendinių, tokių, kad $Re(\lambda_{1,2}) < 0$, čia $\lambda_{1,2}$ yra J tikrinės reikšmės.

Yra žinoma, kad antrosios eilės matricos pėdsakas lygus: $\tau = \lambda_1 + \lambda_2$, o determinantas $\Delta = \lambda_1 \cdot \lambda_2$. Taigi, pažymėję, kad $Re(\lambda_{1,2}) < 0$, mes atitinkamai gauname dvi stabilumo sąlygas iš (2.12) :

$$\tau = f_u + g_v < 0, \tag{2.25}$$

$$\Delta = f_u g_v - f_v g_u > 0. \tag{2.26}$$

Sprendinius ieškosime tokiu pavidalu:

$$\tilde{u}(x,t) = u^* e^{\delta t} \sin qx,$$

$$\tilde{v}(x,t) = v^* e^{\delta t} \sin qx.$$

$$\sigma e^{\delta t} \sin qx u^* = -q^2 D_u u^* e^{\delta t} \sin qx + f_u u^* e^{\delta t} \sin qx, \tag{2.27}$$

$$\sigma e^{\delta t} \sin qx v^* = -q^2 D_v v^* e^{\delta t} \sin qx + f_v v^* e^{\delta t} \sin qx. \tag{2.28}$$

Iš čia seka:

$$\sigma u^* = -q^2 D_u u^* e^{\delta t} + f_u u^* e^{\delta t}, \tag{2.29}$$

$$\sigma v^* = -q^2 D_v v^* e^{\delta t} + f_v v^* e^{\delta t}. \tag{2.30}$$

Užrašome sistemą matriciniu pavidalu:

$$\frac{\partial}{\partial t}\begin{pmatrix} u^* \\ v^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_u - q^2 D_u & f_v \\ g_u & g_v - q^2 D_v \end{pmatrix}\begin{pmatrix} u^* \\ v^* \end{pmatrix}. \tag{2.31}$$

Turime tokią Jakobio matricą:

$$J_2 = \begin{pmatrix} f_u - q^2 D_u & f_v \\ g_u & g_v - q^2 D_v \end{pmatrix}. \tag{2.32}$$

Ramybės būsenoje pėdsakas trJ turi būti neigiamas (trJ<0), t.y.

$$f_u + g_v - q^2(D_u + D_v) < 0.$$

Turime, kad $f_u + g_v$<0, todėl, kai mes pridedame difuziją, trJ visada bus neigiamas. Sistemos (2.31) determinantas :

$$det(J) = (f_u - q^2 D_u)(g_v - q^2 D_v) - f_v g_u = q^4 D_u D_v - q^2(D_u g_v + D_v f_u) + f_u g_v - f_v g_u$$

Jei $D_u g_v + D_v f_u < 0$, tuomet R-D sistemos determinantas stabilumo būsenoje bus pozityvus. Taigi, sistema (2.31) bus nestabili, kai bent viena iš šių sąlygų bus teisinga:

$$\tau = f_u + g_v - q^2(D_u + D_v) > 0, \tag{2.33}$$

$$\Delta = (f_u - q^2 D_u)(g_v - q^2 D_v) - f_v g_u < 0, \tag{2.34}$$

Pastebekime, kad pirma sąlyga (2.33) niekada nebus patenkinta, kai

$$D_u, D_v \in \mathbb{R}^n \;\; ir \;\; \tau = f_u + g_v < 0.$$

Gavome, kad (2.34) yra būtina ir pakankama Turingo nestabilumo sąlyga. Ieškosime $q > q_{min}$, čia q_{min} yra mažiausia reikšmė, kuri gali sukelti nestabilumą, t.y. patenkinti šią sąlygą:

$$H(q^2) = (f_u - q^2 D_u)(g_v - q^2 D_v) - f_v g_u < 0. \tag{2.35}$$

Pažymėkime, kad (2.35) bikvadratinė lygtis. Jos šaknis:

$$q_{min}^2 = \frac{D_u g_v + D_v f_u}{2 D_u D_v}, \tag{2.36}$$

tuomet atskirdami dalį, kuroje matricos determinantas yra teigiamas, gauname:

$$D_u g_v + D_v f_u > 2\sqrt{D_u D_v (f_u g_v - g_u f_v)}. \tag{2.37}$$

Taigi, mes parodėme, kokios turi būti sąlygos, kad egzistuotu Turing'o nestabilumas. Toliau, parodysime šios lygties sprendimo pavyzdį, vadinamu Gierer-Meinhard modelių.

2.4 Gierer-Meinhardt modelis

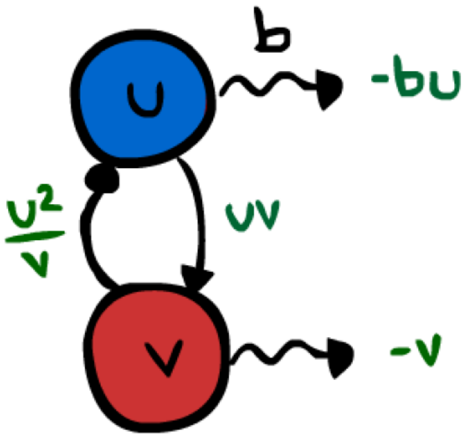
Aptarsime Gierer-Meinhard modelį, kuris R-D sistemą aprašo, kaip aktivatoriaus ir inhibitoriaus sąveiką.[2] Gierer-Meinhardt modelio forma atrodo taip:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{u^2}{v} - bu + D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \tag{2.38}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = u^2 - v + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \tag{2.39}$$

čia $u - aktivatorius$, o $v - inhibitorius$, D_u, D_v difuzijos konstantos, o b yra norma (greitis), pagal kurią u natūraliai mažėja.

Stabilumas be difuzijos Galime iliustruoti šios sistemos atvejį, kai difuzijos nėra: Ši schema parodo Gierer-Meinhardt reakcija, čia aktivatorius parodytas mėlina,



2.2 pav.: G-M schema

o inhibitorius raudona spalva, o juodos rodyklės rodo sąveiką tarp dviejų cheminių medžiagų. Kadangi sistema be difuzijos atrodo taip:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{u^2}{v} - bu, \tag{2.40}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = u^2 - v, \tag{2.41}$$

matome, kad stabilumo taškas (u_0, v_0), čia $u_0 = \frac{1}{b}$, o $v_0 = u_0^2 = \frac{1}{b^2}$. Linearizuodami sistema ramybės taško $[u_0, v_0] = [\frac{1}{b}, \frac{1}{b^2}]$ aplinkoje, gauname:

$$J|_{(1/b, 1/b^2)} = \begin{pmatrix} -b + \frac{u}{v} & -\frac{u^2}{v^2} \\ 2u & -1 \end{pmatrix} |_{(1/b,1/b^2)} = \begin{pmatrix} b & -b^2 \\ \frac{2}{b} & -1 \end{pmatrix}. \tag{2.42}$$

Dabar, mes galime apskaičiuoti reikšmes, kurios palaiko šią sistemą pusiausvyros būsenoje su $tr(J) = b - 1 < 0 \Rightarrow b < 1$ $det(J) = b > 0 \Rightarrow b > 0$. Todėl $0 < b < 1$.

Nestabilumas su difuzija

Pridėjus difuziją matome pokyčius, kurie įtakoja stabilumą. Siekiant juos ištirti, pridedame nedidelį trukgdį, kuris įtakos stabilumą ir tuomet ieškome reikšmių, kurios šį mažą trukdį, laikui bėgant, padidins.

Tarkime $u(x,t) = u_0 + \tilde{u}$ ir $v(x,t) = v_0 + \tilde{v}$, su $\tilde{u}$ ir $\tilde{v}$ norimai mažais. Linealizuojam sistemą:

$$\frac{\partial \tilde{u}}{\partial t} = b\tilde{u} - b^2\tilde{v} + D_u \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial x^2}, \tag{2.43}$$

$$\frac{\partial \tilde{v}}{\partial t} = \frac{2\tilde{u}}{b} - \tilde{v} + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}. \tag{2.44}$$

Sistema sprendžiama kintamųjų atskyrimo metodu, taigi gauname sprendimą tokia forma:

$$\begin{pmatrix} \tilde{u} \\ \tilde{u} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A(t)e^{iqx} \\ B(t)e^{iqx} \end{pmatrix}, \tag{2.45}$$

čia q yra Furje modas. Tuomet sistema perrašome matriciniu pavidalu:

$$\frac{\partial}{\partial t}\begin{pmatrix} \tilde{u} \\ \tilde{u} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} b - q^2 D_u & -b^2 \\ \frac{2}{b} & -1 - q^2 D_v \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{u} \\ \tilde{u} \end{pmatrix}, \tag{2.46}$$

Turime rasti tokias matricos (2.46) tikrines reikšmes $\lambda_{1,2}$, kad bent vienos tikrinės reikšmės realioji dalis būtų teigiama. Taigi būtina, kad:

$$det(J) = H(q^2) = (b - D_u q^2)(-1 - D_v q^2) + 2b < 0 \tag{2.47}$$

Pažimėkime, kad kvadratinės funkcijos nuo q^2 determinantas, kuris priklauso nuo b reikšmių, turės vieną, dvi arba nei vienos šaknies. Iš to seka, kad paterną gausime tik tada, kai sprendiniai bus realus. Turėsime dvi realias šaknis tada ir tik tada, kai:

$$-bD_v + D_u > 2\sqrt{(D_u D_v)b}. \tag{2.48}$$

2.4.1 Apibrėžimo sritis

Jeigu kraštinės sąlygos atitinka srytį $x \in [0, L]$, tai sprendiniai bus tokios formos:

$$\sum_k A_k e^{\lambda(q^2)t} \cos(qx)$$

čia

$$q = \frac{n\pi}{L}, n \in \{1, 2, ...\}.$$

Tuomet, norima biologinio desningumo modelio forma gausime tada, kai mažiausias leidžiamas L yra toks, kad:

$$q^2 = \frac{\pi^2}{L^2} > \frac{A + \sqrt{A^2 - B}}{2D_u D_v} = q_+^2,$$

čia $A = bD_v - D_u, B = 4bD_u D_v$ ir q_+^2 yra didesnis iš $H(q^2)$ sprendinių. Kitaip tariant, kritinis ilgis bus $L_c = \frac{\pi}{q_+}$.

3 skyrius

Skaitinis eksperimentas

3.1 Biologinio dėsningumo formavimo uždavinių skaitiniai sprendiniai ir vizualizavimas

Šiame skyriuje aptarsime sistemas, mechanizmus, kurie formuoja biologinius dėsningumus. Išspręsime Gierer-Meinhard sistemą (3.1), (3.2) MATLAB programoje (pav.- 3.1, 3.2) Naudosime Oilerio metodą. Modeliavimo parametrai:

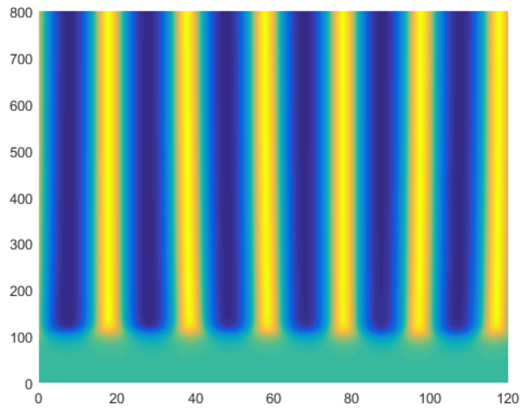
Du=1, Dv=30 - difuzijos konstantos;

bc=0.35 - trukdis;

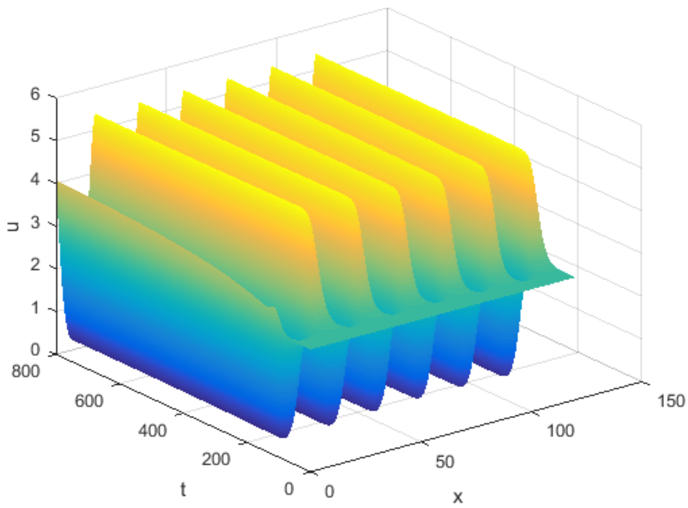
Nx=500 - kiekis taškų kuriuos diskretizuojame;

dx=x(2)-x(1);

dt=1 - laiko žingsnis



3.1 pav.: Kontūras



3.2 pav.: Paviršius

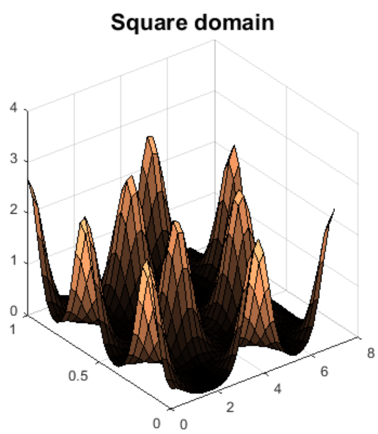
Vienmačiu atveju, galime stebėti silpna kontūro pokytį, iš esmes tik dryžių tankį, plotį ir panašiai, todėl išplėsime analizę iki dvimačių atvejų. Pamatysime, kad ant plonos srities su ribinėmis sąlygomis gauname dryžius, o ant kvadratinės - taškelius. Skaitiškai apskačiuosime tą patį Gierer-Meinhardt modelį:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \gamma(\frac{u^2}{v} - bu + a) + \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \tag{3.1}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \gamma(u^2 - v) + d\frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \tag{3.2}$$

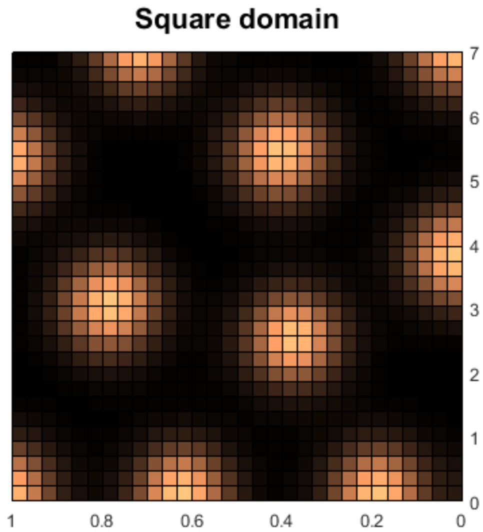
čia $d = \frac{D_v}{D_u}$.

Taigi, gavome tokį atvaizdį:



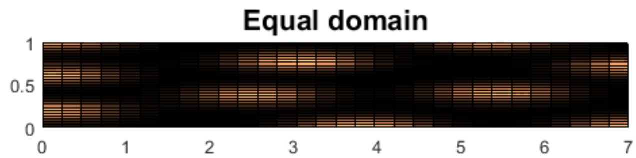
3.3 pav.: Paviršius2D

Su parametrais: γ=400, a=0.5, b=1.2, d=13. Keičiant parametrą b, galime stebėti kontūro pokyčius, t.y. keičiasi demių tankis ir dydis.
Šiuo atveju kailis atrodytų taip:



3.4 pav.: Taškeliai

Pakeite sritį, t.y. susiaurinus ją, iš taškelių gauname juosteles:



3.5 pav.: Juostelės

Pakeitus kitus dydžius, galime gauti vis kitokius spalvinimus:

3.6 pav.: Zebra

3.1.1 Rezultatų analizė ir išvados

Eksperimentuojant su reakcijos-difuzijos sistema, pastebėjau, kad nekeičiant jokių parametrų o tik paviršiaus dydį, gauname daug skirtingų raštų rezultatų. Todėl, galime daryti prielaidą, kad vienas iš kailio rašto susidarymo kriterijų yra paviršiaus dydis ir forma. Dėl šios priežasties, gyvūnas gali tūreti skirtingų raštų modėlių, priklausomai nuo kūno vietos.

Manau, kad dauguma jau esamų kailio raštų įmanoma sumodeliuoti reakcijos-difuzijos lygčių pagalba. Gierer-Meinhardt modelis yra tik vienas iš nedaugelio jau pasiūlytų ir sukurtų biologinio dėsningumo formavimo uždavinių. Vis didesnė yra daroma pažanga link biologinių procesų bei apskritai gamtos paslapčių ir unikalių procesų suvokimo.

4 skyrius

Summary

Reaction-diffusion equations as a framework for understanding biological pattern formation

Joana Medeišo

Patterns are ubiquitous in nature, and research in the past fifty years have greatly advanced our understanding of the mechanisms through which patterns can originate. The objective of this paper is to review the derivation of models for pattern formation, and the characterization of systems that will develop temporally stable spatial patterns. Special emphasis is made on Turing instabilities, which are the most commonly discussed mechanisms for pattern formation. We will see that the key is that this instability comes from the interaction of the reactive and diffusive terms that govern interacting chemical species that are diffusing within some spatial domain.

Consider the system of equations:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u, v), \tag{4.1}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + g(u, v). \tag{4.2}$$

where D_u ir D_v are diffusion constants, u and v represent the concentration of two chemical substances and are functions of position and time u(x,t), v(x,t), and $f(u, v)$ and $g(u, v)$ describe how u and v interact.

We introduce a couple of definitios:

Definition1 : Patterns are stable, time-independent, spatially heterogeneous solution of (4.1), (4.2).

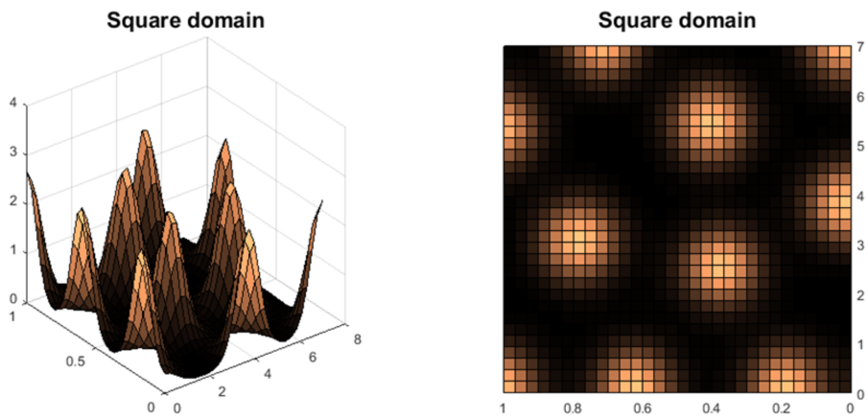
Definition2 : A diffusion-driven instability, or Turing instability, occurs when a steady state, stable in the absence of diffusion, becomes unstable when diffusion is present.

We consider the Gierer-Meinhardt model, which is a reaction diffusion system that describes an activator-inhibitor interaction and will show how to numerically simulate the 1D and 2D Gierer-Meinhardt system, and create a simplified version of the animations in the Turing Instabilities section.

Gierer-Meinhardt system:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{u^2}{v} - bu + D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \tag{4.3}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = u^2 - v + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \tag{4.4}$$



4.1 pav.: Example

Literatūra

[1] A.Ambrazevičius. *Matematinės fizikos lygtys.* Aldorija, 1996.

[2] A.Gierer and H.Meinhardt. A theory of biological pattern formation. *Kybernetik*, 12:30–39, 1972.

[3] D.K. Arrowsmith and C.M. Place. *Dynamical Systems.* Chapman Hall, 1992.

[4] B.Bertman. *Pride of lions.* J.M. Dent and Sons, 1978.

[5] Jean J Bolognia and Seth J Orlow. *Dermatology 2-Volume Set.* Mosby, 2003.

[6] Brokhaus and Efron. *Brockhaus and Efron Encyclopedic Dictionary.* Terra, 2001.

[7] Yayoi Teramoto Kimura. The modeling and analysis of reaction-diffusion equations. 2014.

[8] Lawrence Perko. *Differential Equations and Dynamical Systems.* Springer-Verlag, 3rd edition, 2000.

[9] A. G. Searle. *Comparative Genetics of Coat Colour in Mammals.* Logos Press Limited, 1968.

[10] A. M. Turing. The chemical basis of morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 237:37–72, 1952.

Iliustracijų sąrašas

2.1 Diagrama . . . 12
2.2 G-M schema . . . 18

3.1 Kontūras . . . 21
3.2 Paviršius . . . 22
3.3 Paviršius2D . . . 22
3.4 Taškeliai . . . 23
3.5 Juostelės . . . 23
3.6 Zebra . . . 23

4.1 Example . . . 26

5 skyrius

Priedai

5.0.1 Matlab kodai

Vienmatis Gierer-Meinhardt modelis (3.1, 3.2)

```
% Sis MATLAB'o kodas, parodys skaitini vienmacio Gierer-Meinhardt
% modelio pavidala
 clear all
close all
% Parametru reiksmes
bc = 0.35; %tukdis
Du = 1; Dv = 30; % Difuzijos konstantos
% Pradiniai duomenys:
w = 120;
Nx = 500; %Kiekis tasku, kurios norime diskretizuoti pasirinktoje aplinkoje
x = linspace(0,w, Nx);
dx = x(2) - x(1);

dt = 1;
t = 0:dt:800;
Nt = length(t); %  Laiko vienetas ir dydis

```

```
% Sukuriame pavirsiu
[X, T] = meshgrid(x, t);
U = 0*X;
V = 0*X;

x = x(:);
t = t(:);

%Pradines salygos pridejus trukdi
u = 1/bc*ones(length(x),1) + 0.01*rand(Nx, 1);
v = 1/bc^2*ones(length(x),1);

% Issaugojame pradines salygas
U(1,:) = u;
V(1,:) = v;

% Sudarome matrica
a = (1+2*Du*dt/dx^2); % Matricos istrizaines reiksmes
b = Du*dt/dx^2;
main = a*sparse(ones(Nx,1));
off = -b*sparse(ones(Nx-1,1));
Bu = diag(main) + diag(off,1) + diag(off,-1); %Still a sparse ...matrix
% Tenkina krastines salygas
Bu(1, end-1) = -b;
Bu(end, 2) = -b;

%Analogiskai apibrieziame v
a = (1+2*Dv*dt/dx^2); b = Dv*dt/dx^2;
main = a*sparse(ones(Nx,1));
off = -b*sparse(ones(Nx-1,1));
Bv = diag(main) + diag(off,1) + diag(off,-1);
Bv(1, end-1) = -b;
```

```
Bv(end, 2) = -b;

%Braizome

for j = 1:Nt
%f ir g yra G-M modelio reakciju reiksmes
f = u.^2./v-bc*u;
g = u.^2 - v;

% Sprendziame sistema
u = Bu\(u + dt*f);
v = Bv\(v + dt*g);

% Plot
plot(x,u,'y.-', 'linewidth',1);
hold on;
plot(x,v,'c.-', 'linewidth',1);
hold off;
axis([-1 120 -.01 15.01])

title(['t = ', num2str(j*dt)],'fontsize',24)
% drawnow;

% Pavirsius
U(j,:) = u;
V(j,:) = v;
end

%braizome pavirsiu
figure(2);
s = surf(x, t, U)
set(s, 'EdgeColor', 'none', 'FaceColor', 'interp');

```

```
xlabel('x')
ylabel('t')
zlabel('u')

%braizome kontura
figure(3);
p = pcolor(x, t, U);
set(p, 'EdgeColor', 'none', 'FaceColor', 'interp');
```

Dvimatis Gierer-Meinhardt modelis

```
% Dvimatis Gierer-Meinhard skaitinis modelis
function []=RDGM%(N,a,b,d,gamma)
N = 30;
h = 1/N; % x ir y zingsnio dydis
x = 7*h*(0:N); % x kordinates
y = h*(0:N); % y kordinates
[xx,yy] = meshgrid(x,y); % 2D x ir y kordinates
dt = .01*h^2; % laiko tarpas - dazniausiai mazas
% parametru reiksmes
a = 0.05;
b = 1.6;
d = 20;
gamma = 600;
% Pradines salygos, kai t=0:
us = (1+a)./b; % u ramybes taskas
vs = us^2; % v ramybes taskas
u = (1+a)./b*ones(size(xx)); % u ramybes taskas
v = (u.^2); % v ramybes taskas
u = u + .1*randn(size(xx)); % pridedame maza trukdi
v = v + .1*randn(size(xx)); % pridedame maza trukdi
% Laiko zingsniai:
t = 0;
tmax = 10;
```

```
nsteps = round(tmax/dt); % zingsniu kiekis
for n = 1:nsteps
t = t+dt;
uE = u(:,[2:N+1 N]);
uW = u(:,[2 1:N]);
uN = u([2 1:N],:);
uS = u([2:N+1 N],:);
vE = v(:,[2:N+1 N]);
vW = v(:,[2 1:N]);
vN = v([2 1:N],:);
vS = v([2:N+1 N],:);
% galutine diferencialine formule
u2v2=u.^2./v.^2;
u = u + gamma*dt*(a-b.*u+u2v2) + dt*(uE+uW+uN+uS-4*u)/h^2;
v = v + gamma*dt*(u.^2-v.^2) + d*dt*(vE+vW+vN+vS-4*v)/h^2;
end
% plot:
figure(1)
% colormap('gray')
colormap('copper')
surf(x,y,u)
title(['Square domain'],'fontsize',16)
zlim([0 4])
axis square
 figure(2)
% colormap('gray')
colormap('copper')
surf(x,y,u)
title(['Equal domain'],'fontsize',16)
zlim([0 4])
axis equal
```