

Модели нелинейного мира

www.biophys.msu.ru

Лекция 10

Галина Юрьевна Ризниченко

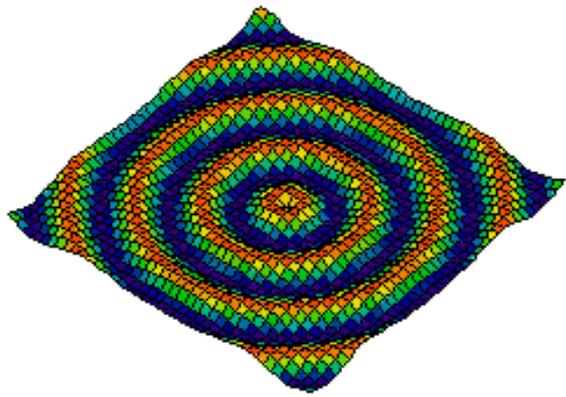
Каф. биофизики Биологического ф-та Московского
государственного университета им.
М.В.Ломоносова, к.119

тел: +7(095)9390289; факс: (095)9391115;

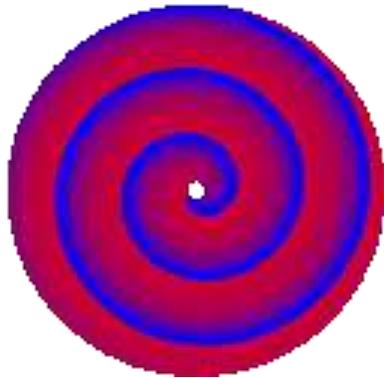
E-mail: riznich@biophys.msu.ru



mathbio.ru



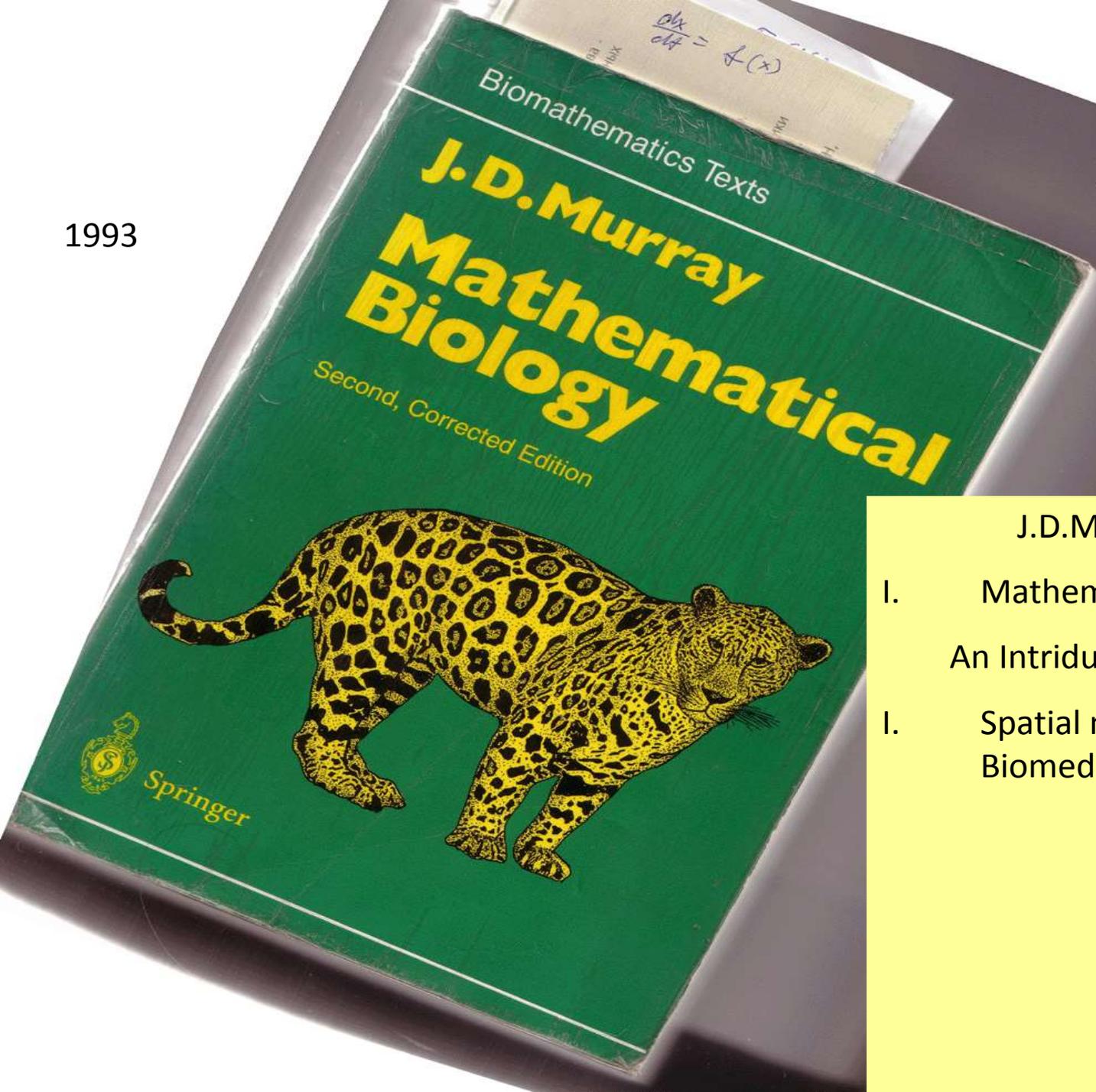
Распределенные СИСТЕМЫ



Самоорганизация в пространстве:

- Нарушения симметрии при развитии эмбриона из яйцеклетки.
- Дифференцировка клеток и тканей.
- Возникновение органов. Раскраска шкур ЖИВОТНЫХ

1993



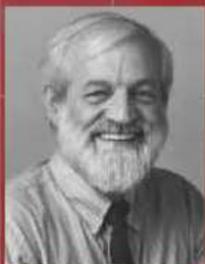
J.D.Murray. Springer

I. Mathematical biology.

An Intraduction. 2003

I. Spatial models and
Biomedical Applications. 2004

Перевод: Д.Мюррей 1. Введение, 2. Пространственные модели и биомедицинские приложения



Джеймс Д. Мюррей – профессор университетов Вашингтона и Оксфорда, член Королевского научного общества Великобритании и иностранный член Французской Академии наук, имеет почетные звания многих университетов мира. Автор более 200 научных статей и нескольких книг, основатель и директор Центра математической биологии университета в Оксфорде.

Джеймс Мюррей
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ



БИОФИЗИКА
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Джеймс Мюррей
**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ
БИОЛОГИЯ**



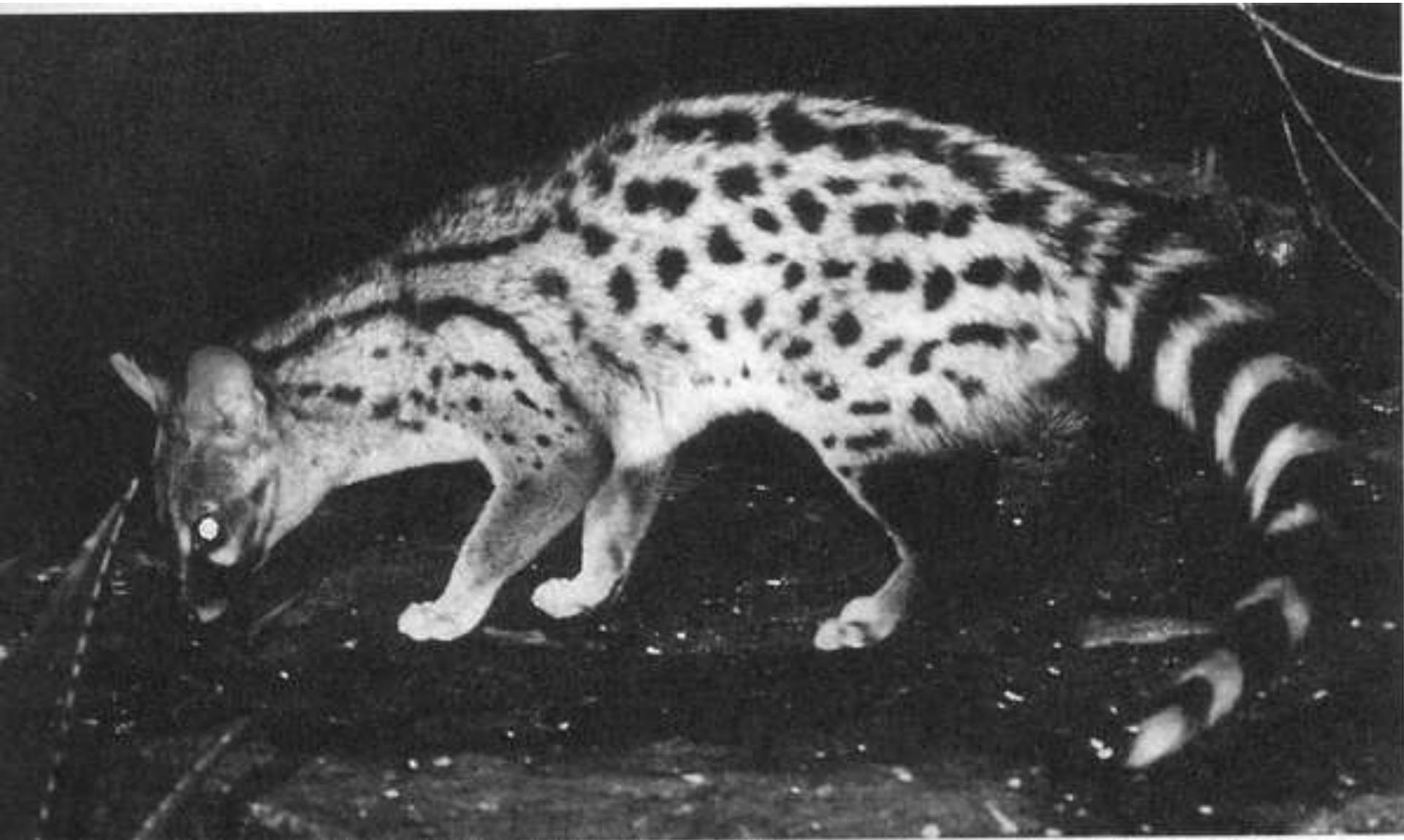
ТОМ 1: ВВЕДЕНИЕ



R&C
Dynamics

R&C
Dynamics



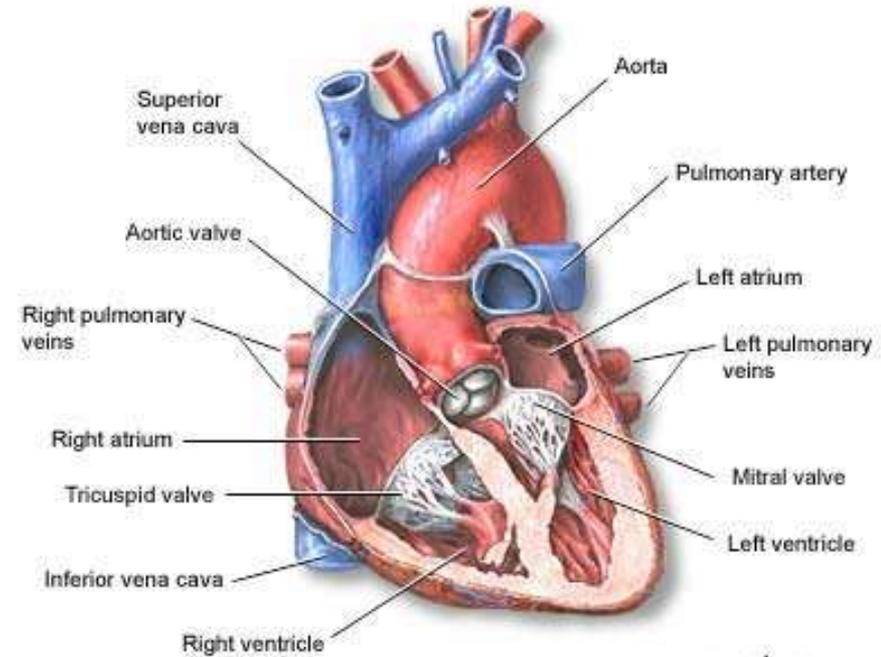
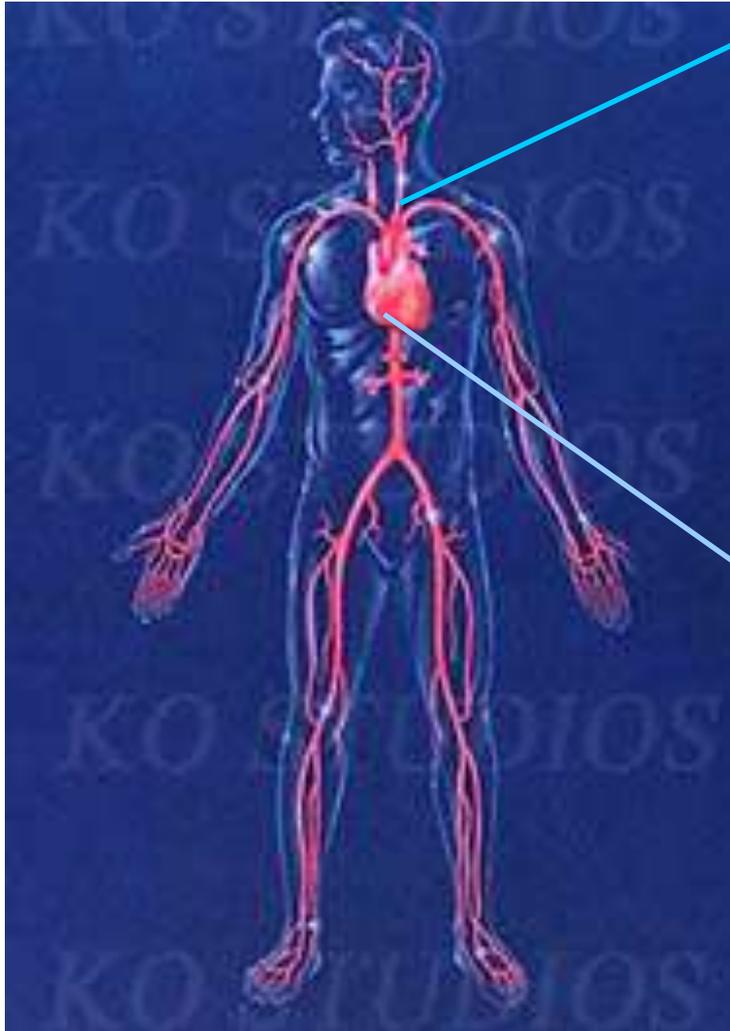




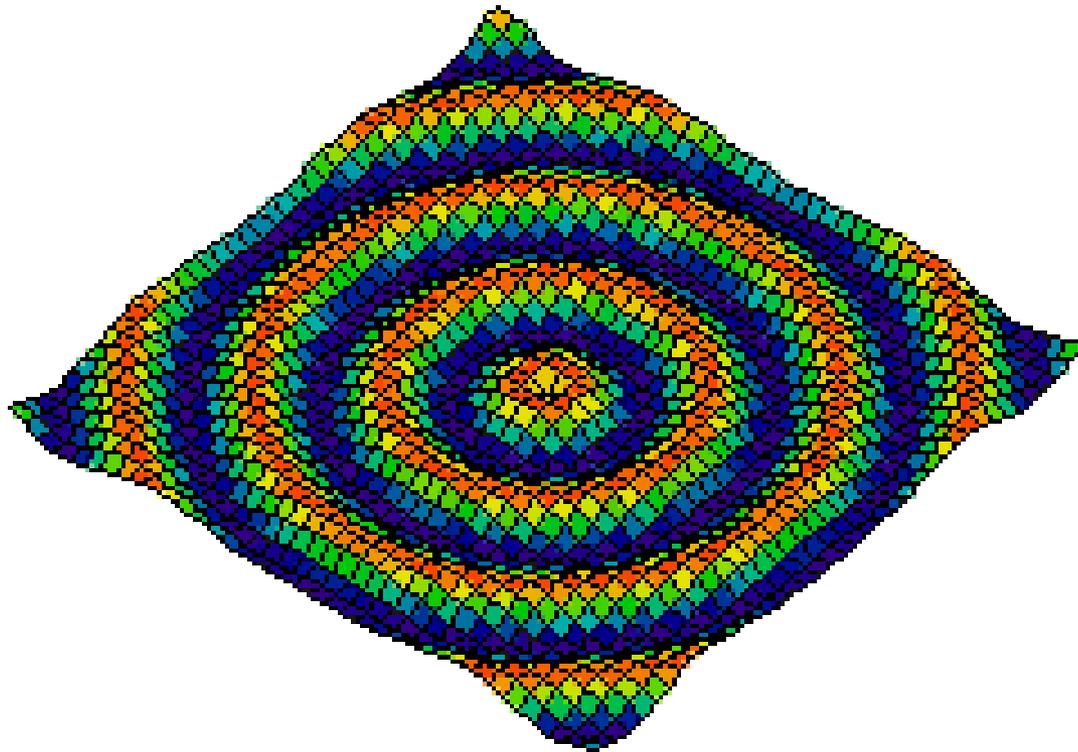
Распространение волн возбуждения

- Распространение нервного импульса
- Возбудимая ткань сердца
- Сокращение стенок сосудов (артерий)
- Сокращение стенок отделов желудочно-кишечного тракта
- Волны в мозгу

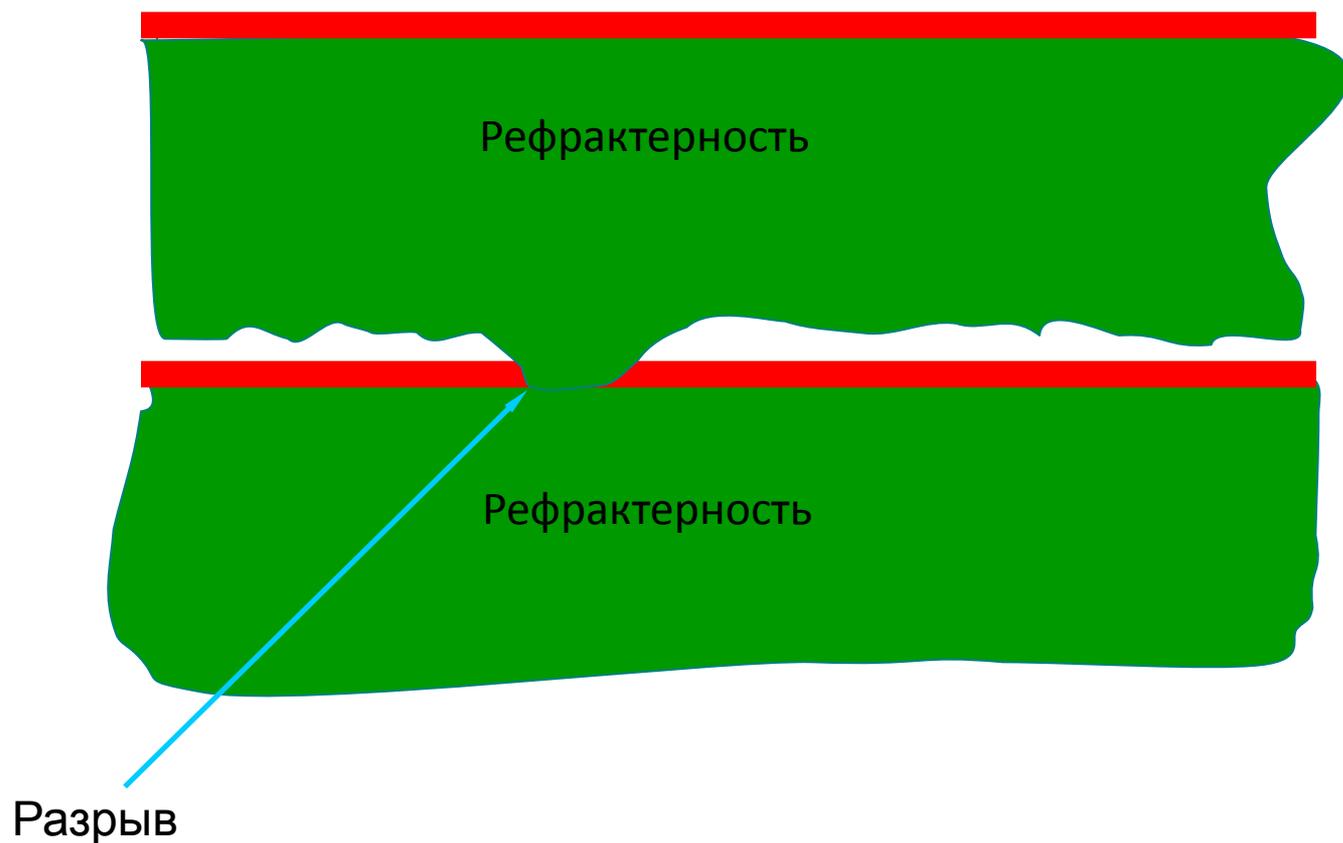
Строение сердца



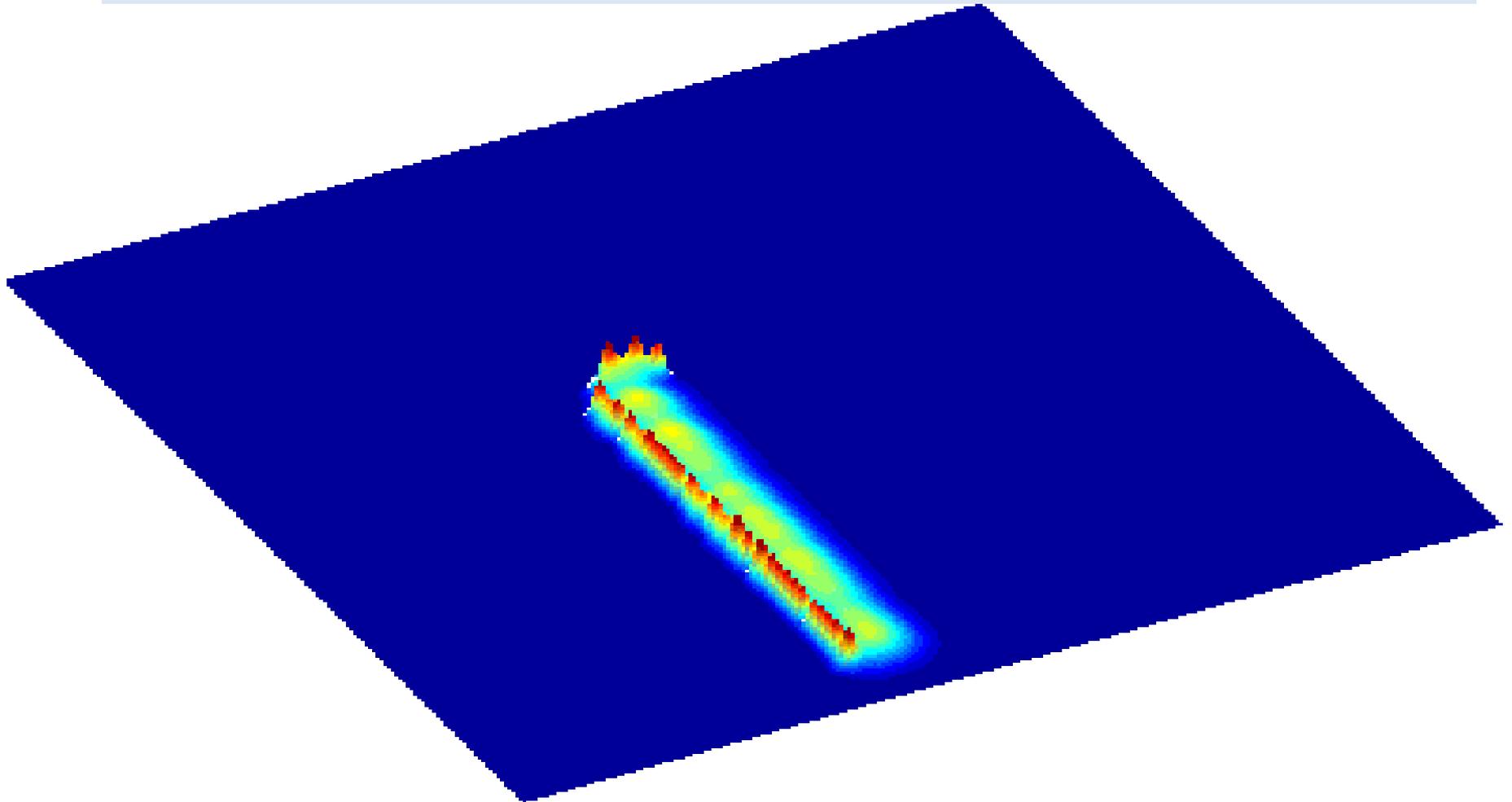
Волна возбуждения. В середине –
ведущий центр



Разрыв волны возбуждения

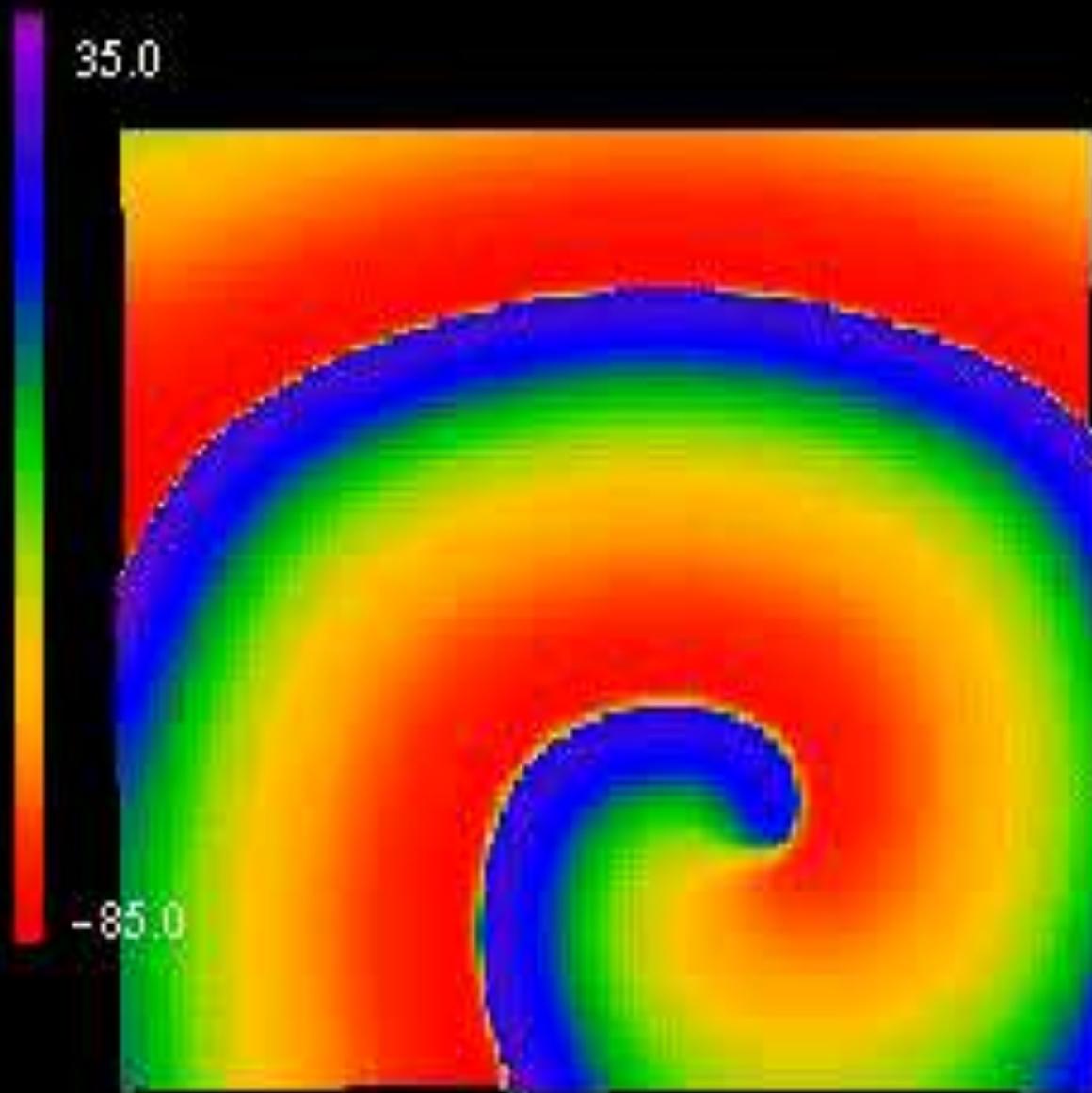


Разрыв фронта и возникновение спиральной волны

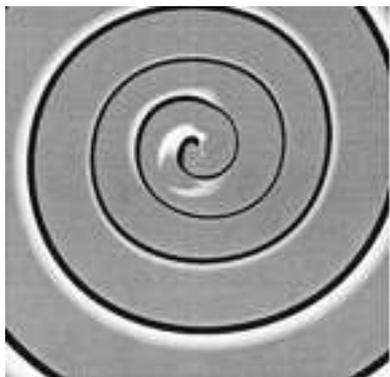


Спиральная волна

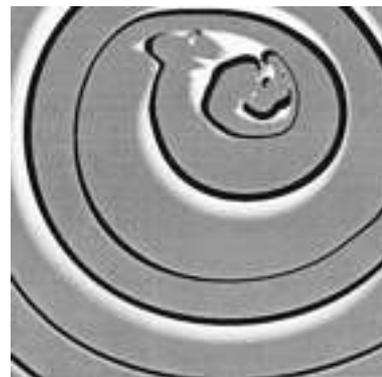
4037 milliseconds, frame 37



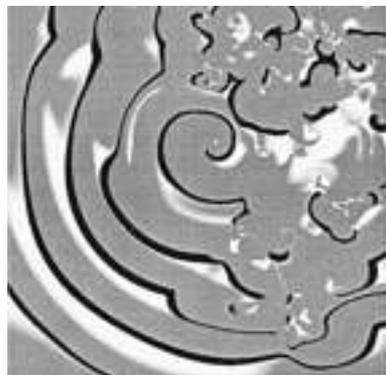
Рождение множества волн (т.е. пространственно-временного хаоса) – фибрилляция



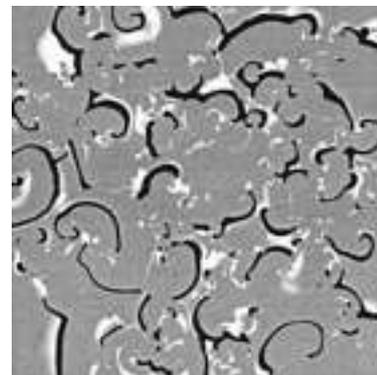
а. Исходная спиральная волна



б. Начало распада (в центре)



в. Увеличение области хаотического поведения



г. Конечная стадия распада спиральных волн

Процессы самоорганизации

- описываются системами нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных вида:

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = F_i(x_1, x_2, \dots, x_n) + \frac{\partial}{\partial r} \left(\sum_{j=1}^n D_{ij} \frac{\partial x_j}{\partial r} \right),$$

- $i = 1, 2, \dots, n$ Здесь D_i и D_{ij} ($i \neq j$) - коэффициенты диффузии и взаимной диффузии, F_i - нелинейные функции, описывающие взаимодействие компонентов.

Активные среды

- а) существует распределенный источник энергии или веществ, богатых энергией;
- б) каждый элементарный объем среды находится в состоянии, далеком от термодинамического равновесия, т.е. является открытой термодинамической системой, в которой диссипирует (рассеивается в тепло) часть энергии, поступающей из распределенного источника;
- в) связь между соседними элементарными объемами осуществляется за счет процессов переноса.

Типы пространственно-временного поведения в активных средах (1)

- Распространяющиеся возмущения в виде бегущего импульса.
- Генерация волн автономными источниками импульсной активности.
- В качестве источников волн могут выступать либо неоднородности среды, вызванные отклонением значений параметров системы из-за механических либо других повреждений, либо локальные кратковременные флуктуации переменных (источники типа "ведущий центр").

Стоячие волны.

Типы пространственно-временного поведения в активных средах (2)

- Синхронные автоколебания во всем пространстве. Синхронизация происходит с частотой того элемента пространства, который обладает наименьшим периодом колебаний.
- Квазистохастические волны, которые могут быть связаны с динамическим хаосом в локальной системе, но могут и возникать в распределенной системе с устойчивыми локальными элементами.
- Стационарные неоднородные распределения переменных в пространстве – диссипативные структуры.

Классические работы

- А.Н. Колмогоров, И.Г. Петровский, Н.С. Пискунов “Исследование уравнения диффузии, соединенной с возрастанием вещества, и его применение к одной биологической проблеме” (Бюллетень МГУ, Серия А, Математика и механика, 1937, т.1; Вопросы кибернетики, вып.12, М.,1975, стр.3-30)
 - Аллан Тьюринг. Химические основы морфогенеза. 1952
- A.Turing. The chemical basis of morphogenesis. Phyl. Trans. Roy. Soc. (London) v.237, p. 37-72

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = F_i (x_1, x_2, \dots, x_n) + \frac{\partial}{\partial r} \left(\sum_{j=1}^n D_{ij} \frac{\partial x_j}{\partial r} \right),$$

Уравнение диффузии. Закон Фика

диффузионный поток какого-либо компонента, т.е. масса диффундирующего компонента, проходящая в единицу времени через единицу площади, перпендикулярной к направлению диффузии, пропорционален градиенту концентрации этого компонента, взятому с обратным знаком (закон Фика):

$$I = -D \frac{\partial C}{\partial r}.$$



Фик Адольф Юджин (Fick Adolf Eugen, 1829-1901) – немецкий физик и физиолог, сформулировал закон диффузии, изобретатель контактных линз.

Этапы решения краевой задачи для уравнения диффузии

$$C_t = DC_{rr} + f(r, t)$$

$$C(r, 0) = \phi(r)$$

$$C(0, t) = \mu_1(t); \quad C(l, t) = \mu_2(t)$$

1. Решение однородного уравнения с нулевыми граничными условиями $C(0, t) = 0; C(l, t) = 0$. и заданным начальным условием $C(r, 0) = \phi(r)$.
2. Решение неоднородного уравнения с нулевыми граничными условиями
3. Решение неоднородного уравнения с заданными граничными условиями



Андрей
Николаевич
Тихонов
1906-1993



Александр
Андреевич
Самарский
1919-2008

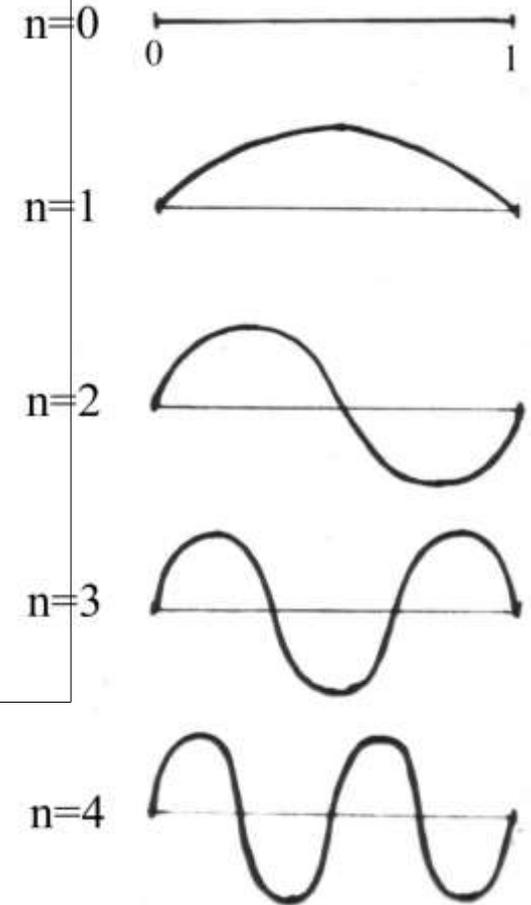
Уравнения
Математической
физики

Линейное уравнение диффузии с нулевыми граничными условиями

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial r^2}$$

$$C(r, t) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n e^{-\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2 D t} \sin \frac{\pi n}{l} r$$

$$C(r, t) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n e^{p_n t} e^{i k_n r}$$



Собственные функции

**Устойчивость гомогенного
(однородного по
пространству)**

**стационарного (постоянного
во времени) состояния**

Устойчивость гомогенного стационарного состояния для одного уравнения в одномерном реакторе

(трубке длины l)

$$\frac{\partial C}{\partial t} = f(C) + D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2}.$$

Крайевые условия –
непроницаемость границ

$$\frac{\partial C}{\partial r}(t, 0) = \frac{\partial C}{\partial r}(t, l) = 0.$$

Гомогенное стационарное состояние:

$$f(C_0) = 0$$

Система усиливает вклады низших гармоник (мод)

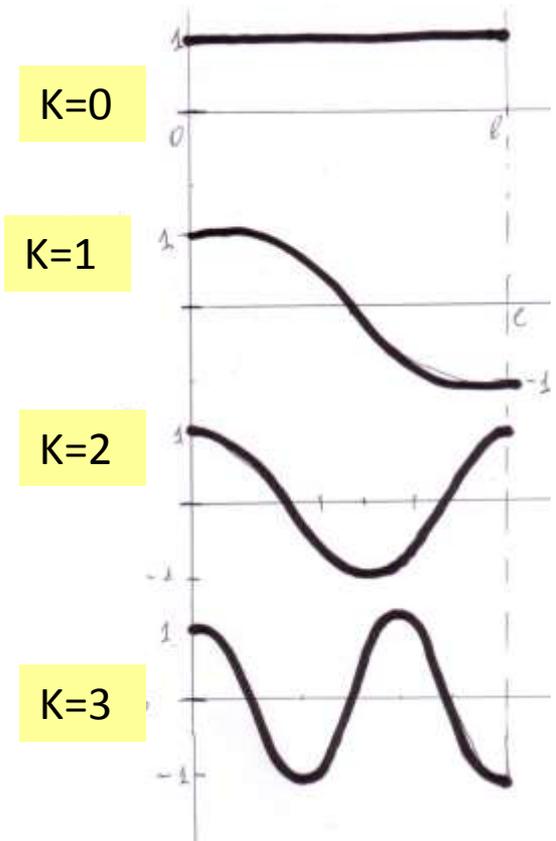
$$\frac{\partial C}{\partial t} = f(C) + D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2}.$$

$$k^* < \sqrt{\frac{f'(C_0)l^2}{D\pi^2}}$$

Номер наивысшей незатухающей гармоники тем больше, чем длиннее реактор и тем меньше, чем выше значение коэффициента диффузии.

Незатухающие гармоники, развиваясь, могут приводить систему к установлению пространственно неоднородных диссипативных структур или автоволновых режимов.

$$\delta(t, r) = \sum_{k=0}^{\infty} a_k(t) \cos \frac{k\pi r}{l}$$



Два уравнения реакция-диффузия

Создатель «машины Тьюринга» -
абстрактное вычислительное устройство
(1936)

Разгадал немецкий код Enigma

Член команды, создавшей первый
электронный компьютер в Манчестере
вскоре после 2-й мировой войны

Тест Тьюринга

Могут установиться структуры, когда одно вещество –
близкодействующий активатор,
а другое – дальнедействующий ингибитор.



Алан Тьюринг
1912-1954

$$\frac{\partial x}{\partial t} = P(x, y, r) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}$$

$$\frac{\partial y}{\partial t} = Q(x, y, r) + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}$$

1952

Пространственно-временные режимы

Turing A.M. The chemical basis of morphogenesis.
Phil.Trans.R.Soc. London B, 1952



Илья Пригожин
1917-2003

$$\frac{\partial x}{\partial t} = P(x, y, r) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}$$

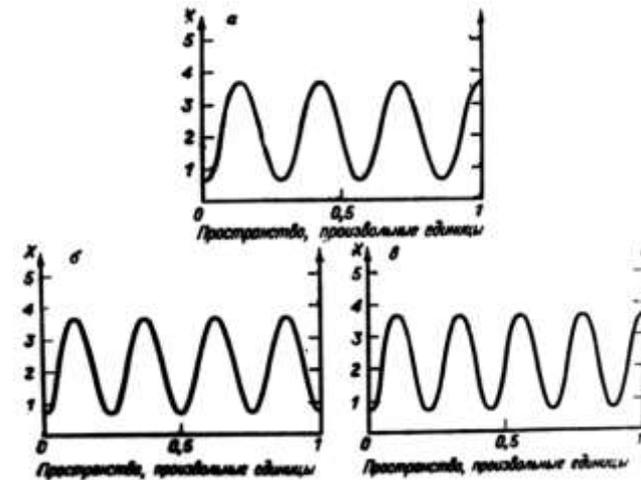
$$\frac{\partial y}{\partial t} = Q(x, y, r) + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}$$

$$\frac{\partial X}{\partial t} = A + X^2 Y - (B+1)X + D_x \frac{\partial^2 X}{\partial r^2}$$

$$\frac{\partial Y}{\partial t} = BX - X^2 Y + D_y \frac{\partial^2 Y}{\partial r^2}$$



Алан Тьюринг
1912-1954



Prigogine I, Lefever R. Symmetry breaking instabilities in dissipative systems,
J.Chem. Phys. 48, 1665-1700, 1968

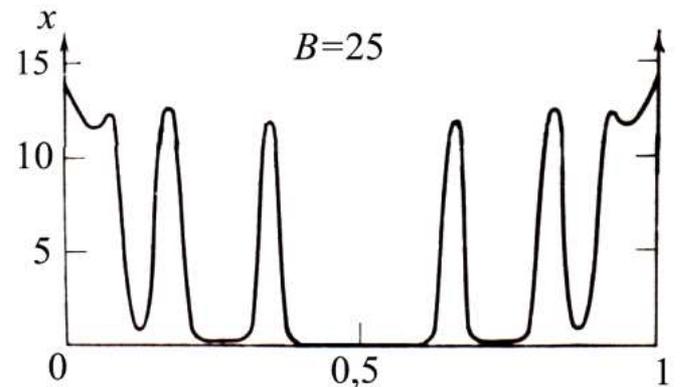
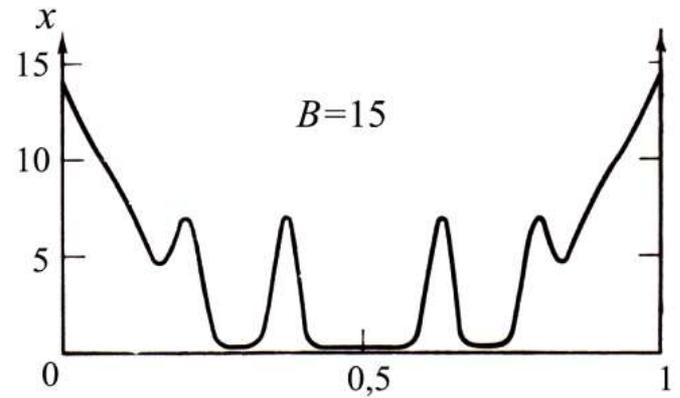
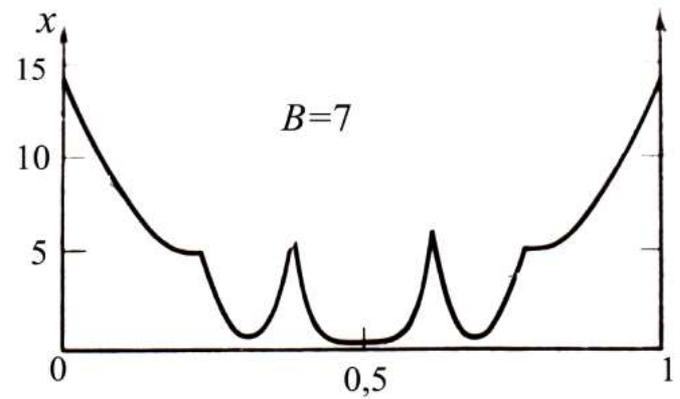
Вещество B равномерно распределено по объему, а концентрация вещества A поддерживается постоянной на границе,

$$\frac{\partial X}{\partial t} = A + X^2 Y - (B + 1)X + D_x \frac{\partial^2 X}{\partial r^2},$$

$$\frac{\partial Y}{\partial t} = BX - X^2 Y + D_y \frac{\partial^2 Y}{\partial r^2},$$

$$\frac{\partial A}{\partial t} = -A + D_A \frac{\partial^2 A}{\partial r^2}, \quad (0 \leq r \leq l)$$

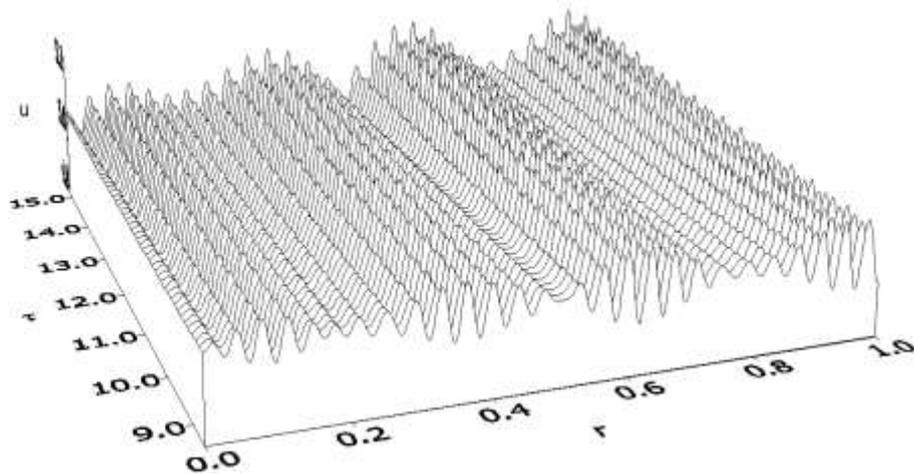
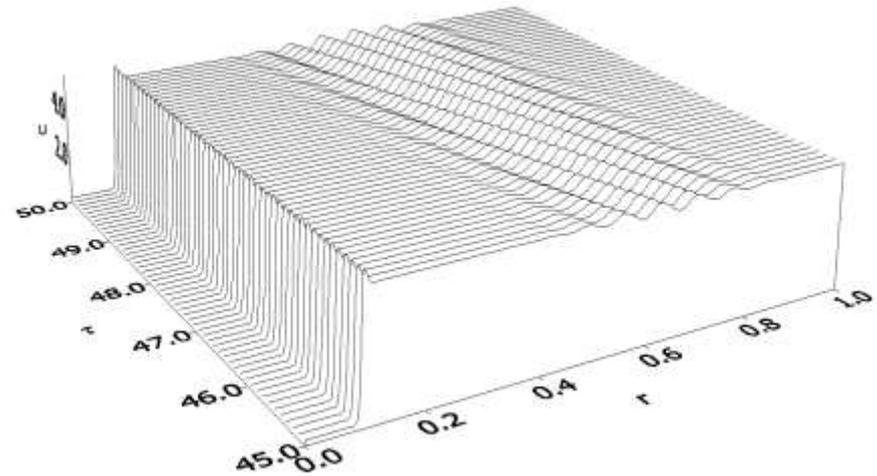
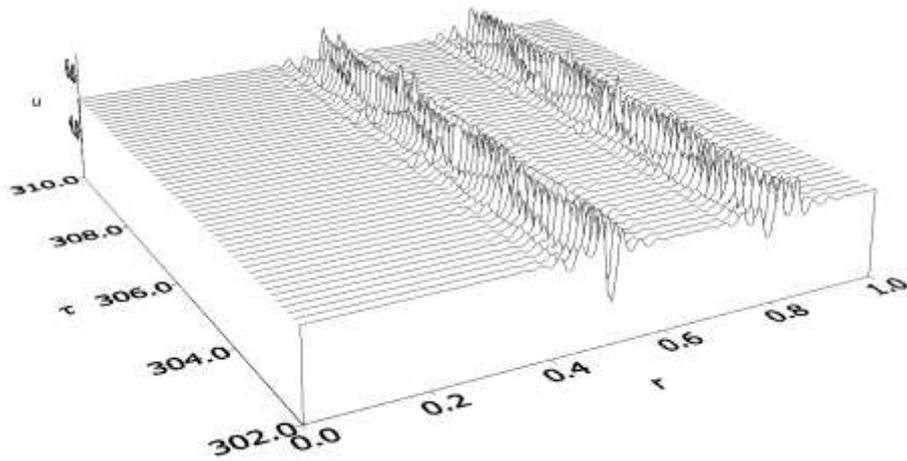
$$A(0) = A(l) = \bar{A}$$



Параметры системы: $DA = 0.026$, $Dx = 1.052 \cdot 10^{-3}$, $Dy = 5.26 \cdot 10^{-3}$, $l = 1$, (а) – $B = 7$; (б) – $B = 12$; (в) – $B = 25$

Пространственно-распределенный брюсселятор с заряженными компонентами.

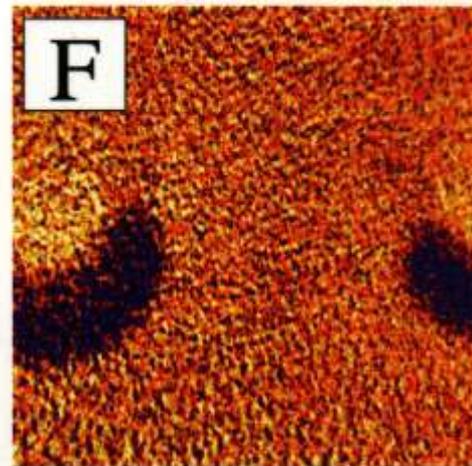
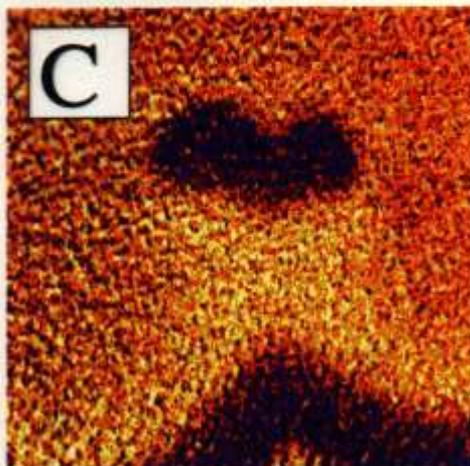
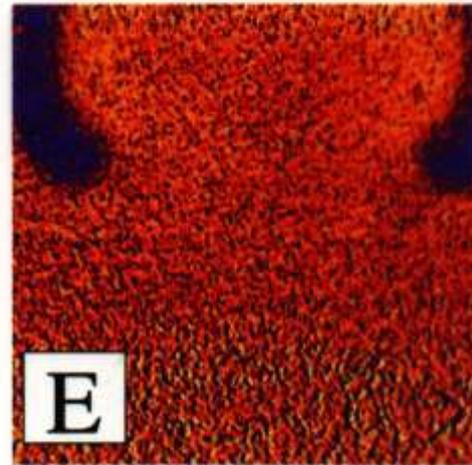
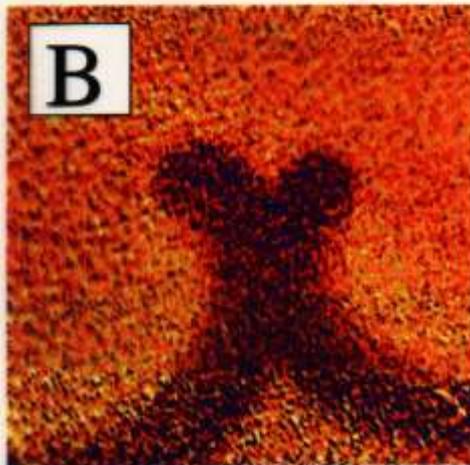
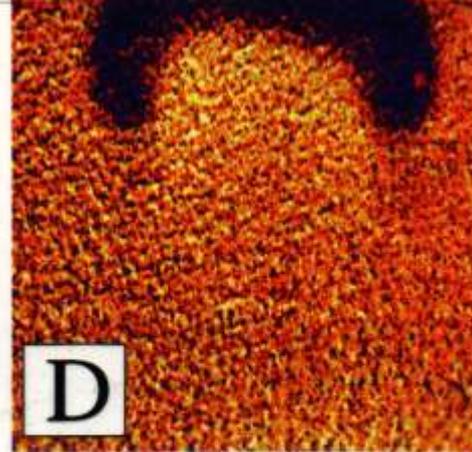
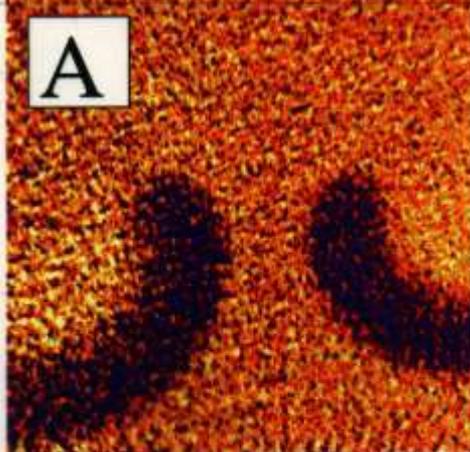
А.И.Лобанов, Т.Ю.Плюснина, Т.К.Старожилова, Г.Ю.Ризниченко, А.Б.Рубин. Влияние электрического поля на пространственно-временные структуры в системе «Реакция-диффузия». Биофизика 2000



$$\frac{\partial c_1}{\partial \tau} = D_1 \frac{\partial^2 c_1}{\partial r^2} + B_1 \frac{\partial c_1}{\partial r} \frac{\partial \psi}{\partial r} - B_1 \chi c_1 (c_1 - z \gamma c_2) + f(c_1, c_2)$$

$$\frac{\partial c_2}{\partial \tau} = D_2 \frac{\partial^2 c_2}{\partial r^2} - B_2 \frac{\partial c_2}{\partial r} \frac{\partial \psi}{\partial r} + B_2 \chi c_2 (c_1 - z \gamma c_2) + g(c_1, c_2)$$

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial r^2} = -\chi (c_1 - z \gamma c_2)$$



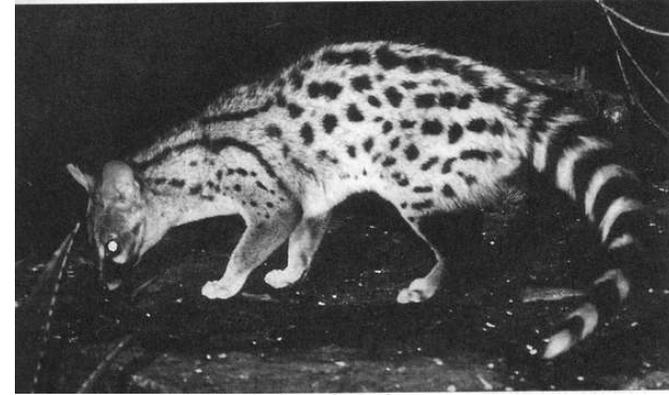
Структуры в
гомогенате дрожжей
Распределенная
система гликолиз.

A-F -
последовательные
моменты времени

$$\frac{\partial x}{\partial t} = 1 - xy + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2},$$

$$\frac{\partial y}{\partial t} = \alpha y \left(x - \frac{1+r}{1+ry} \right) + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2},$$

Раскраска шкур животных



- наблюдаемая раскраска шкуры животного, например, зебры или леопарда, определяется лежащими в основе распределениями химических веществ, которые закладываются на стадии эмбриогенеза в течение первых недель развития зародыша.
- При этом генетически детерминированные клетки – меланобласты – мигрируют к поверхности эмбриона и превращаются в специализированные пигментные клетки – меланоциты, которые располагаются в базальных слоях эпидермиса.
- Раскраска волосяного покрова определяется меланоцитами, приносящими в волосяные фолликулы меланин, который затем поступает в волосы и определяет их цвет.
- Независимо от биохимических и клеточных деталей процесса, для моделирования важно, что характерный размер цветовых неоднородностей значительно больше размера одной клетки.
- Например, известно, что размер паттерна эмбриона, соответствующего будущему пятну на шкуре леопарда, составляет около 0.5 мм в диаметре, что составляет около 100 клеток.

Модели, описывающие раскраску шкур

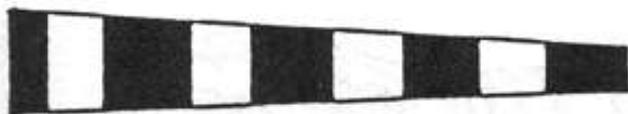
$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u, v) + D_u \frac{\partial^2 u}{\partial r^2}, \quad h(u, v) = \frac{\rho uv}{1 + u + Ku^2}$$
$$\frac{\partial v}{\partial t} = g(u, v) + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial r^2}$$

$$f(u, v) = a - u - h(u, v),$$

$$g(u, v) = \alpha (d - v) - h(u, v)$$

Здесь u, v – безразмерные концентрации «морфогенов», a, b, α, ρ, K – положительные параметры.

Модели раскраски шкур



(a)



(b)



(c)



(d)



(e)



(f)



(g)



Рисунок зависит от формы и размеров



Леопардиха с детьми



a – формирование полос в основании ноги зебры; *б*
– результаты моделирования (Murray, 1993)

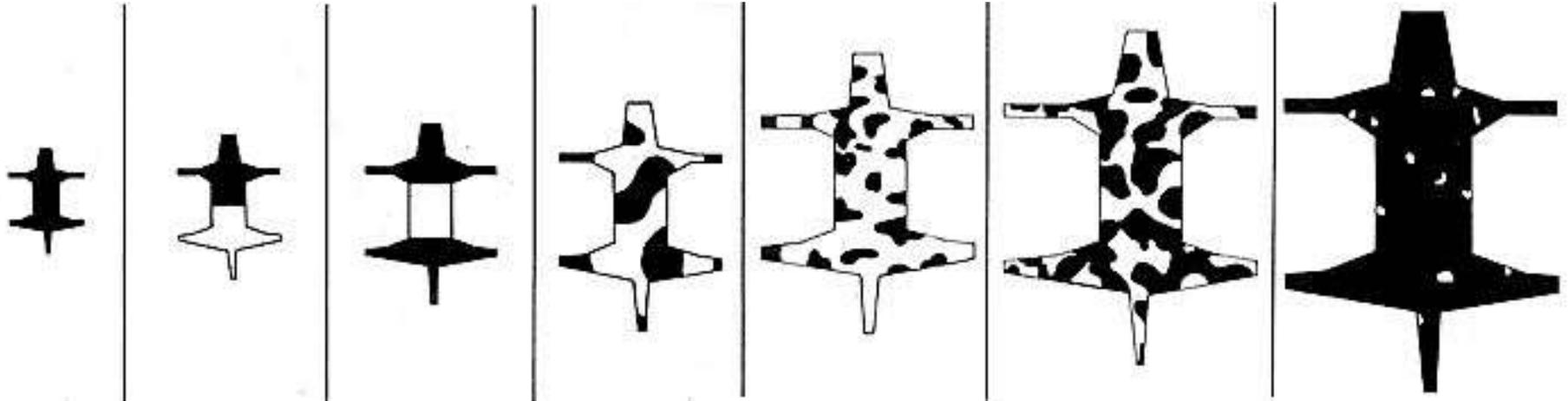


a



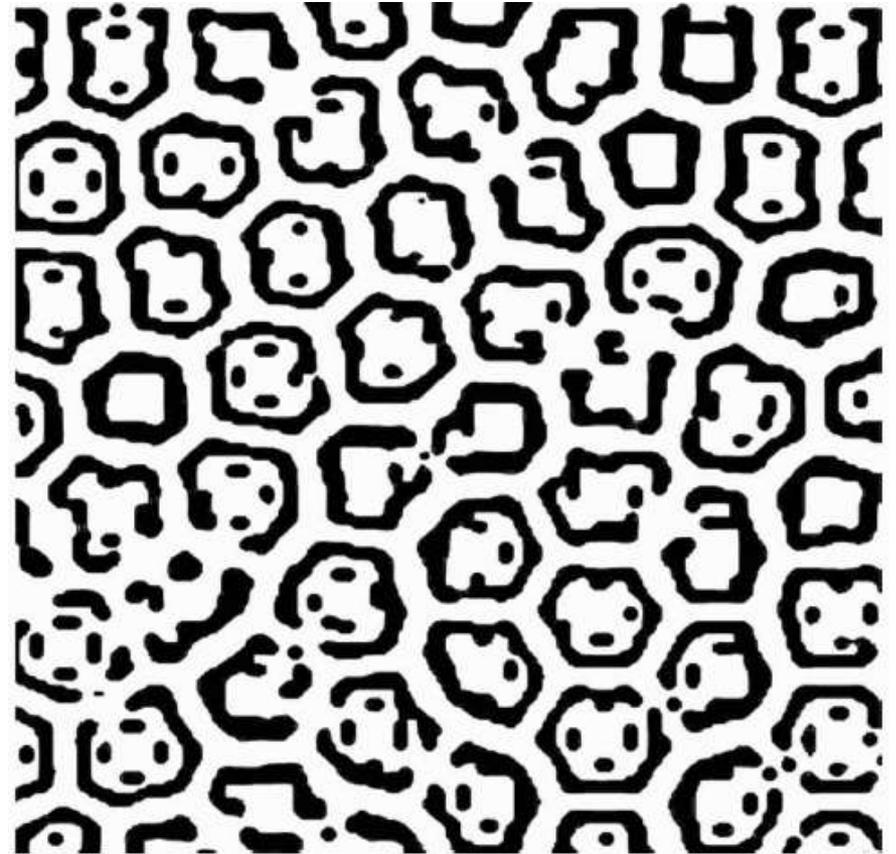
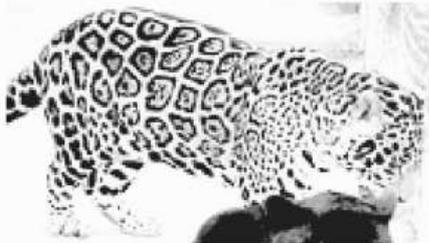
б

Влияние размеров на моделируемые структуры раскраски для обобщенной формы животного



Увеличение размеров при фиксированных остальных параметрах дает поразительное разнообразие структур. Реакционно-диффузионная модель согласуется с теми наблюдениями, что маленькие животные, такие как мыши, имеют равномерно окрашенные шкуры, животные промежуточных размеров - узорчатые шкуры, а окраска крупных животных, таких как слоны, снова однородна

Структуры Тьюринга



Liu, R. T., Liaw, S. S., and Maini, P. K., Two-stage Turing model for generating pigment patterns on the leopard and the jaguar, *Physical Review E* **74**, 011914 (2006).

Зебры





Дриш Ханс (Driesch Hans Adolf Eduard, 1867-1941) - немецкий биолог, эмбриолог, философ.

Модели морфогенеза



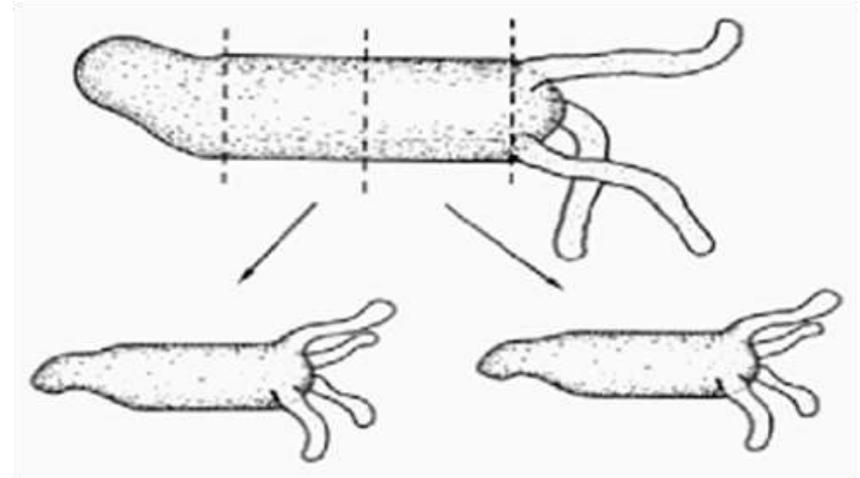
Гурвич Александр Гаврилович (1874-1954) – русский советский биолог, автор трудов по цитологии, эмбриологии, биофизике, теоретической биологии. Впервые ввёл в эмбриологию понятие морфогенетического (биологического) поля

установил существование «эмбриональных регуляций». Он показал, что после экспериментального нарушения структуры зародыша в результате микрохирургического изъятия, добавления или перемещения его материала организм воссоздает свою структуру

Морфогенез - каскад морфогенетических актов
Единое морфогенетическое поле зародыша подразделяется на множество морфогенетических полей.

Каждый из морфогенетических актов включает «пространственную разметку» области, т.е. генерацию пространственной информации, которая затем фиксируется в соответствующем акте дифференцировки клеток.

Модель Гидры Гирера и Майнхарда



Гидра (*Hydra*) – простой хорошо изученный практически одномерный организм

Уже ранние опыты Трамбле (18 век) показали, что при регенерации сохраняется полярность фрагмента. Если разрезать тело гидры поперек на несколько цилиндрических фрагментов, то на каждом из них ближе к бывшему оральному концу регенерируют гипостом и щупальца («голова» - оральный конец тела), а ближе к бывшему аборальному полюсу — подошва («нога»).

При этом у тех фрагментов, которые располагались ближе к «голове», быстрее регенерирует «голова», а у располагавшихся ближе к «ноге» — «нога».

Gierer A. and Meinhardt H. A theory of biological pattern formation. *Kybernetik* **12**(1): 30-39, 1972

Meinhardt H. Models of biological pattern formation. London, Academic press, 1982

Meinhardt H. The algorithmic beauty of sea shells. Berlin, Springer-Verlag, 1995

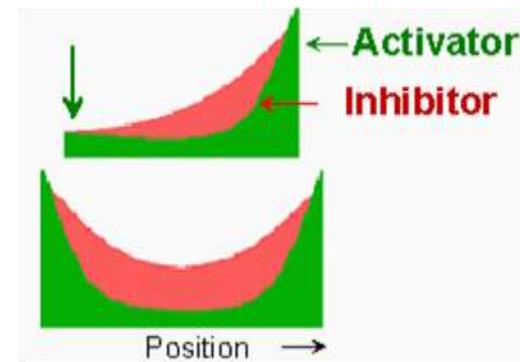
$$\frac{\partial A}{\partial t} = F(A, B) + D_A \frac{\partial^2 A}{\partial r^2}$$
$$\frac{\partial B}{\partial t} = G(A, B) + D_B \frac{\partial^2 B}{\partial r^2}$$

$$F(A, B) = k_1 - k_2 A + \frac{k_3 A^2}{B},$$

$$G(A, B) = k_4 A^2 - k_5 B.$$

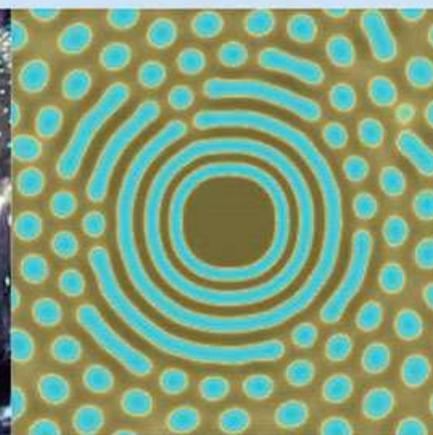
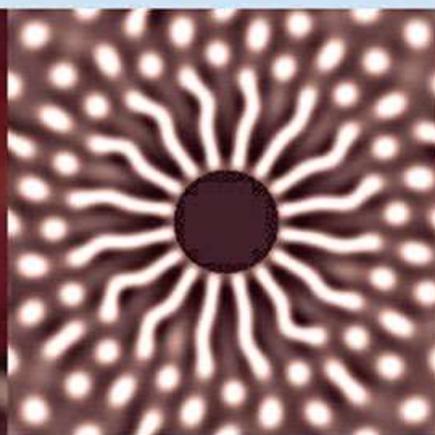
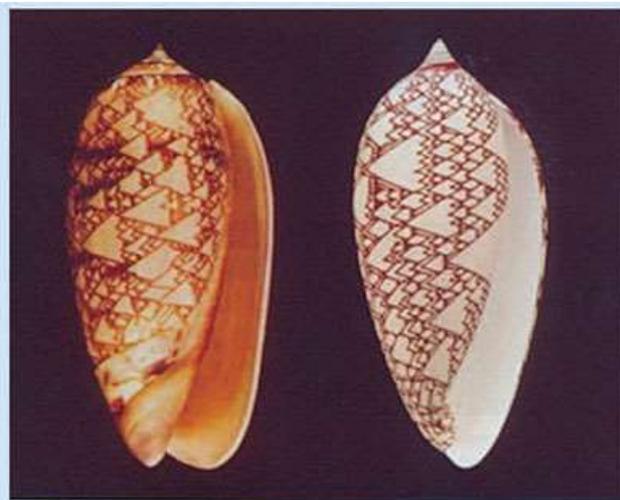
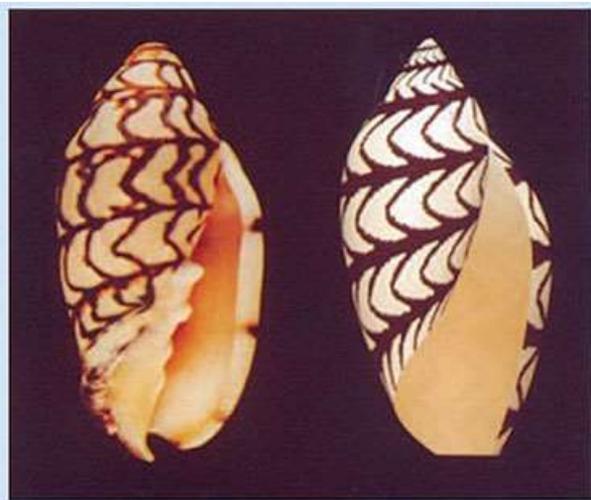
A – активатор, быстро спадающая ф-ция
B – ингибитор

В процессе роста гидры уровень ингибитора становится низким, и включается новая активация – возможен новый источник «головы»



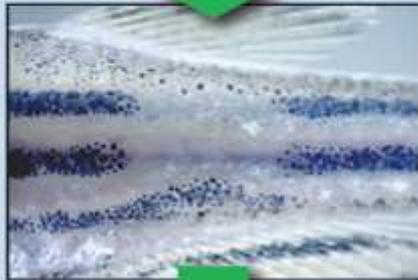
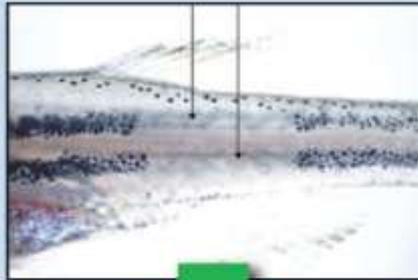
Активатор головы — пептид из 11 аминокислот (pGlu-Pro-Pro-Gly-Gly-Ser-Lys-Val-Ile-Leu-Phe), активный в пикомолярной концентрации.

Ингибитор «головы», активатор и ингибитор «ноги» также являются пептидами

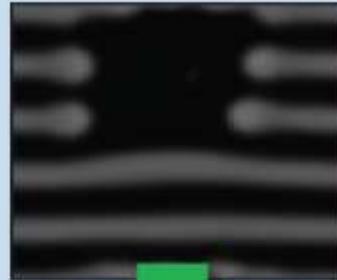


Реакционно-диффузионные модели позволяют воспроизвести самые причудливые узоры, встречающиеся в живой природе. На каждой фотографии *слева* — природный объект, *справа* — имитация его окраски при помощи модели Тьюринга. Изображение из статьи Kondo, Miura, 2010. [Reaction-Diffusion Model as a Framework for Understanding Biological Pattern Formation](#). Science **329**, 1616

А



Б

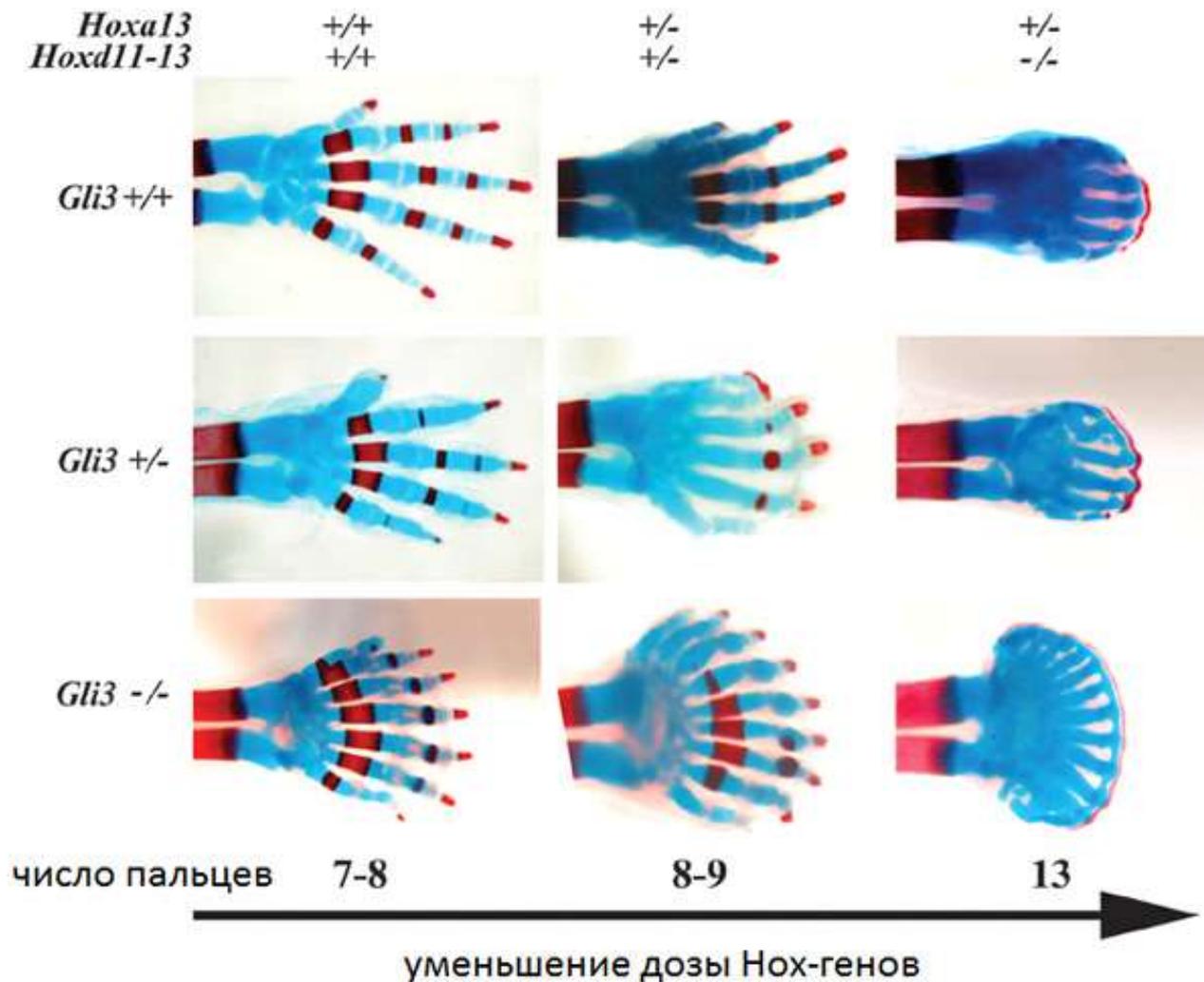


Рыба-зебра

Movement of zebrafish stripes and the interaction network among the pigment cells. Рисунок раскраски рыбы-зебры формируется черными пигментными клетками (меланофорами) и желтыми пигментными клетками (ксантофорами). Рисунок образуется в результате взаимодействия этих клеток. (А) Меланофоры двух черных полос удалены с помощью лазера, записан процесс восстановления рисунка.

(Б) Симуляция процесса с помощью модели типа Тьюринга

Пальцы передней конечности новорожденных мышат с разными наборами отключенных генов-регуляторов. Слева вверху — нормальный мышонок (контроль). Сверху вниз уменьшается активность сигнальной системы *Sonic hedgehog/Gli3*, слева направо — отключаются гены *Hoxa13* и *Hoxd11-13*. Красным цветом отмечена костная ткань, синим — хрящевая

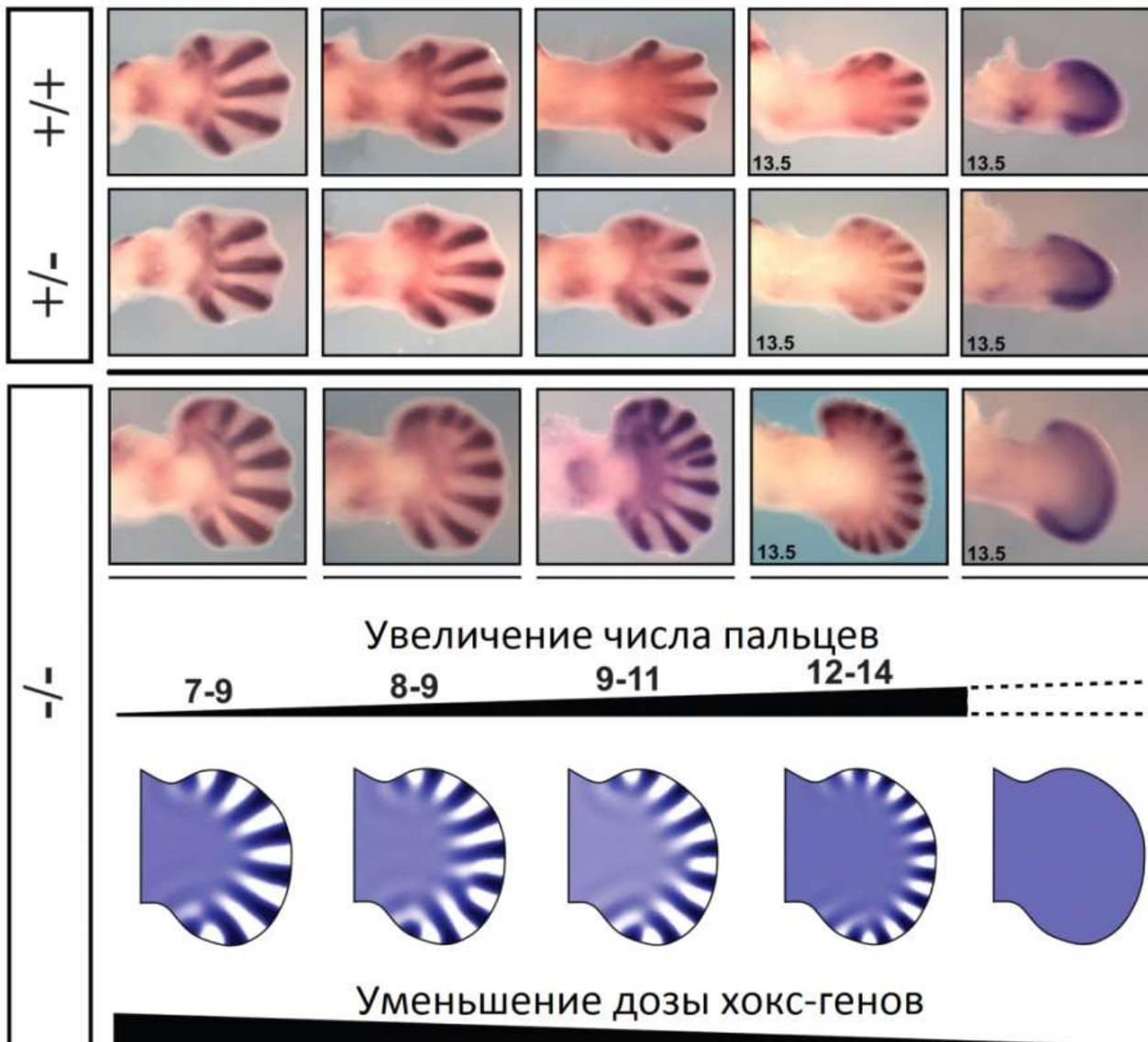


Rushikesh Sheth, Luciano Marcon, M. Félix Bastida, Marisa Junco, Laura Quintana, Randall Dahn, Marie Kmita, James Sharpe, Maria A. Ros. [Hox Genes Regulate Digit Patterning by Controlling the Wavelength of a Turing-Type Mechanism](#) // *Science*. 2012. V. 338. P. 1476–1980.

Hoxa13
Hoxd11-13

+/+	+/-	+/+	+/-	-/-
+/+	+/-	-/-	-/-	-/-

Gli3



Mouse fingers

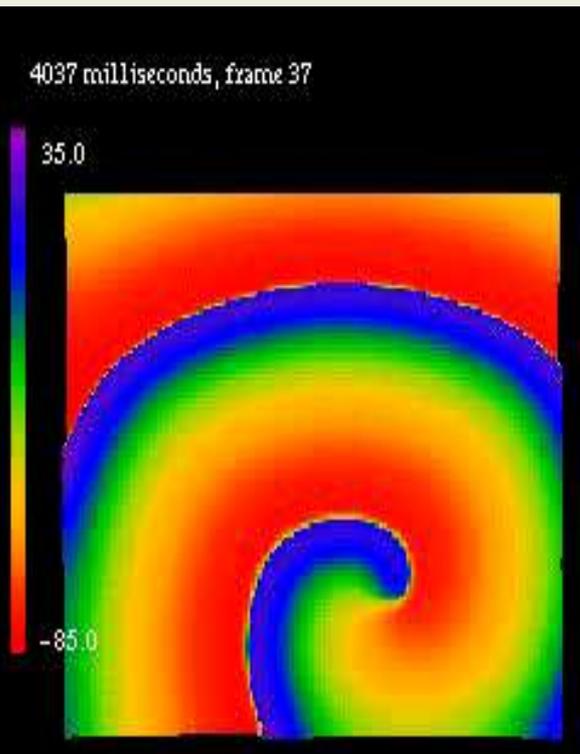
Формирование пальцев у мышиных эмбрионов с разными комбинациями включенных и выключенных генов-регуляторов. Внизу показаны результаты моделирования закладки пальцев у мышей *Gli3*^{-/-} на основе механизма Тьюринга

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ФРОНТОВ, ИМПУЛЬСОВ И ВОЛН

Автоволновые модели в экологии

Модели распространения

нервного импульса



АВТОВОЛНОВЫЕ ПРОЦЕССЫ И СЕРДЕЧНЫЕ АРИТМИИ