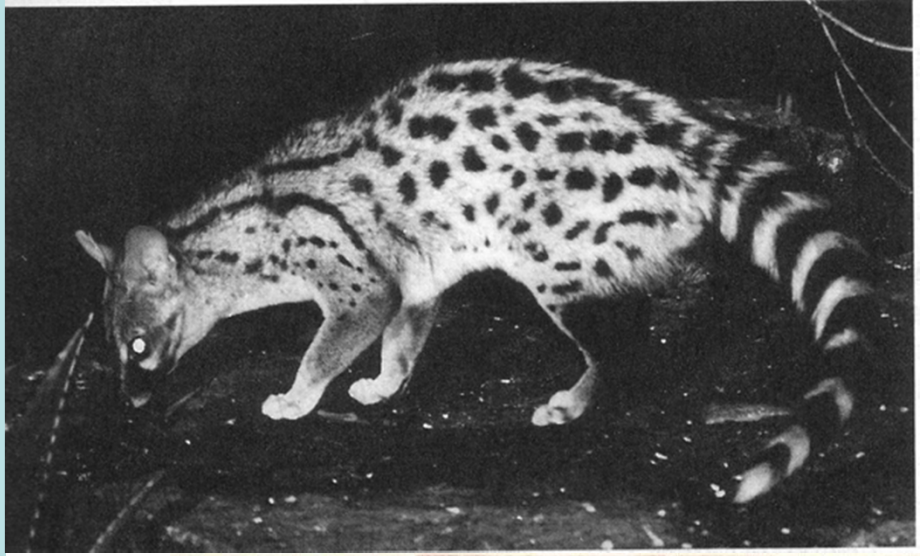
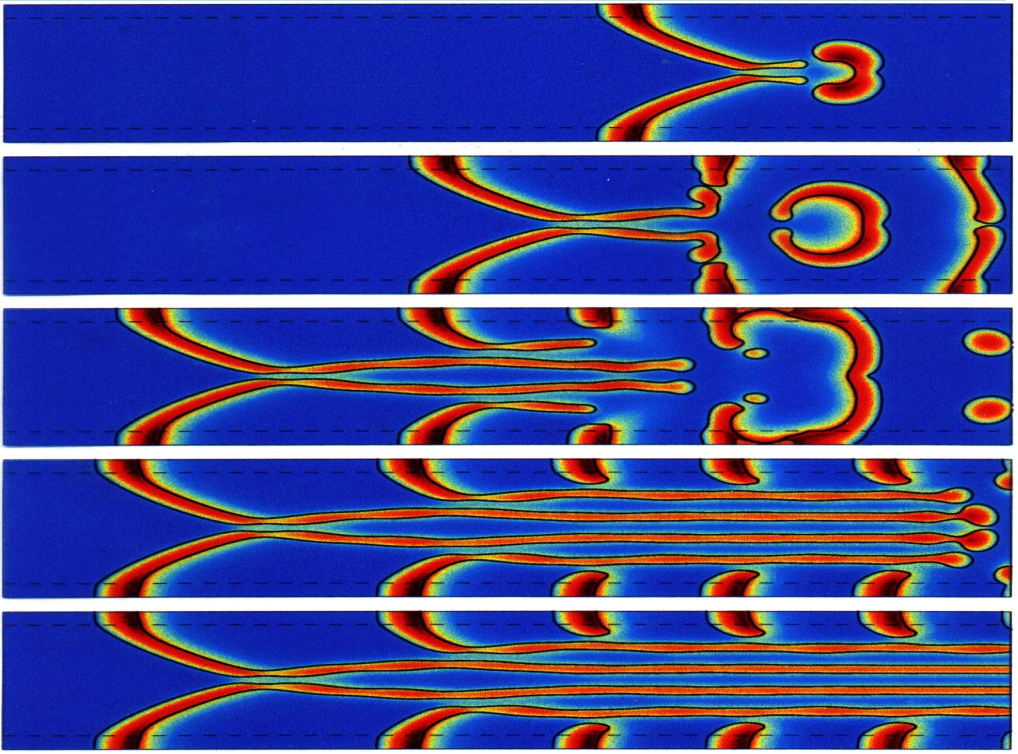
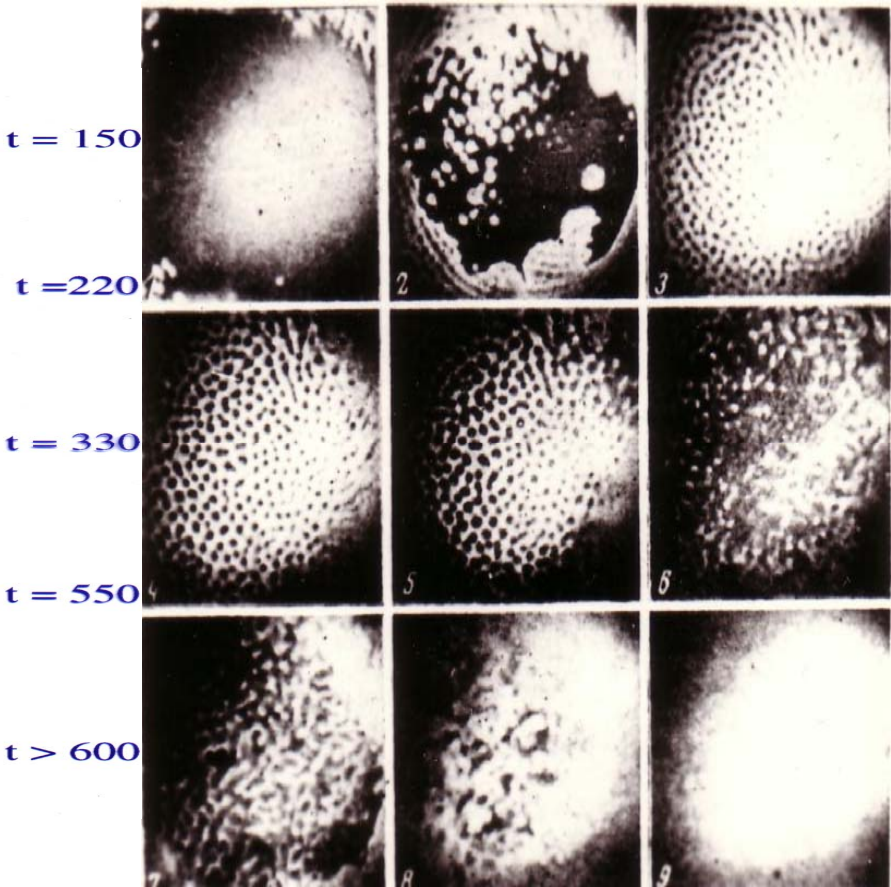
Г.Ю.Ризниченко

Пространственно-временные структуры







Как возникают структуры

- Чтобы возникли структуры, гомогенное (однородное в пространстве) состояние должно быть неустойчивым

Уравнение реакция-диффузия

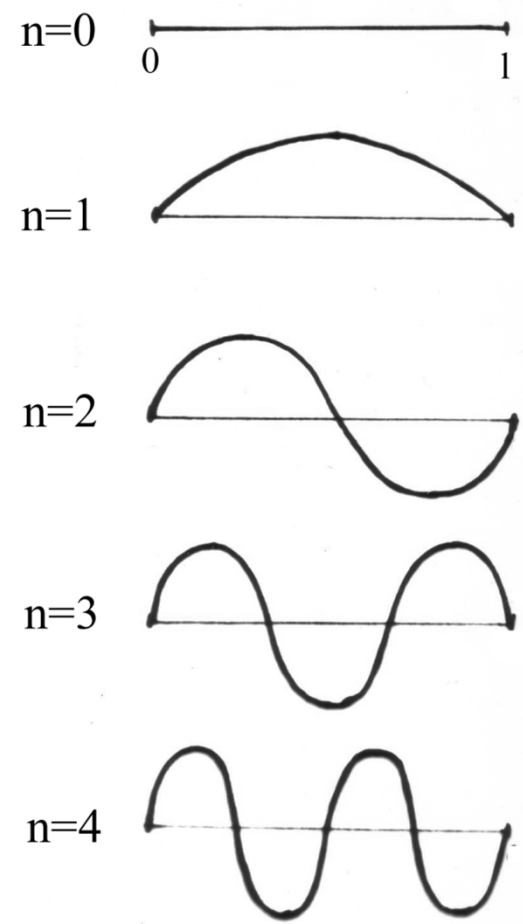
$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = F_i\left(x_1, x_2, \ldots, x_n\right) + \frac{\partial}{\partial r}\left(\sum_{j=1}^{n} D_{ij}\frac{\partial x_j}{\partial r}\right),$$

Линейное уравнение диффузии с нулевыми граничными условиями

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

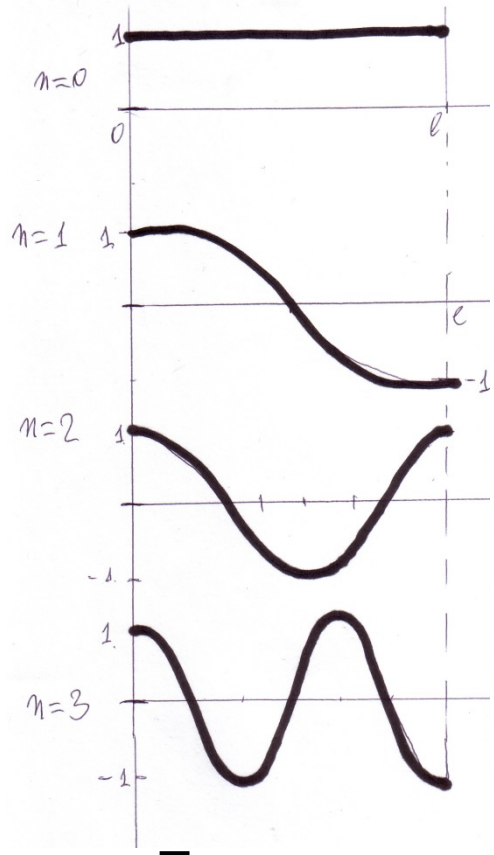
$$C(r,t) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n e^{-\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2 Dt} \sin\frac{\pi n}{l} r$$

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



Собственные функции

Нулевые потоки на границах
замкнутая система



Собственные функции

$$R_n = D_n \cos\frac{\pi n}{l} r$$

$$C(r,t) = \int_0^l \left[\frac{2}{l} \sum_{n=1}^{\infty} e^{-\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2 Dt} \cos\frac{\pi n}{l} r \cdot \cos\frac{\pi n}{l} \xi \right] \varphi(\xi) d\xi,$$

Устойчивость гомогенного стационарного состояния

Уравнение для отклонений во времени

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

$$\frac{\partial a_k(t)}{\partial t} = \left(-\frac{k^2\pi^2}{l^2} + A\right)a_k(t)$$

$C_\delta(t, r) \approx C_0 + \delta(t, r).$

$$a_k(t) = \exp\left\{\left(-\frac{k^2\pi^2}{l^2} + A\right)t\right\}$$

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

Решение неустойчиво, если

$$\frac{k^2\pi^2}{l^2} < A = f'(C_0)$$

Нарастают гармоники (моды) для которых

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

Пространственно-временные режимы

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

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

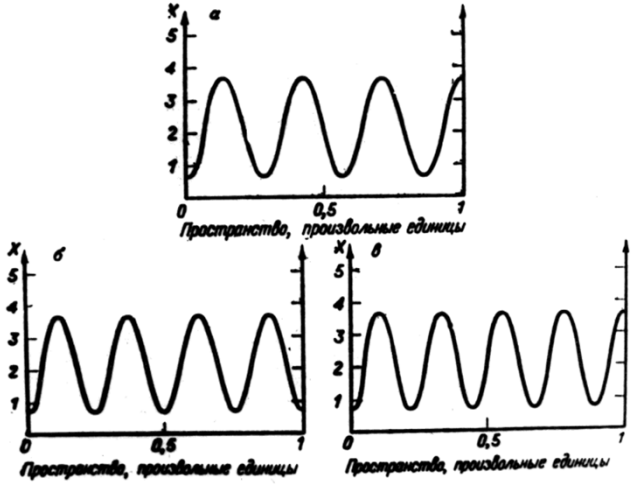
$$\frac{\partial y}{\partial t} = Q(x, y, r) + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}$$

Алан Тьюринг
1912-1954

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

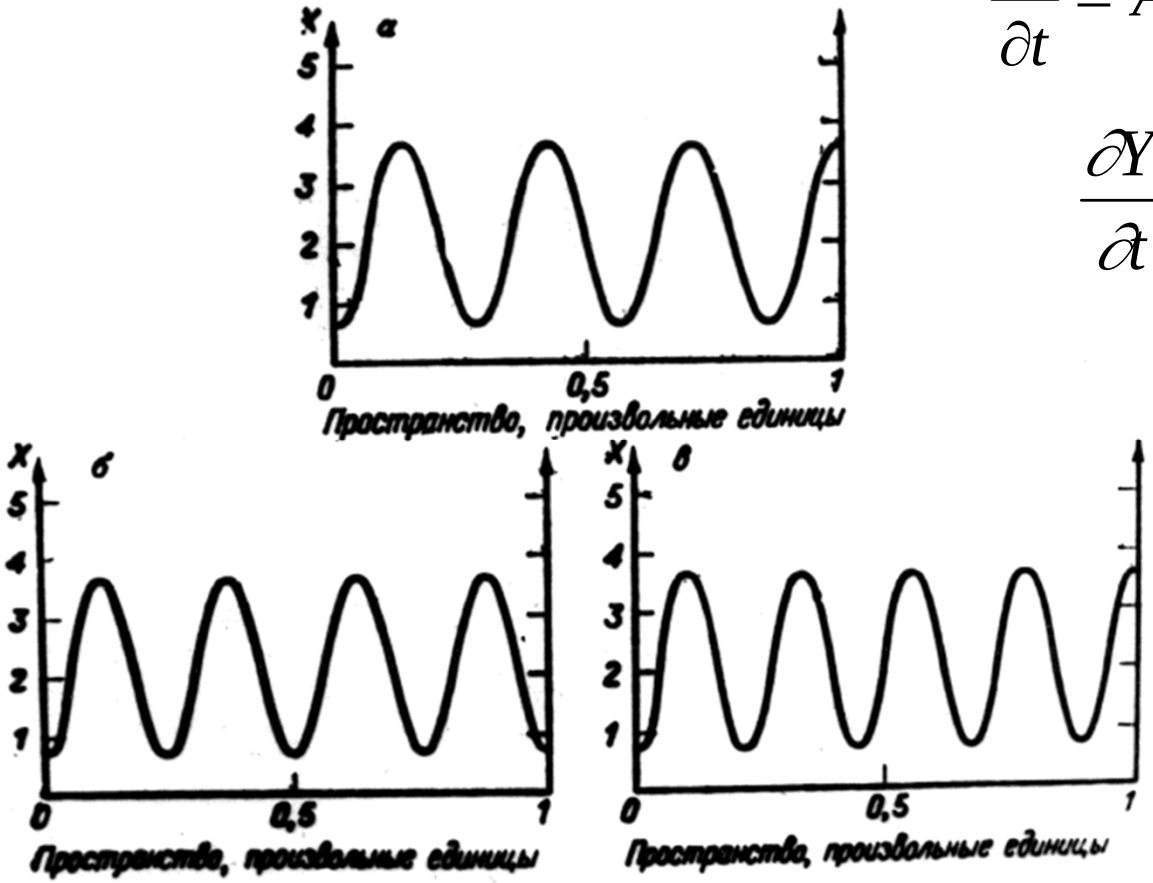
$$\frac{\partial Y}{\partial t} = BX - X^2 Y + D_y \frac{\partial^2 Y}{\partial r^2}$$

Илья Пригожин
1917-2003



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

Диссипативные структуры в «распределенном брюсселяторе»



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

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

X – активатор,

Y - ингибитор

Условие возникновения структур:

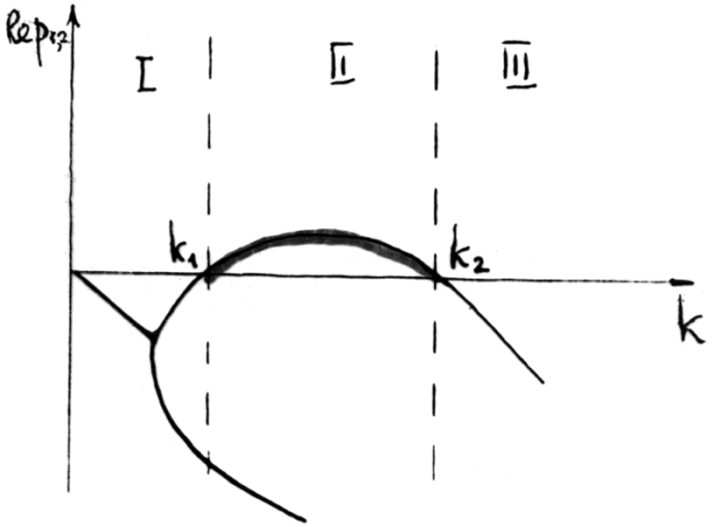
$$B \geq 1, \; D_x \leq \frac{D_y (1-\sqrt{B})^2}{A^2}$$

Пригожин, Лефевр, 1971

Неустойчивость Тьюринга в модели Брюсселятор

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

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



Решение для отклонений ищем в виде:

$$\xi(t,r) = Ae^{pt}e^{ikr},$$
$$\eta(t,r) = Be^{pt}e^{ikr}$$

$$k_{1,2}^2 = \frac{1}{2D_x D_y}\left\{\left[(B-1)D_y - D_x A^2\right] \pm \sqrt{\left[(B-1)D_y - D_x A^2\right]^2 - 4A^2 D_x D_y}\right\}$$

Модели морфогенеза

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

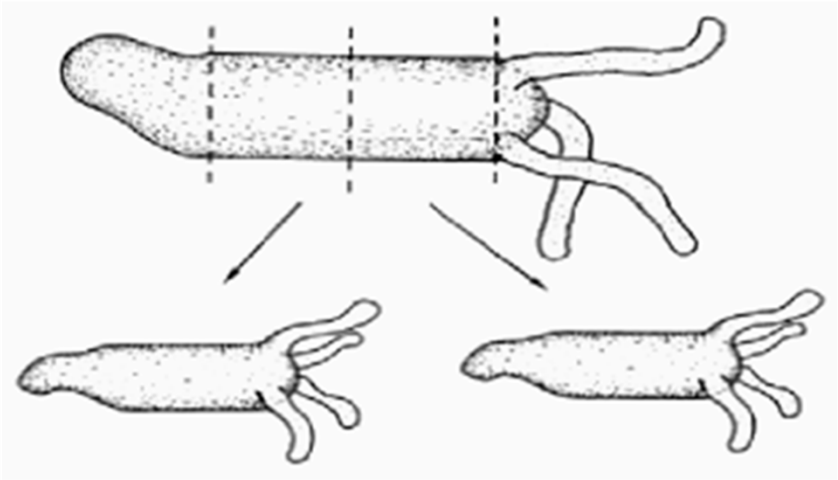
установил существование «эмбриональных регуляций». Он показал, что после экспериментального нарушения структуры зародыша в результате микрохирургического изъятия, добавления или перемещения его материала организм воссоздает свою структуру

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

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

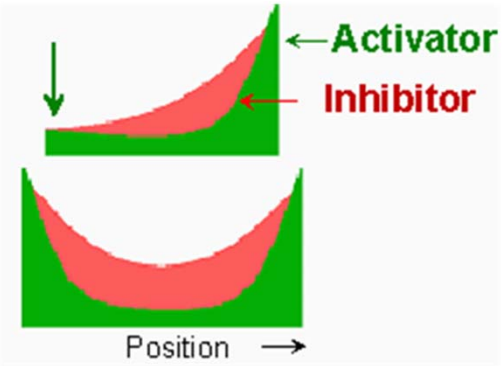
$$\frac{\partial A}{\partial t} = F(A, B) + D_A \frac{\partial^2 A}{\partial r^2}$$

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

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

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

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

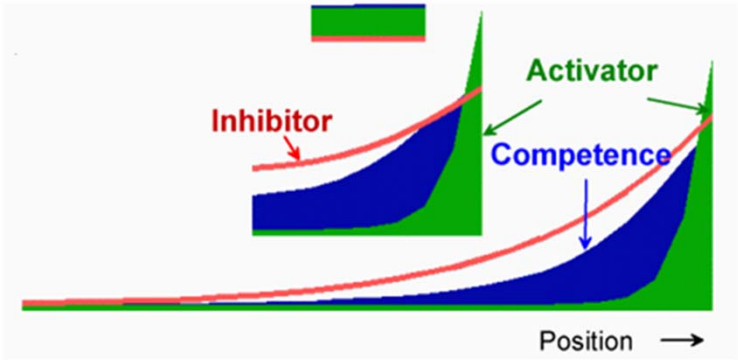


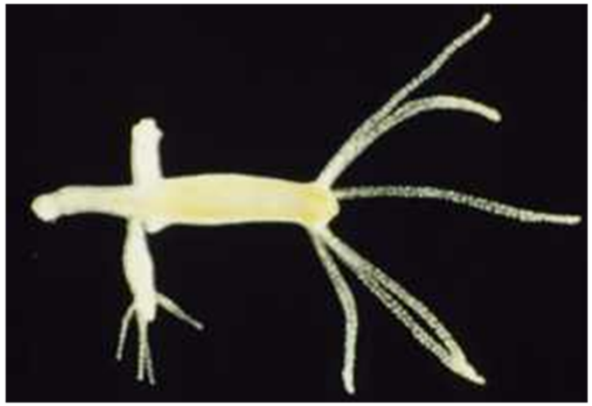
A – активатор, быстро спадающая ф-ция

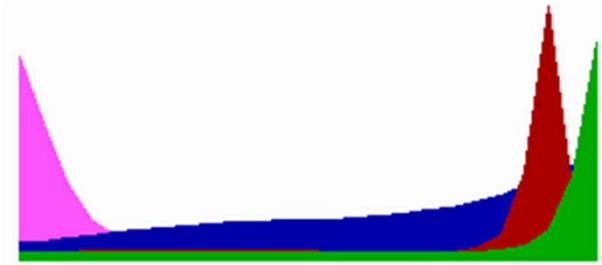
B -ингибитор

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

С сайта H. Mainhardt

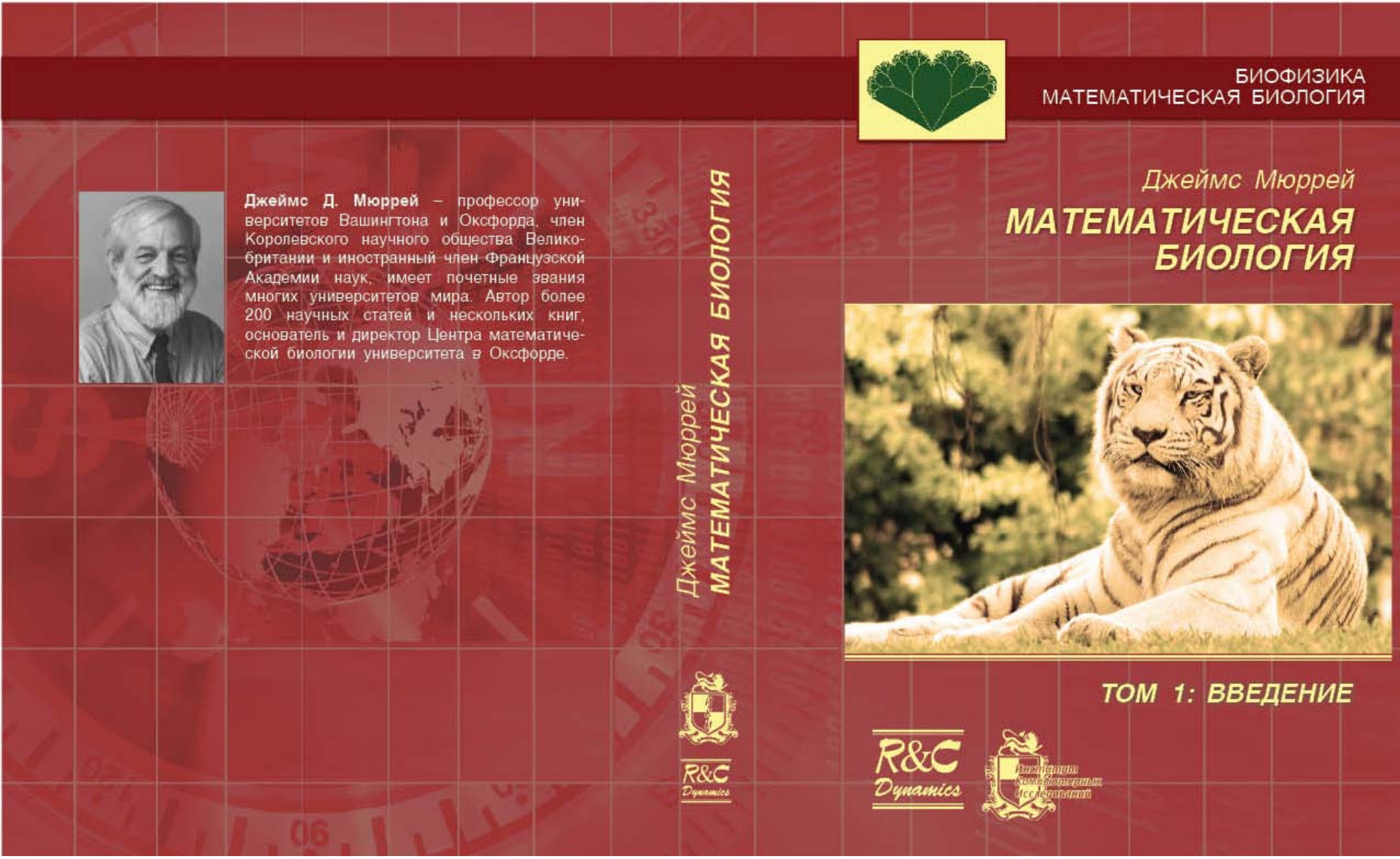




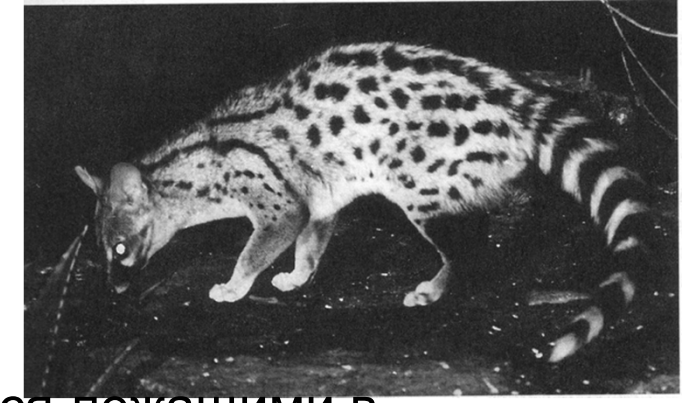


нога голова

Перевод 1 тома Д.Мюррей



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

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

$$\frac{\partial v}{\partial t} = g(u,v) + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial r^2}$$

$$h(u,v) = \frac{puv}{1 + u + Ku^2}$$

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

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

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

Модели раскраски шкур

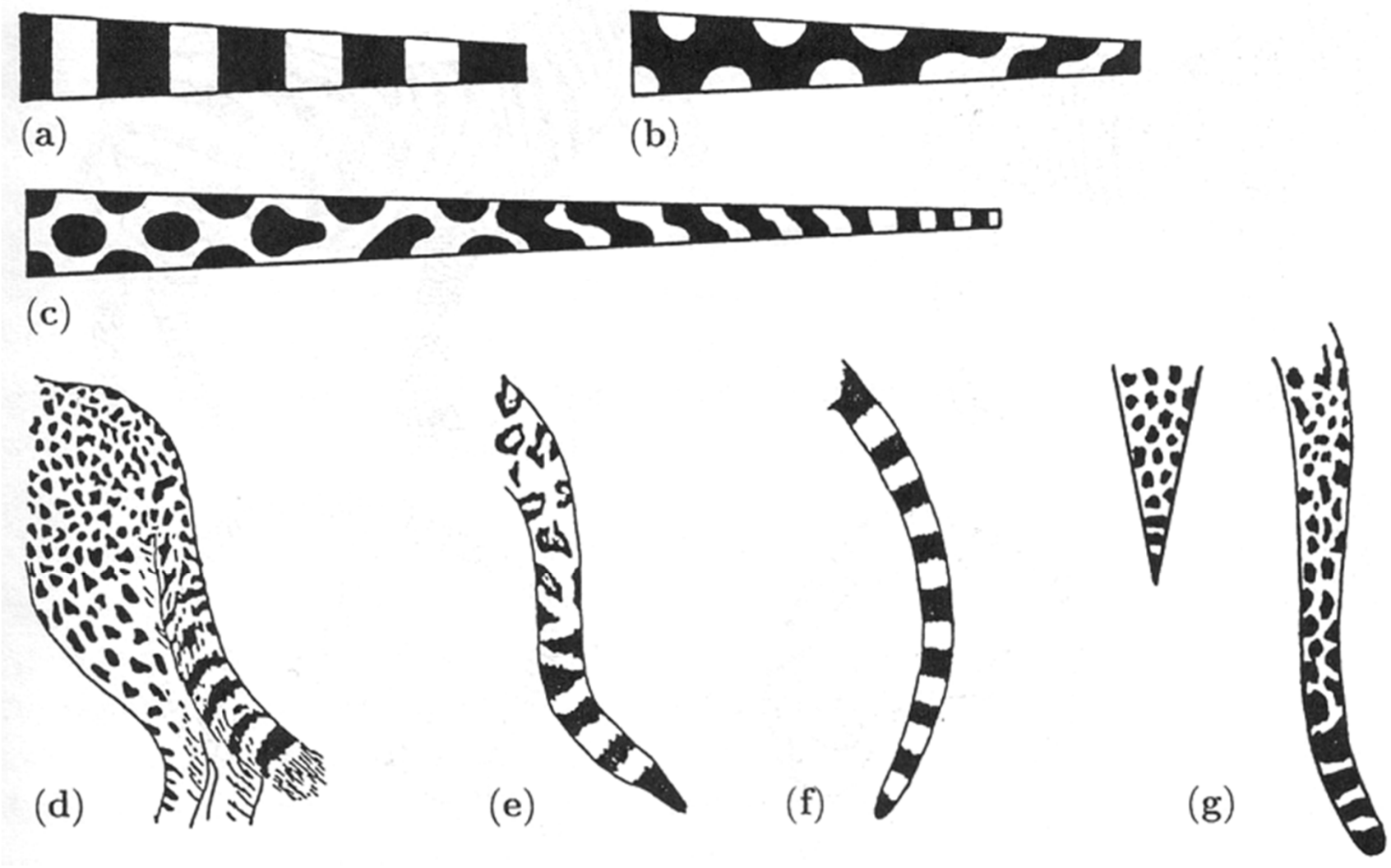
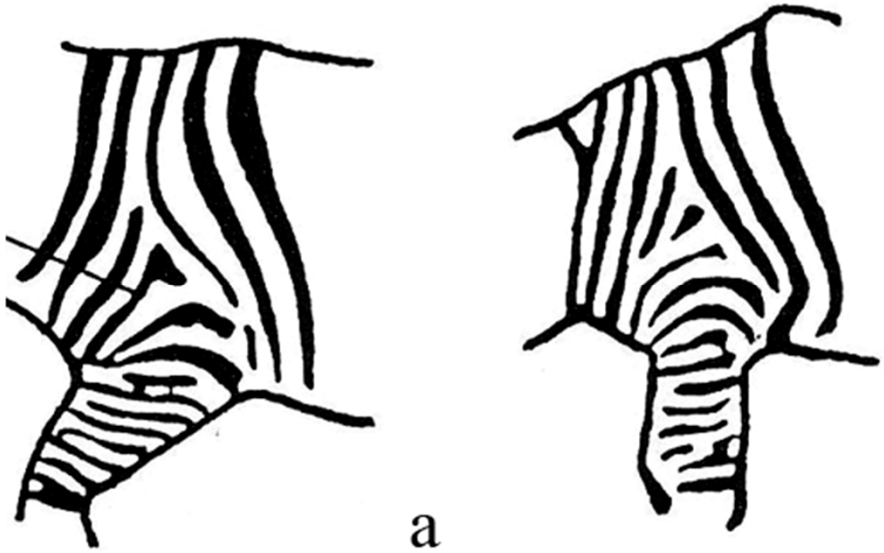


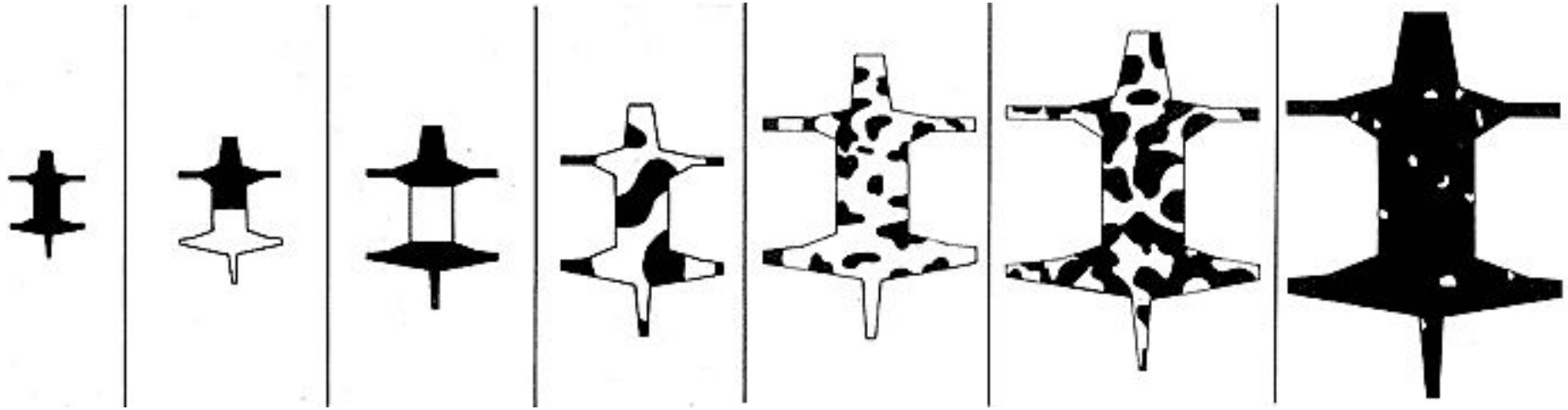
Рисунок зависит от формы и размеров

Леопардиха с детьми

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

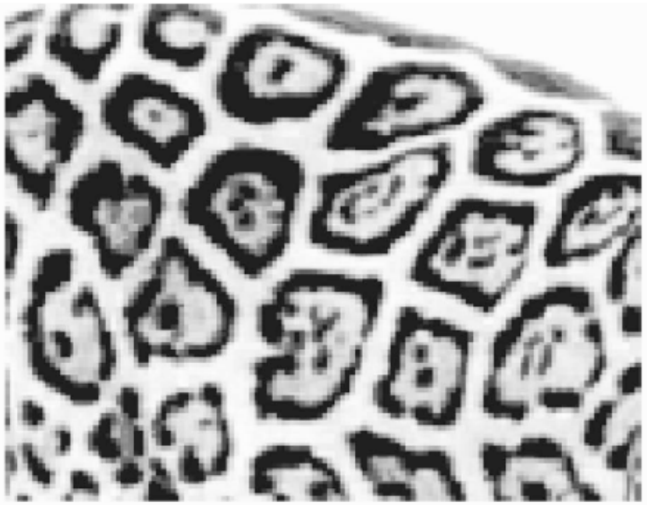


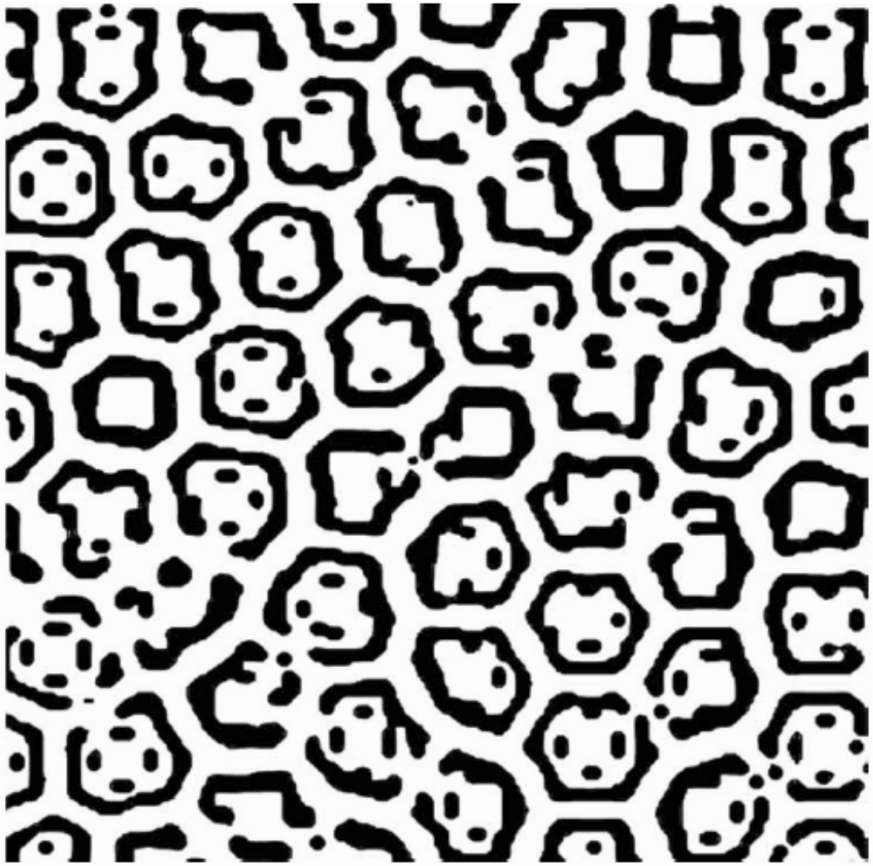
Влияние размеров на моделирумые структуры раскраски для обобщенной формы животного



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

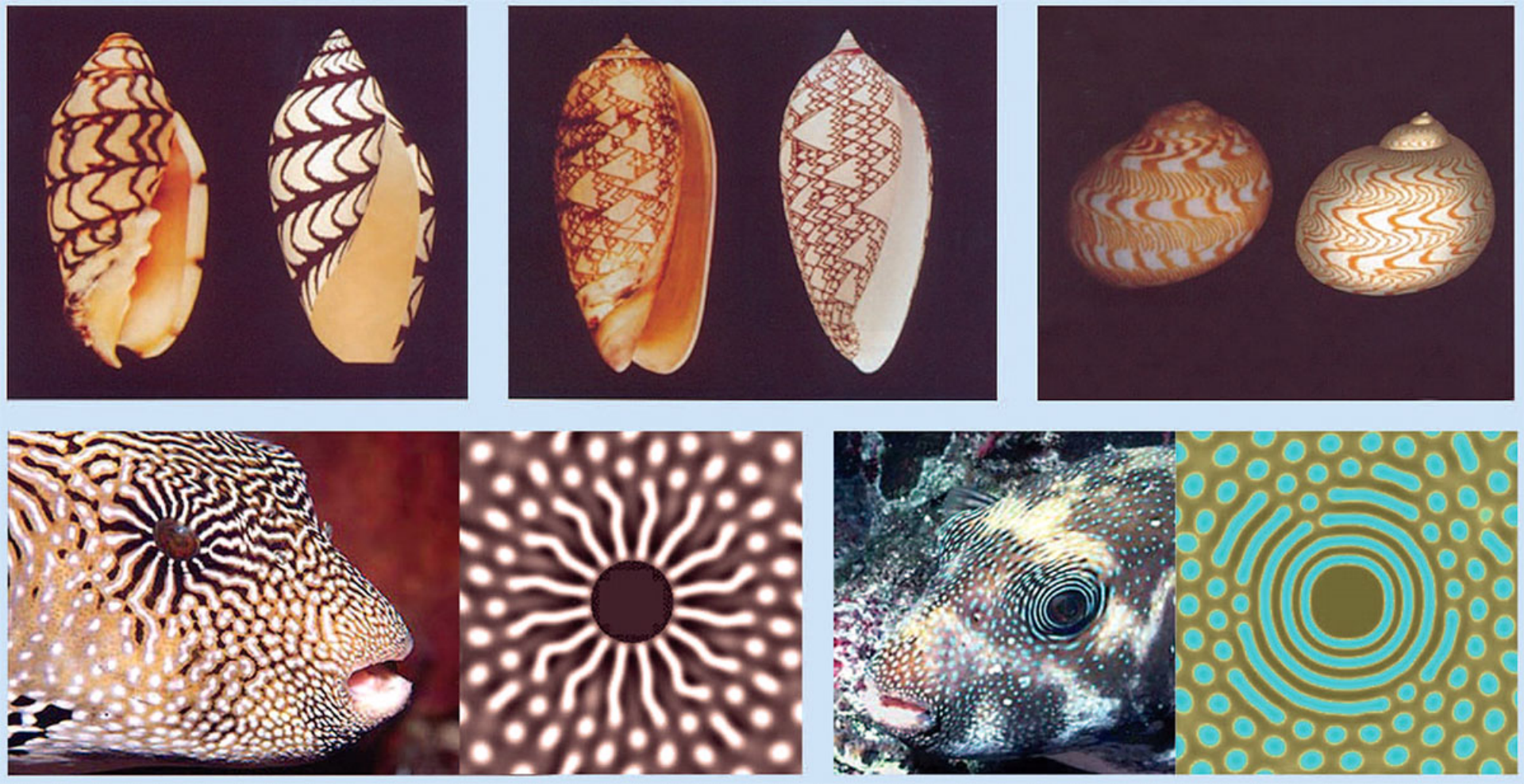
Структуры Тьюринга



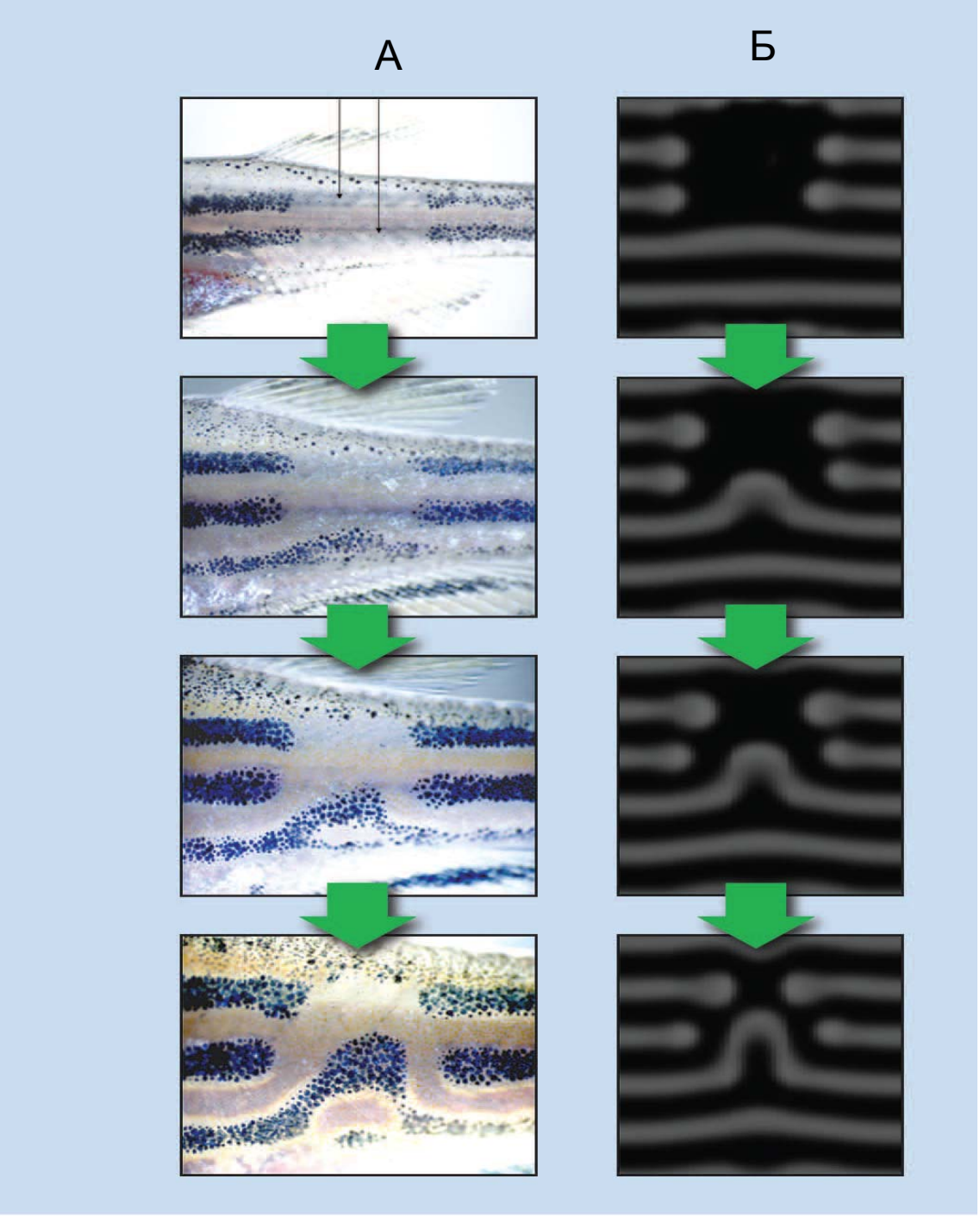


Liu, R. T., Liaw, S. S., and Maini, P. K., Two-stage Turing model for generating pigment patterns on the leopard and the jaguar, Physical Review E **74**, 011914 (2006).

Зебры



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

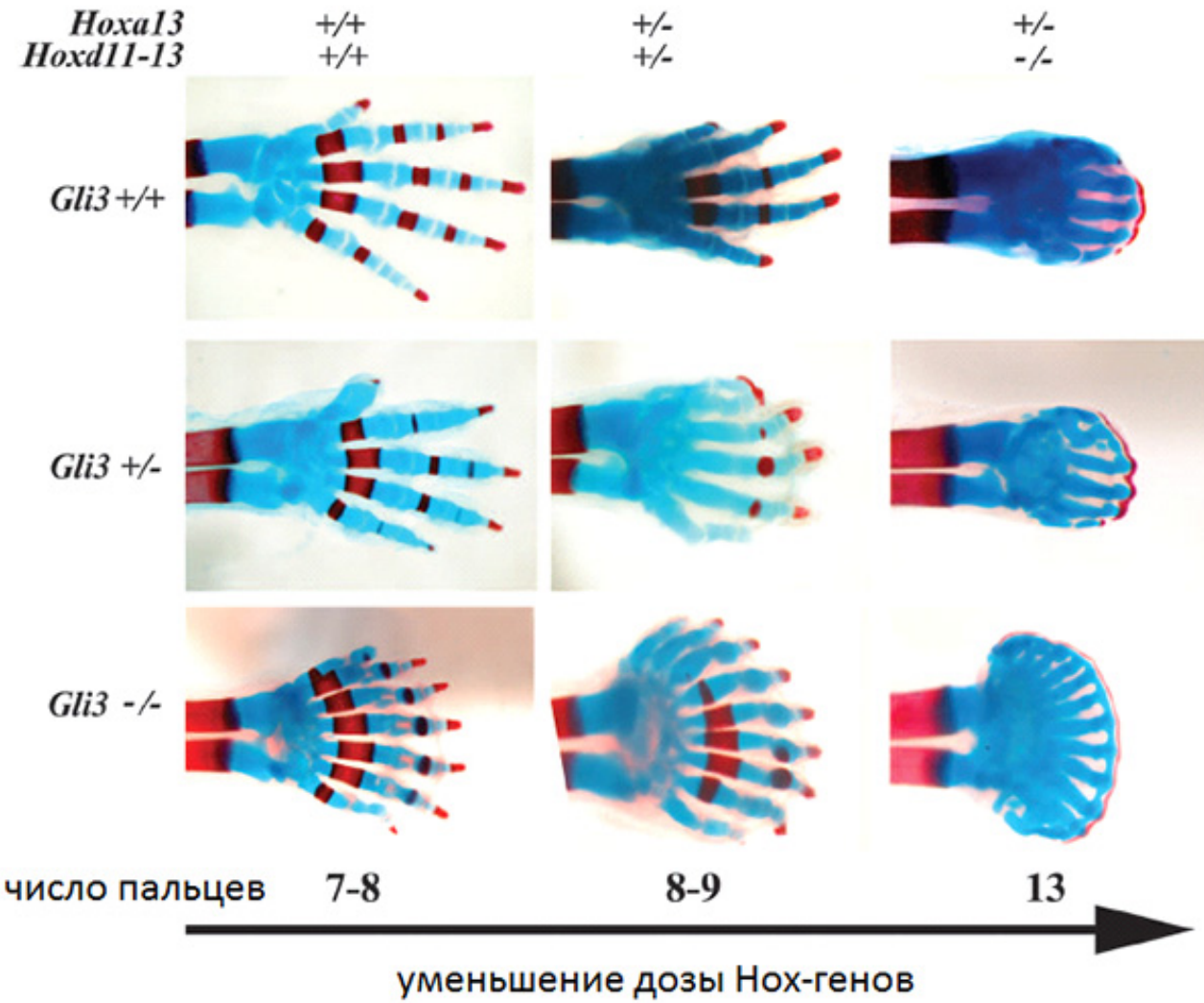


Рыба-зебра

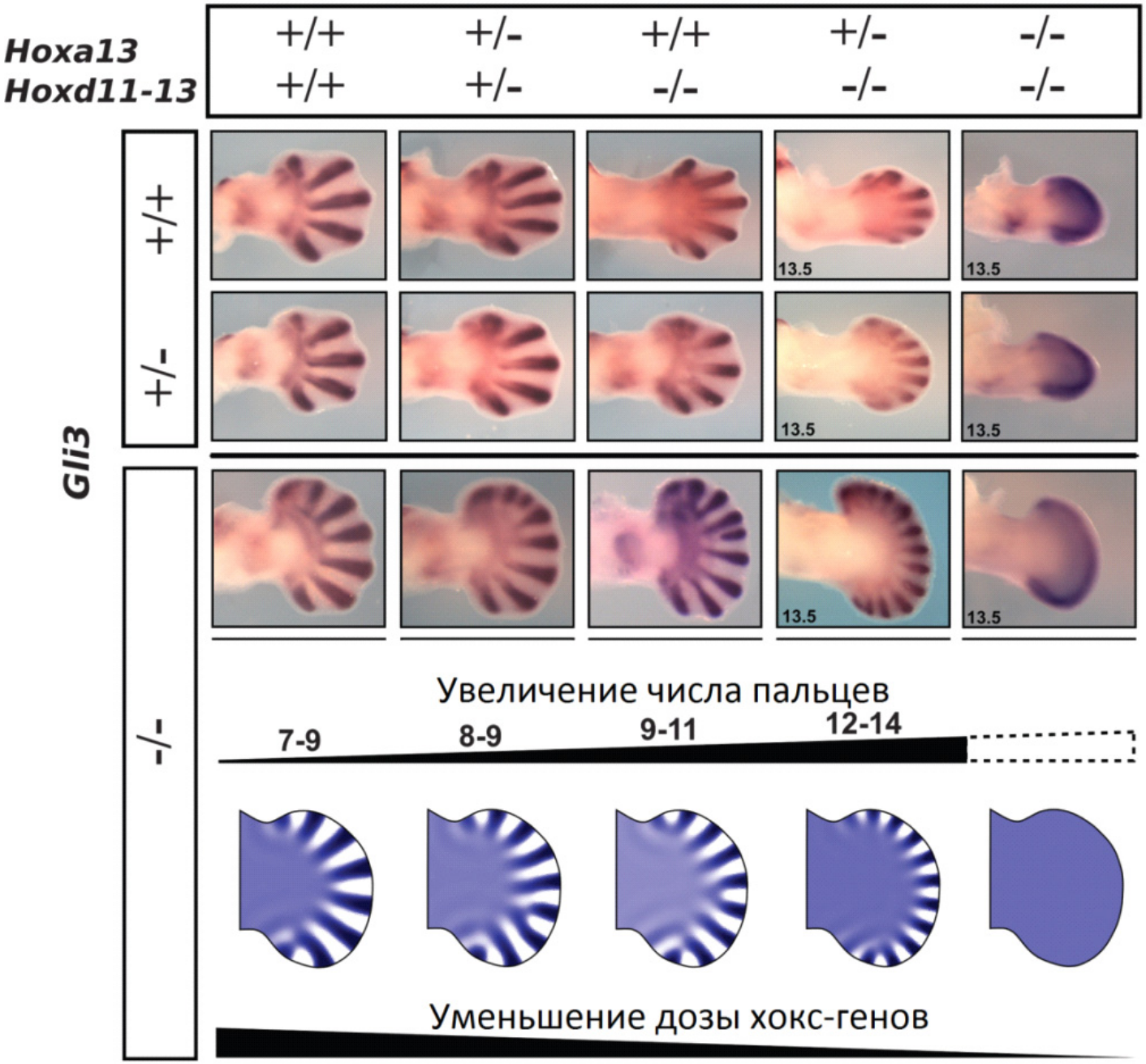
Movement of zebrafish stripes and the interaction network among the
pigment cells. Рисунок раскраски рыбы-зебры формируется черными пигментными клетками (меланофорами) и желтыми пигментными клетками (ксантофорами). Рисунок образуется в результате взаимодействия этих клеток. (А) Меланофоры двух черных 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



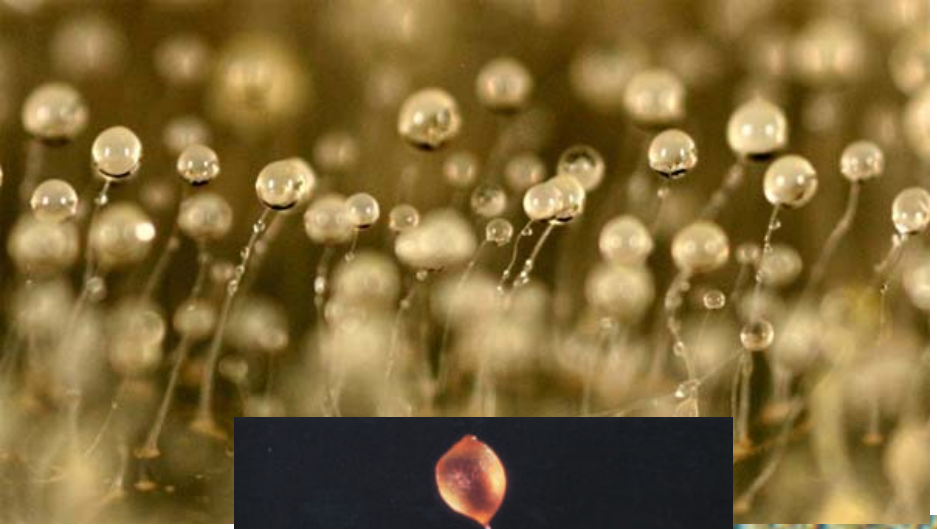
Rushikesh Sheth, Luciano Marcon, M. Félix Bastida, Marisa Junco, Laura Quintana, Randall Dahn, Marie Kmita, James Sharpe, Maria A. Ros. *Hox Genes Regulate Digit Patterning by Controlling the Wavelength of a Turing-Type Mechanism* // *Science*. 2012. V. 338. P. 1476–1980.



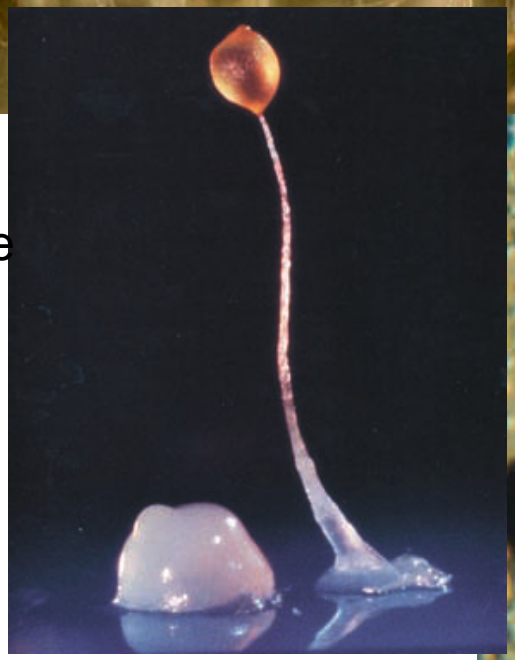
Mouse fingers

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

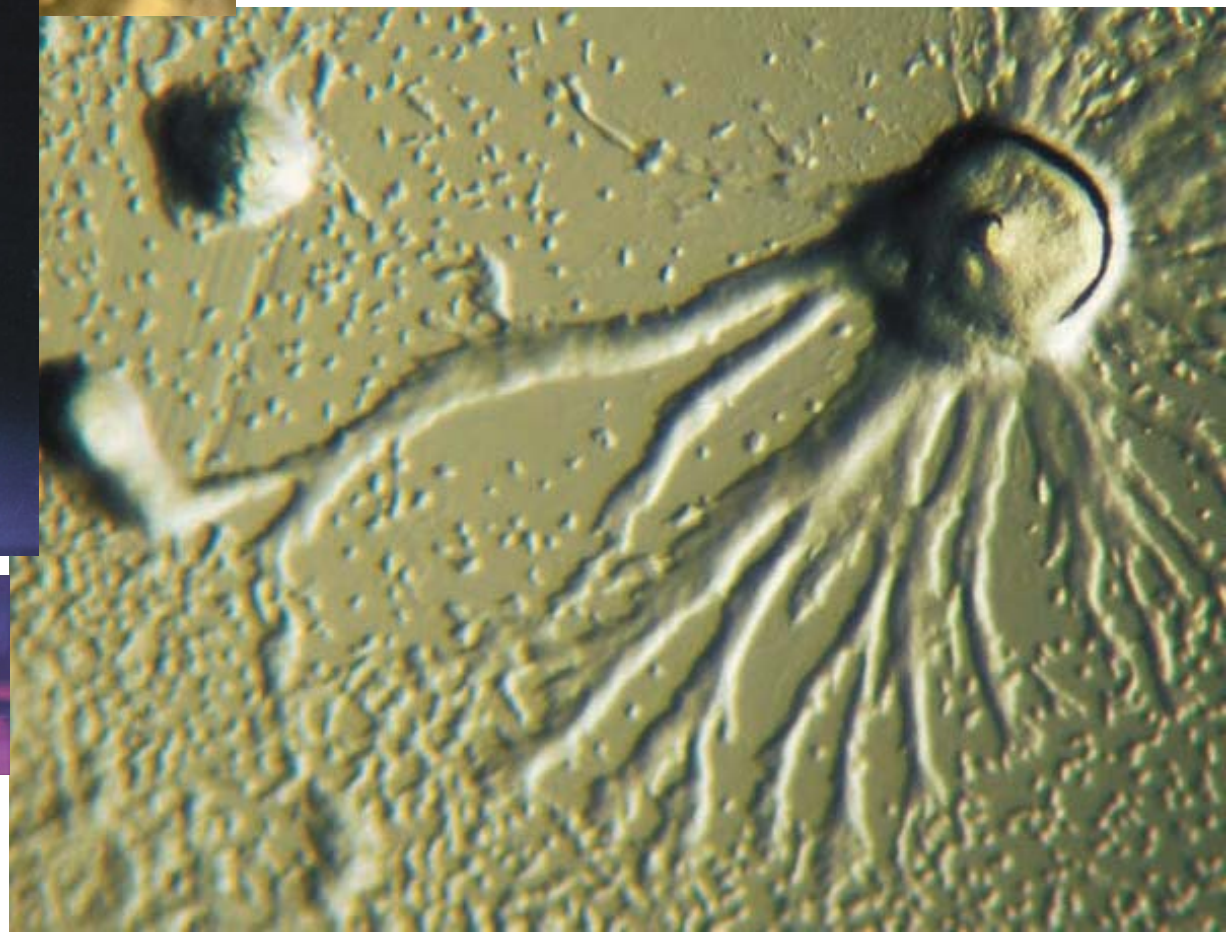
Dictyostelium discoideum

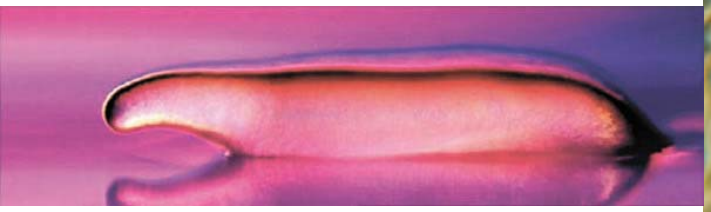


Образование псевдоплазмодия



Плодовое тело





Ползущий слизевик

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y}$$

$$\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2}$$

Коллективные слизевики *Dictyostelium discoideum*.

Хемотаксис

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \gamma u \left(g \frac{v^2 + A^2}{v^2 + 1} - \delta v \right) + D_v \Delta v,$$

$$\frac{\partial g}{\partial t} = B - (1 + Hv) g,$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \Delta u - \nabla \left(\chi (g - g_0)^4 u \nabla v \right).$$

v - концентрация хемоаттрактанта цАМФ
g - концентрация рецепторов
u - концентрация клеток.

Полежаев Андрей Александрович, ФИАН

В условиях голодания популяции слизевиков агрегируют благодаря волнам цАМФ в среде, создаваемой самими клетками.

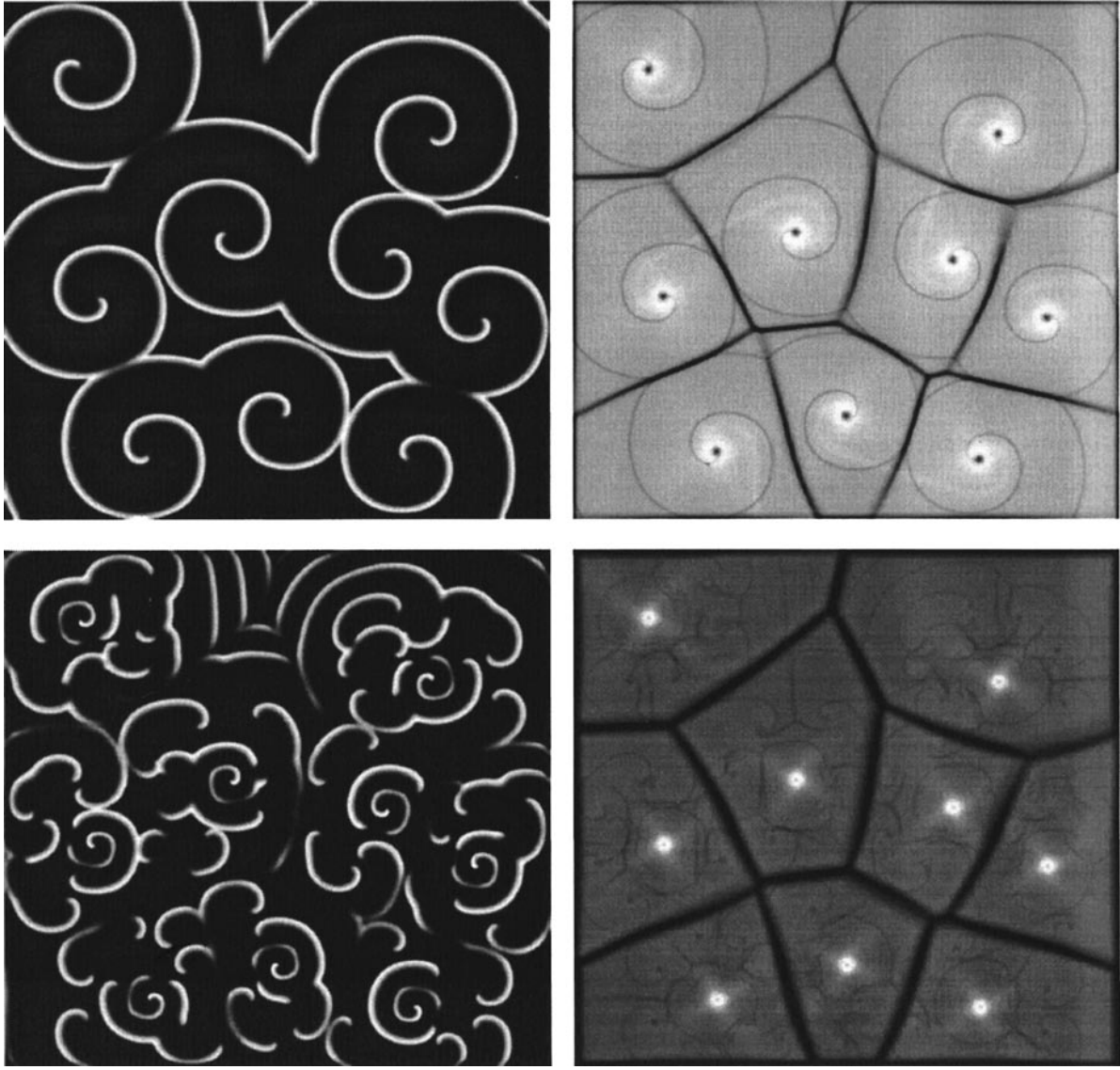
Polezhaev et al., 1998; 2005

Динамические модели процессов в клетках и субклеточных наноструктурах. Изд. РХД 2010

Модели агрегации амеб

Начальный этап агрегации

Конечный этап агрегации



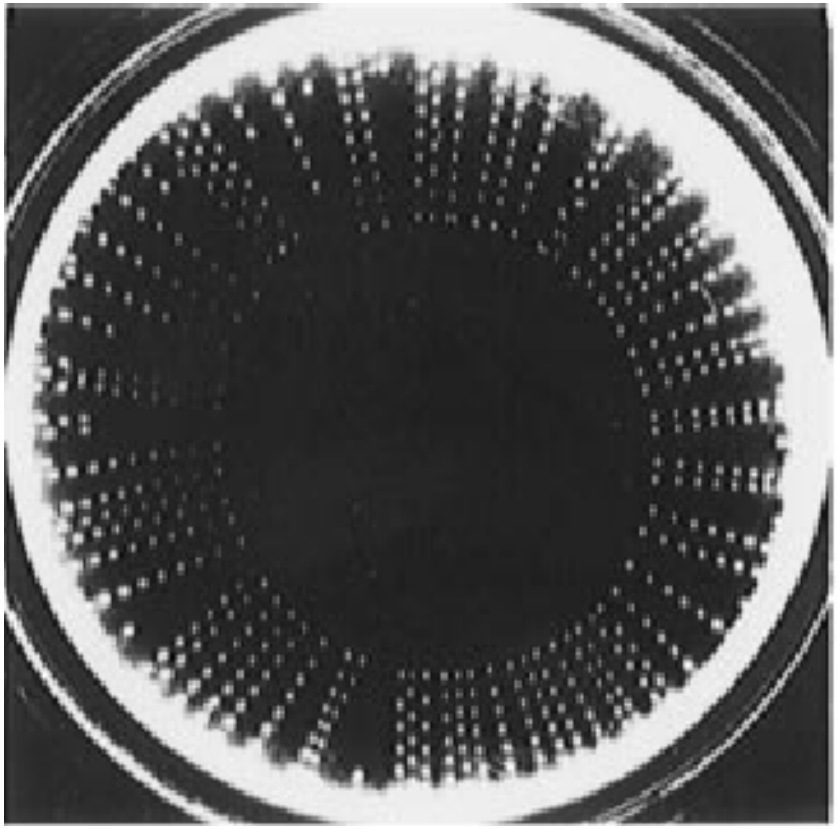
Концентрация цАМФ

Плотность слизевиков

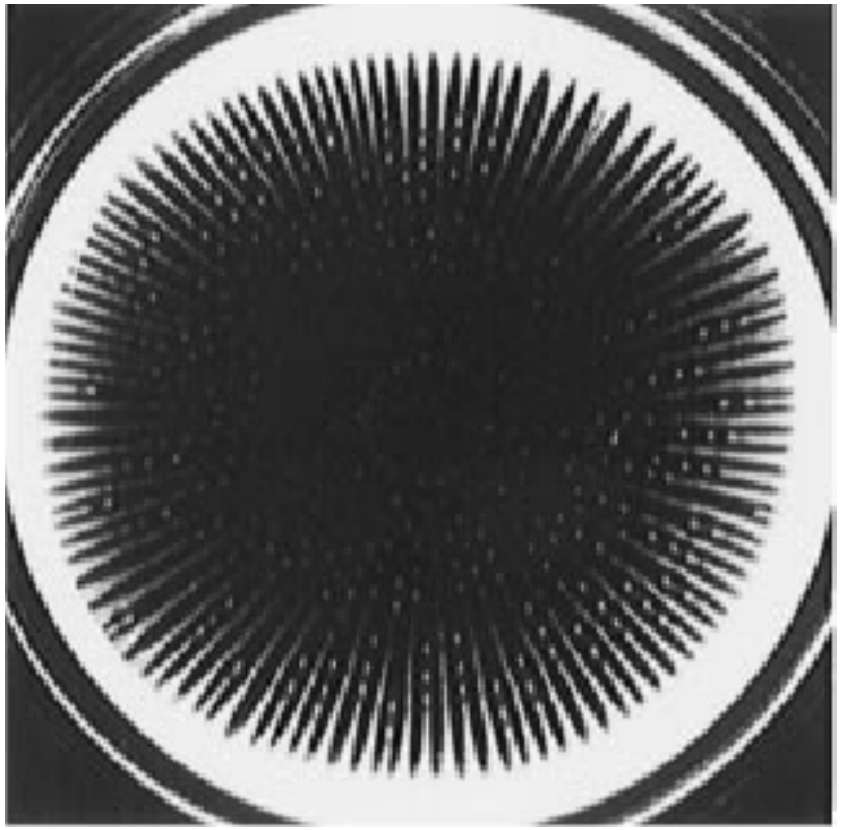
Полежаев А.А.Механизмы биологического морфогенеза. В книге: Динамические модели процессов в клетках и субклеточных наноструктурах. Изд. РХД 2010

Примеры структур в колониях бактерий *E. Coli,* в экспериментах Будрене и Берга (Budrene, Berg, 1991)

E. Coli обладают хемотаксисом к аспартату, секретируемому в среду клетками



радиально выстроенные пятна

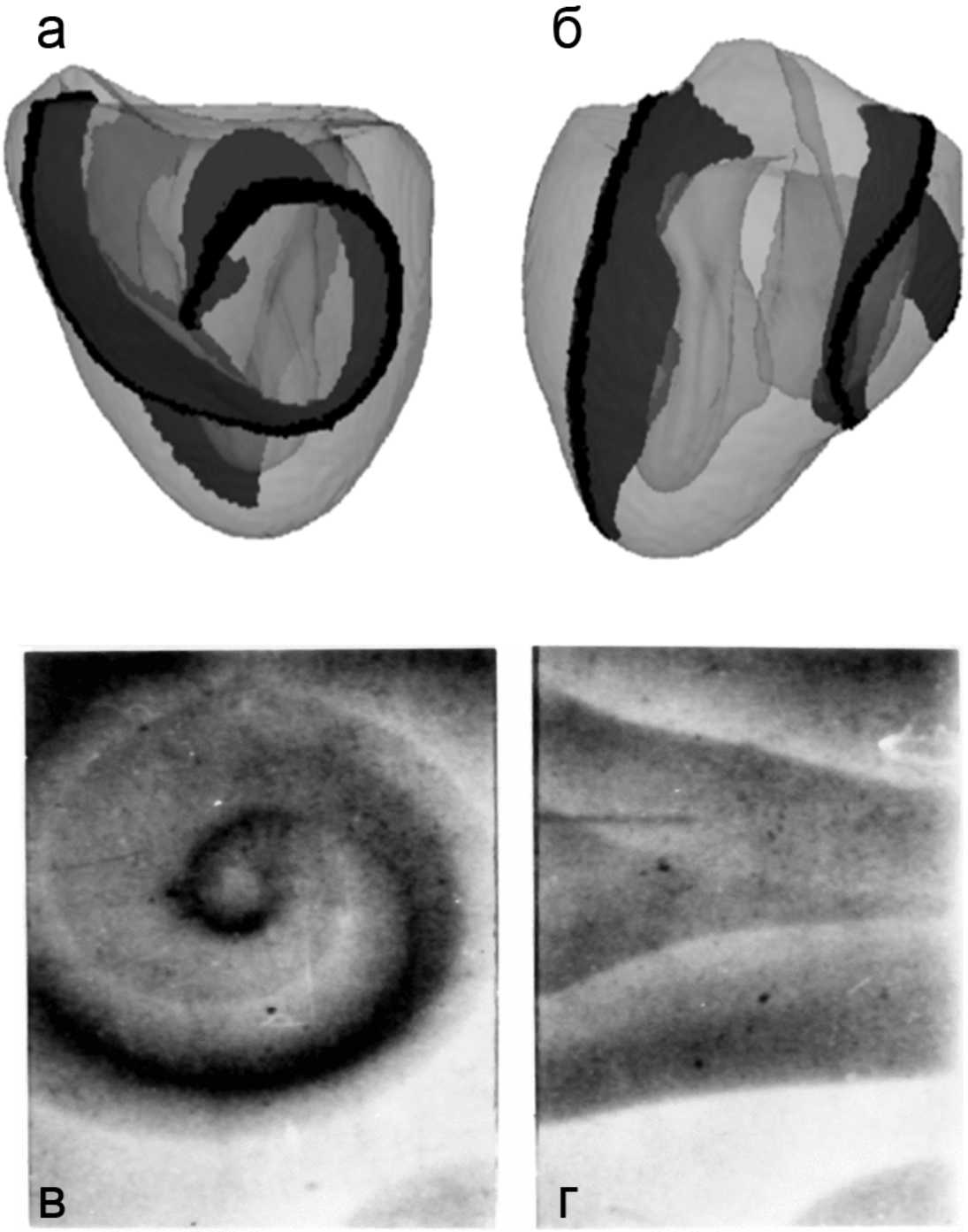


радиально ориентированные полосы

Реакция Белоусова-Жаботинского – восстановление малоновой кислоты в присутствии ионов церия

Белоусов, Б., П. (1958). Периодически действующая реакция и ее механизмы.
Сборник рефератов по радиационной медицине за 1958 год. Москва, с. 145.

- Жаботинский А.М., Концентрационные колебания. М., Наука, 1974, 180 с.



Трехмерный вращающийся вихрь (реентри) в желудочках

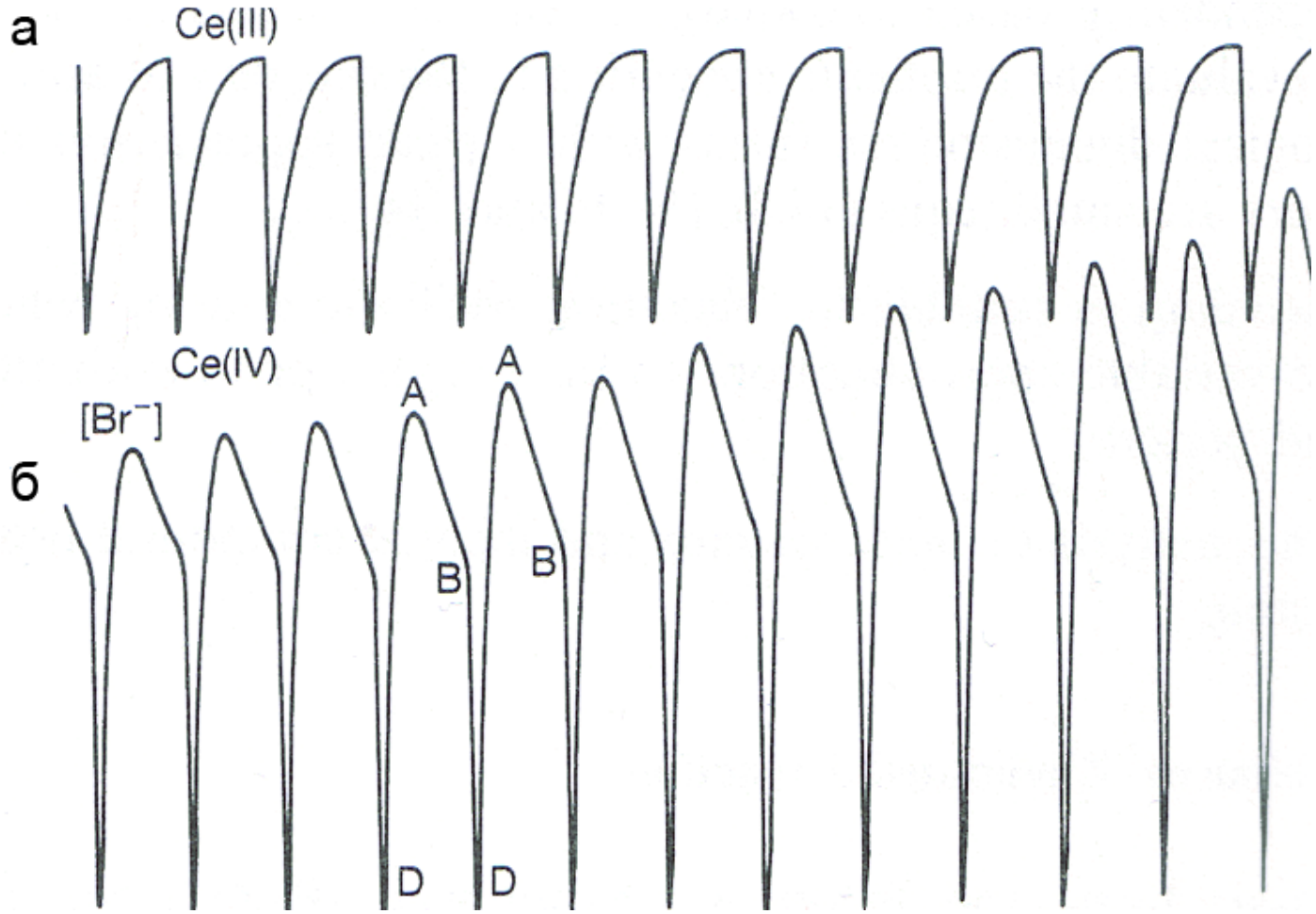
собаки (а, б), модель (Aliev and Panfilov 1996)

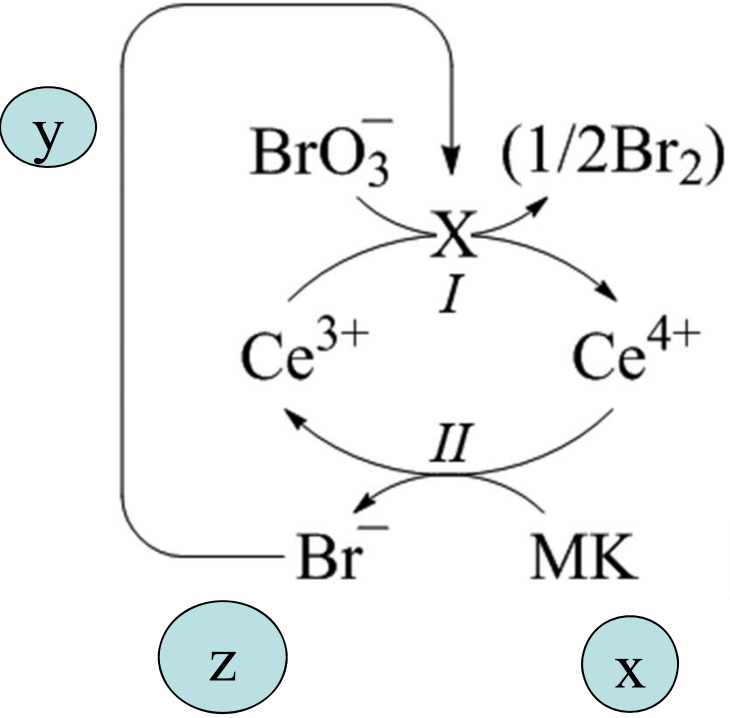
и в реакции Белоусова-Жаботинского, эксперимент (в,г) (Алиев, 1994).

Из статьи Белоусова

- Такое чередующееся изменение окраски от бесцветной до желтой и наоборот, наблюдается неопределенно долго (час и больше), если составные части реакционного раствора были взяты в определенном количестве и в соответствующем общем разведении. Так, например, периодическое изменение окраски можно наблюдать в 10 мл водного раствора следующего состава: лимонная кислота 2.00 г, сульфат церия 0.16 г, бромат калия 0.20 г, серная кислота (1:3) 2.00 мл. Воды до общего объема 10 мл».

Экспериментально наблюдаемые показания, снятые с платинового электрода [Ce^{4+}], (а) и электрода, регистрирующего ток ионов бромида [Br^{-}] (б). Начальные концентрации реагентов: [BrO^{3-}] = 6.25·102M; [малоновая кислота] = 0.275 M; [Ce(IV)] = 2·10–3 M. Максимальная амплитуда колебаний на электроде – 100 мВ, что соответствует изменению концентрации в 100 раз, период колебаний – около 1 мин (Gray and Scott, 1994)





Бромид

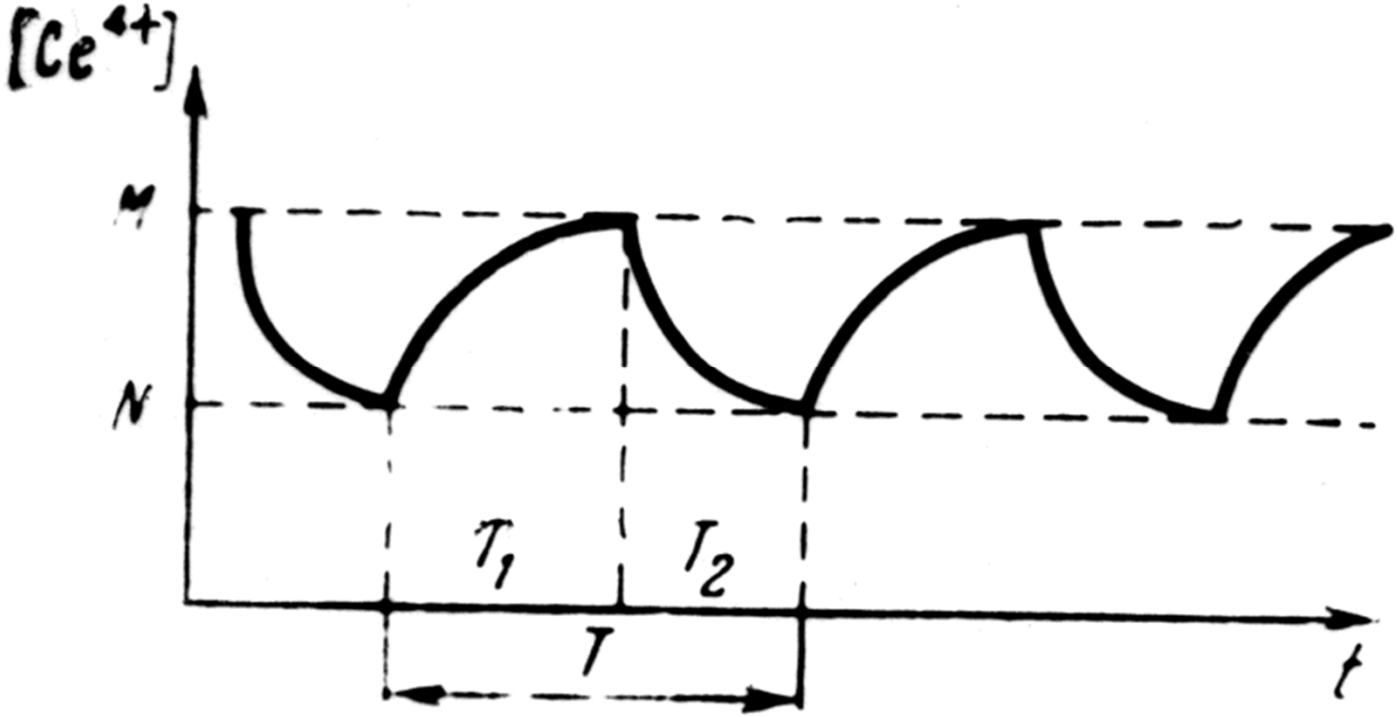
Броммалоновая к-та

А.М.Жаботинский

1938-2008

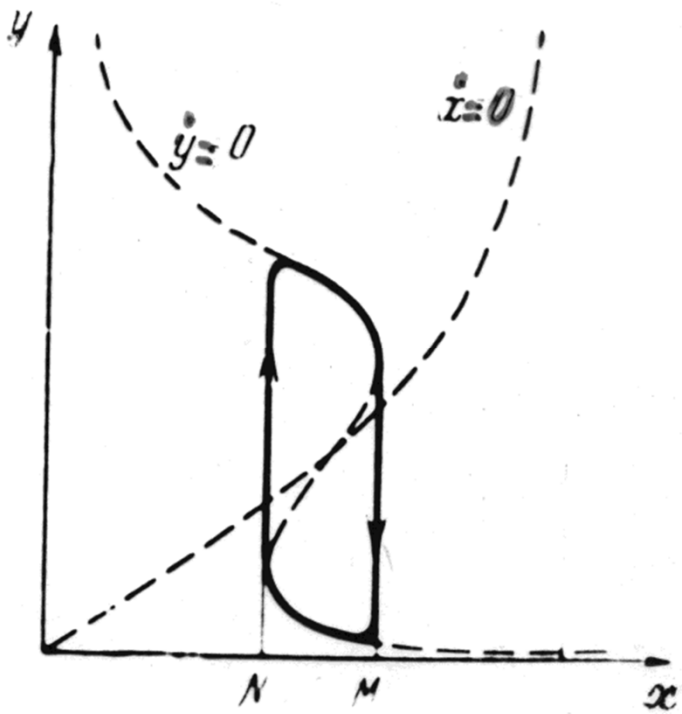
Схема реакций Белоусова-Жаботинского. Восстановление ионов церия в присутствии броммалоновой кислоты

Колебания в системе реакций Белоусова-Жаботинского



Фазовый портрет системы

Изменение X во времени



$$\frac{dx}{dt} = y(1-x) - \delta x$$

$$\varepsilon \frac{dy}{dt} = y\left\{1 - x\left[1 + \alpha_1 + (y-\alpha_1)^2\right]\right\} + \varepsilon$$

Орегонатор

$$\frac{dx}{dt} = s(y - xy + x - qx^2),$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{-y - xy + fz}{s},$$

$$\frac{dz}{dt} = w(x - z).$$

X – быстрая переменная

Первоначально – 10 уравнений

Field R.J., Körös E., Noyes R.M. Oscillations in chemical systems. II. Thorough analysis of temporal oscillations in the bromate-cerium-malonic acid system. *J. Am. Che. Soc.* **94**: 8649–8664, 1972

Oscillations in chemical systems. IV. Limit cycle behavior in a model of a real chemical reaction. *J. Chem. Phys.* **60**, 1877-1884, 1974

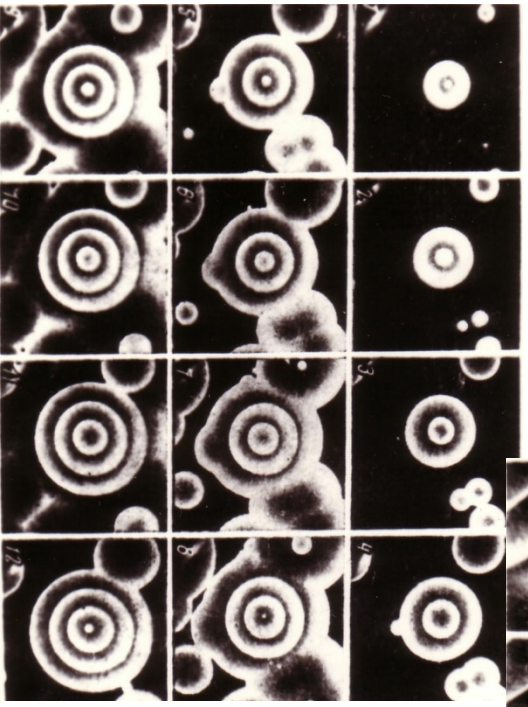
$$\frac{dy}{dt} = \frac{-y - yx(y) + f\,z}{s},$$

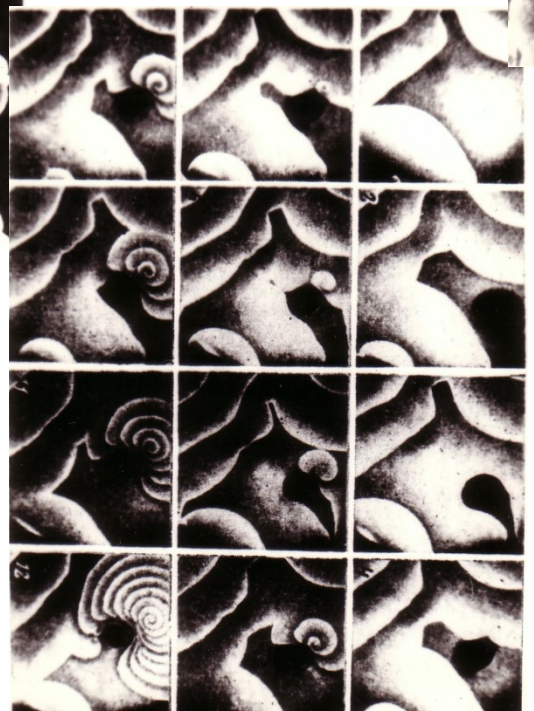
$$\frac{dz}{dt} = w\big(x(y) - z\big).$$

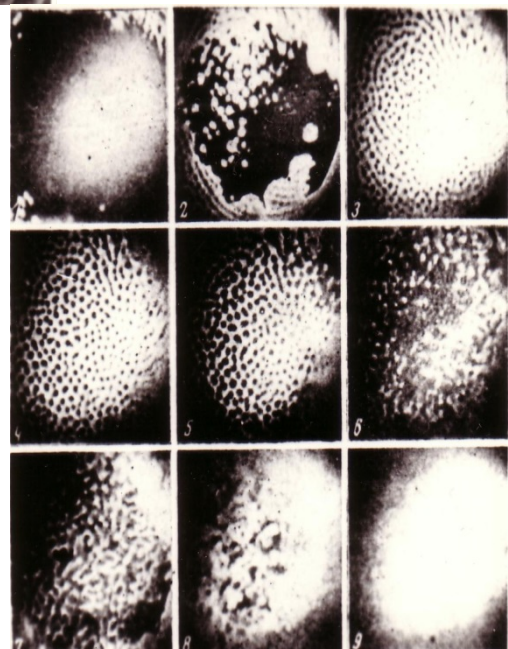
$$x = x(y) = \frac{1 - y + \sqrt{(1-y)^2 + 4qy}}{2q}$$

(Rinzel and Troy, 1982).
Предельный цикл

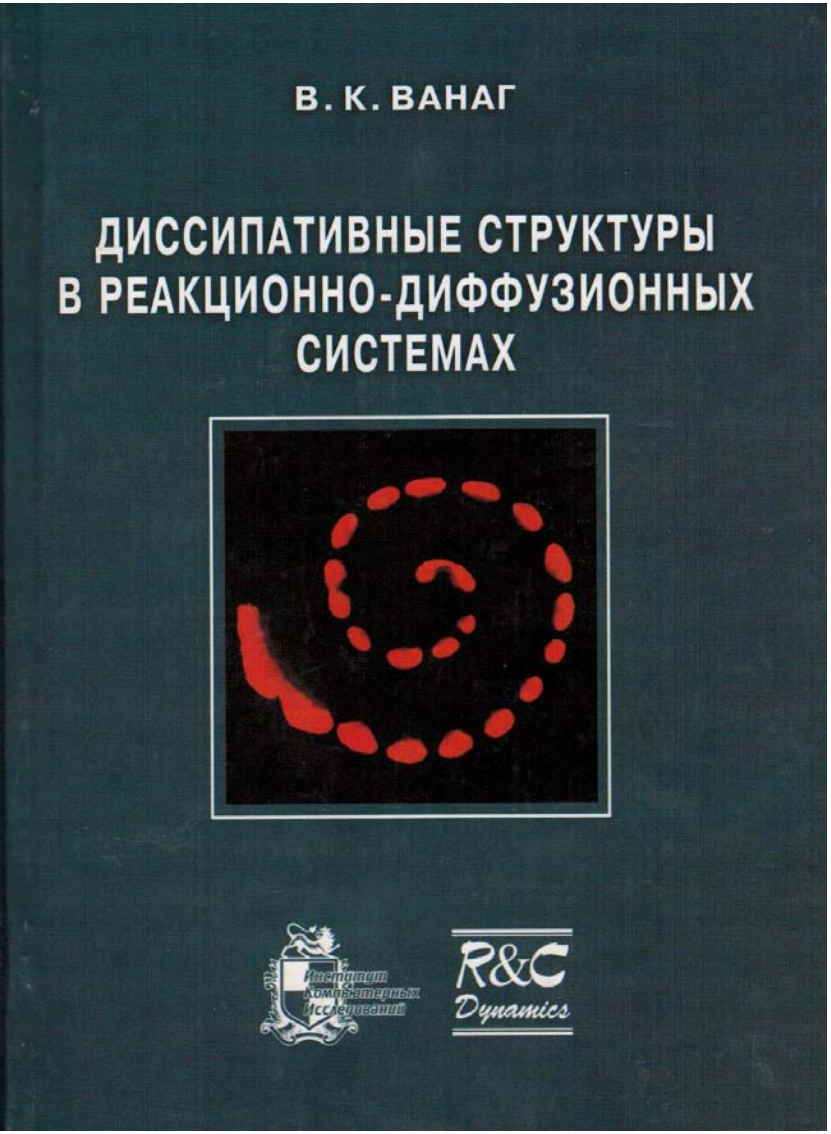
Пространственно-временные режимы в реакции Белоусова-Жаботинского







Эксперименты с BZ реакцией



Эксперимент и теория

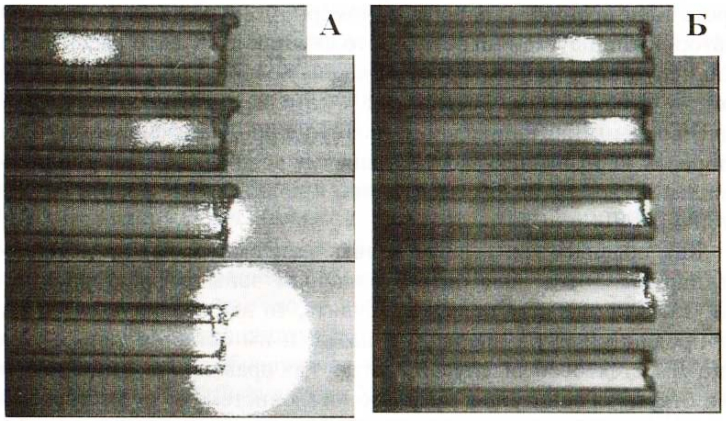


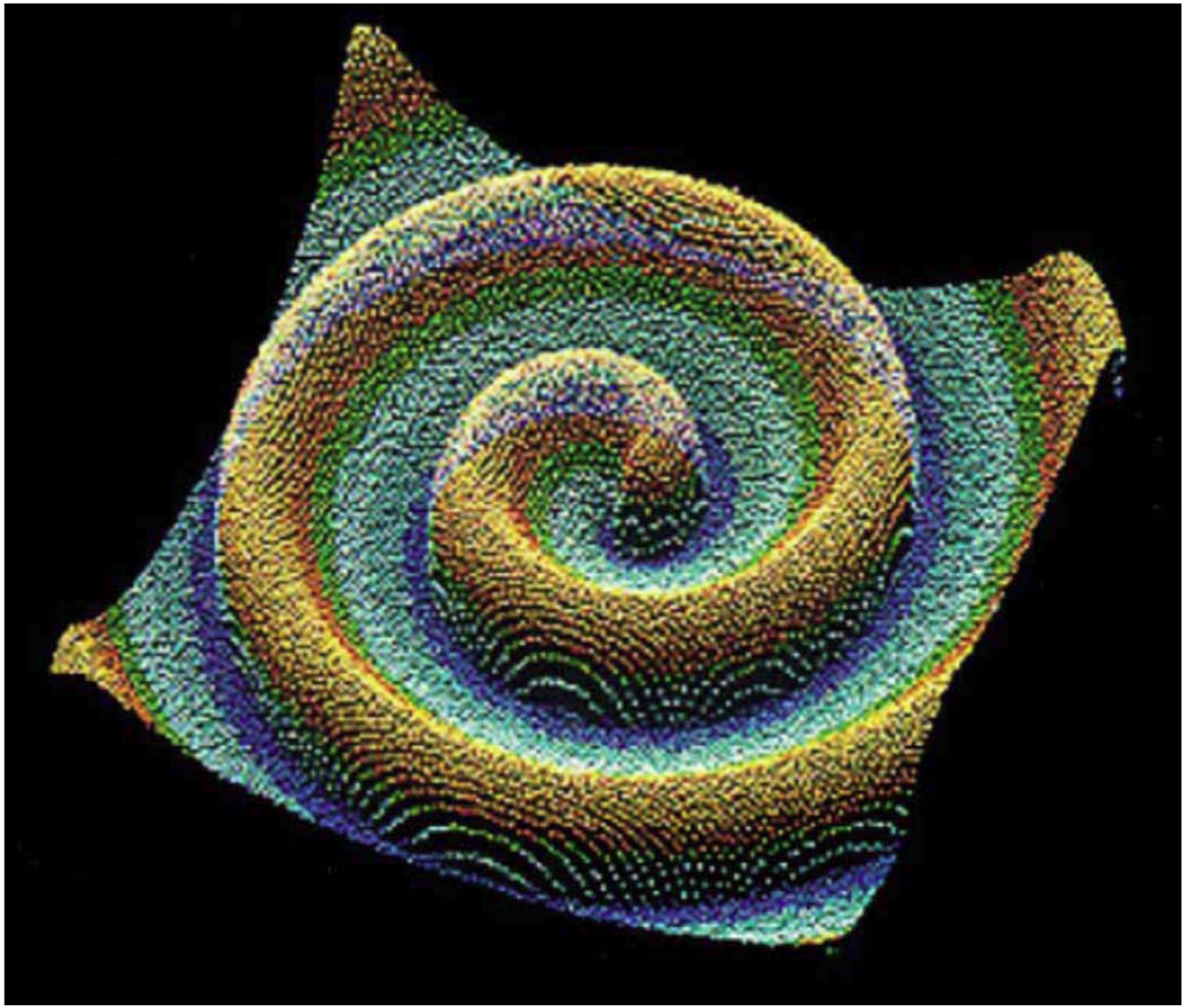
Рис. 3.8. Распространение волны в стеклянном капилляре в реакции Белоусова-Жаботинского. Химический состав БЖ реакции внутри капилляра и снаружи одинаков. Волна инициировалась на дальнем левом конце капилляра. Снимки на левой (А) и правой (Б) панелях сделаны через 5-секундные интервалы времени. Внутренний диаметр капилляра 160 мкм. (А) Общий размер = 1.45 мм × 0.71 мм, $[BrO_3^-]$ = 0.15 М. (Б) Общий размер = 1.9 мм × 0.44 мм, $[BrO_3^-]$ = 0.10 М. Концентрации других реагентов БЖ-реакции: $[H_2SO_4]$=0.14 М, [МА]=0.02 М, [катализатор] = 9×10^{-4} М (катализатор = сульфобатоферроин). Рисунок воспроизводится с любезного разрешения Kenneth Showalter[34]

Химический диод – два капилляра
Волна может выходить из капилляра с большим диаметром и входить в капилляр с малым диаметром. При движении в обратном направлении волна затухает при выходе из капилляра малого диаметра

Спиральные волны в BZ реакции

Заикин и Жаботинский первые обнаружили концентрические волны в1970. Волны распространяются из некоего центра, называемого пейсмекером и имеют форму мишеней для стрельбы. «Target patterns».

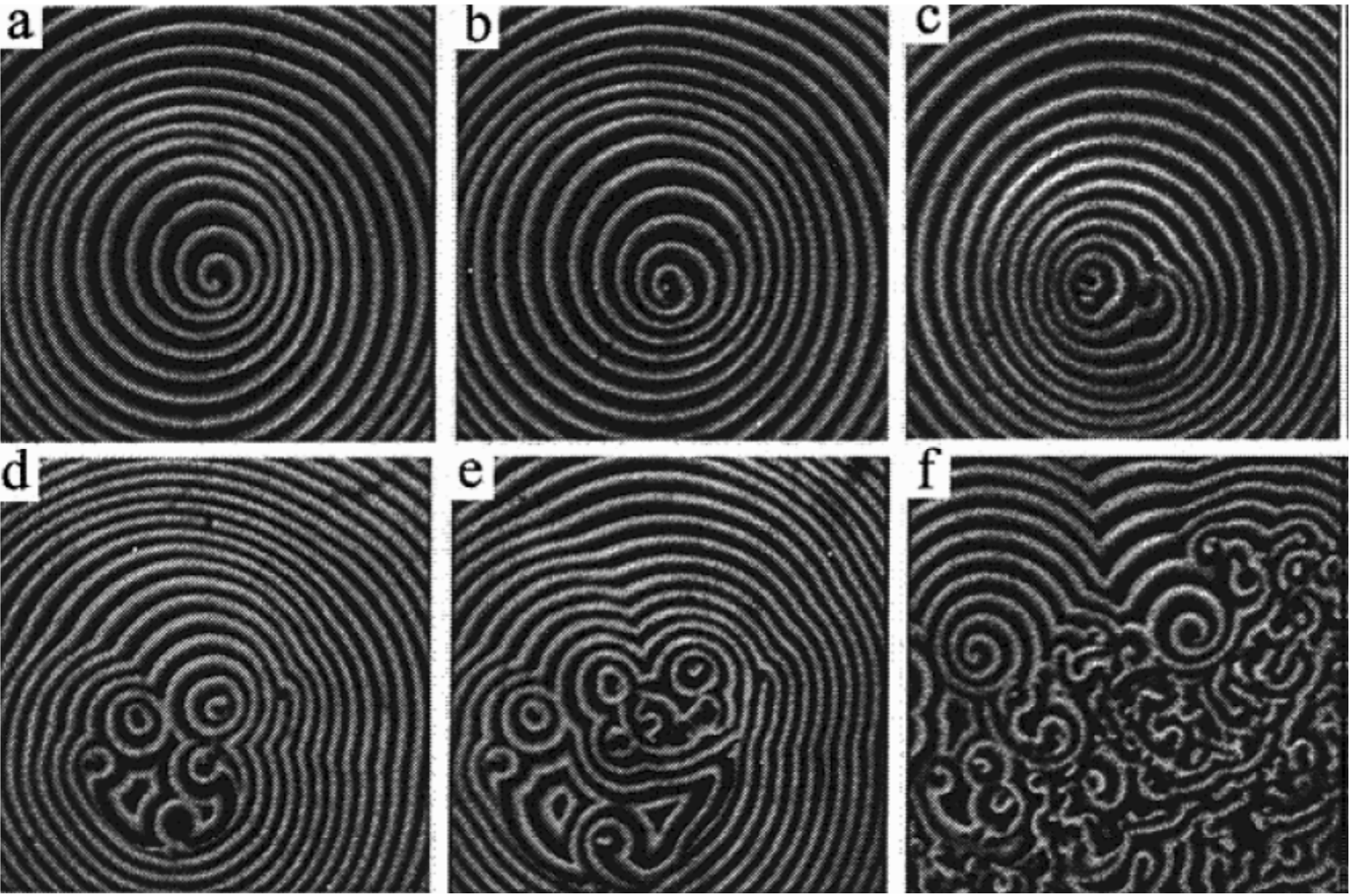
Винфри (Winfree) в 1972 открыл спиральные волны в пространственно-распределенной реакции Белоусова-Жаботинского.



А. С. Михайлов и Kenneth Showalter Physics Reports 425 (2006) 79.

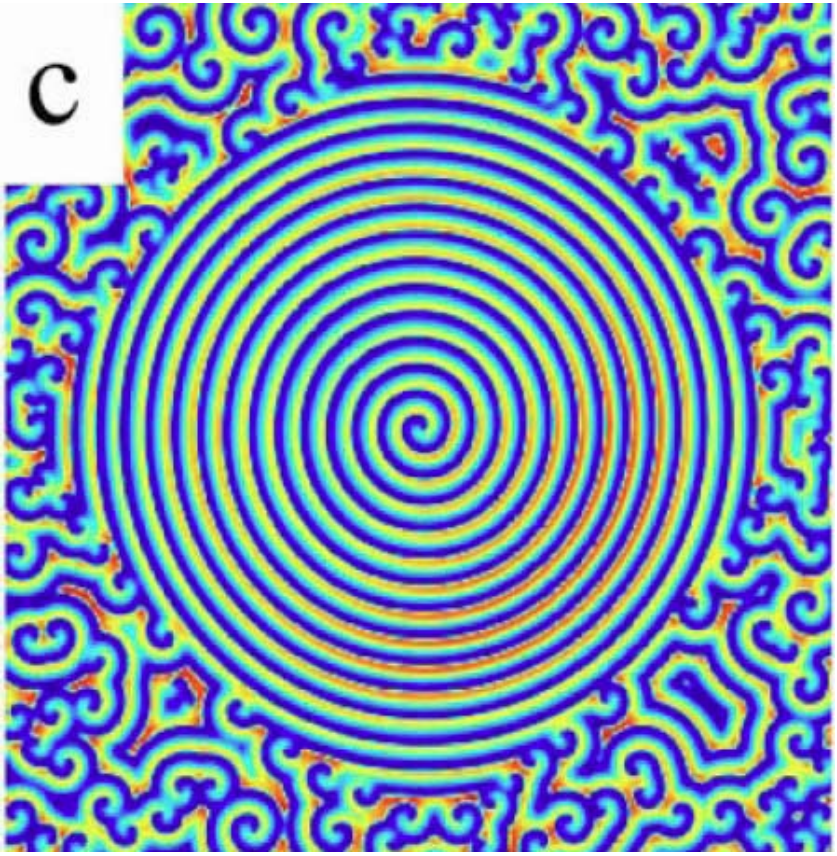
Спиральные волны в тонком слое возбудимой реакционной среды Белоусова-Жаботинского, размер ячейки 9 кв. мм. (Muller, Plesser et al. 1986)

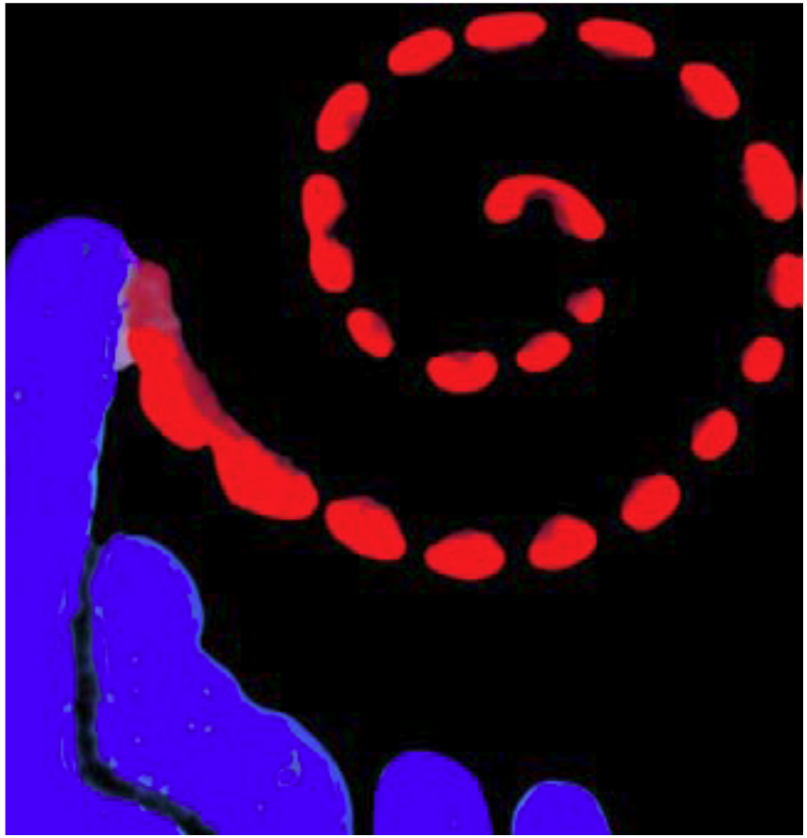
Допплер-Нестабильность спиральных волн



L.Q. Zhou, Q. Ouyang. *J. Phys. Chem. A*105 (2001) 112.

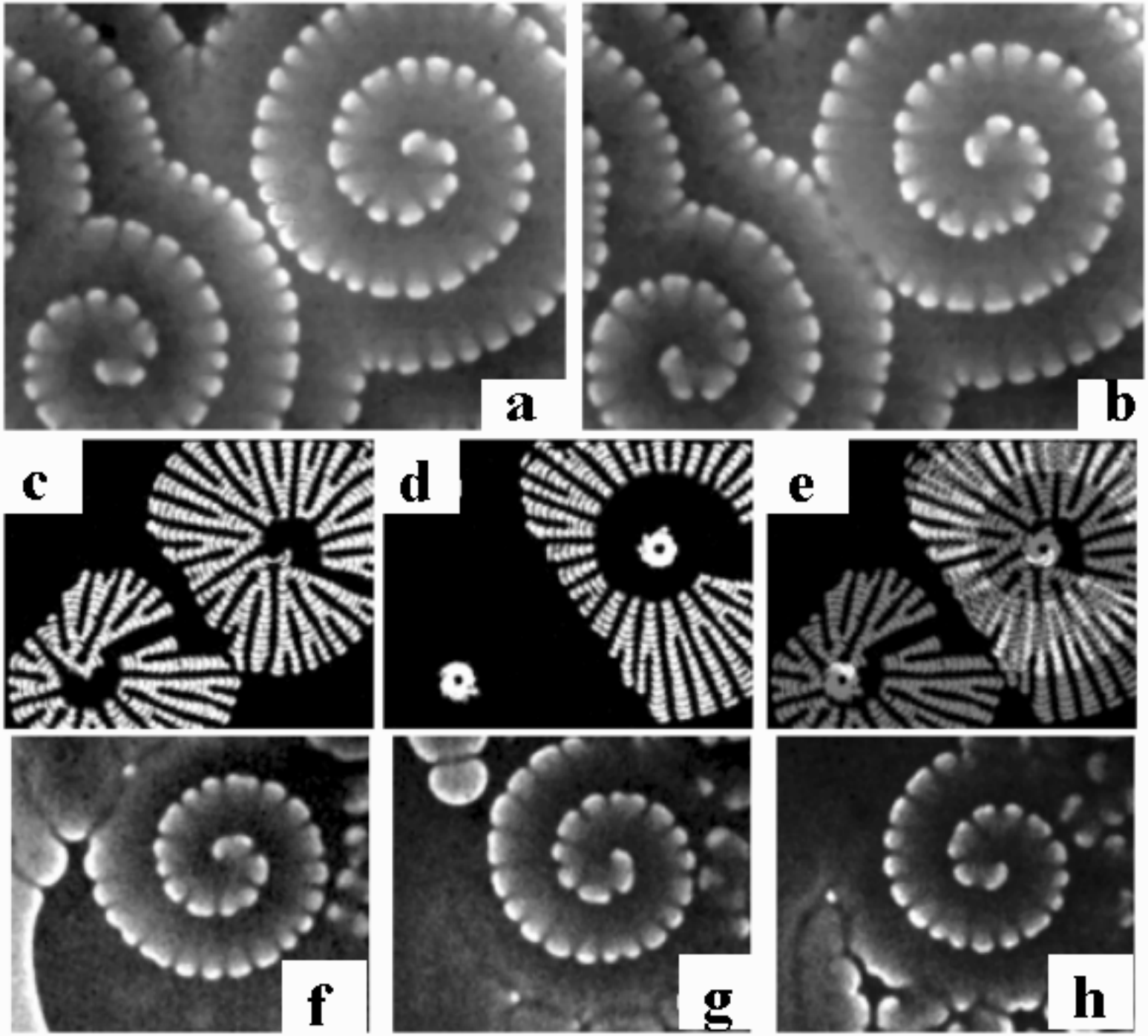
Нестабильности спиральных волн





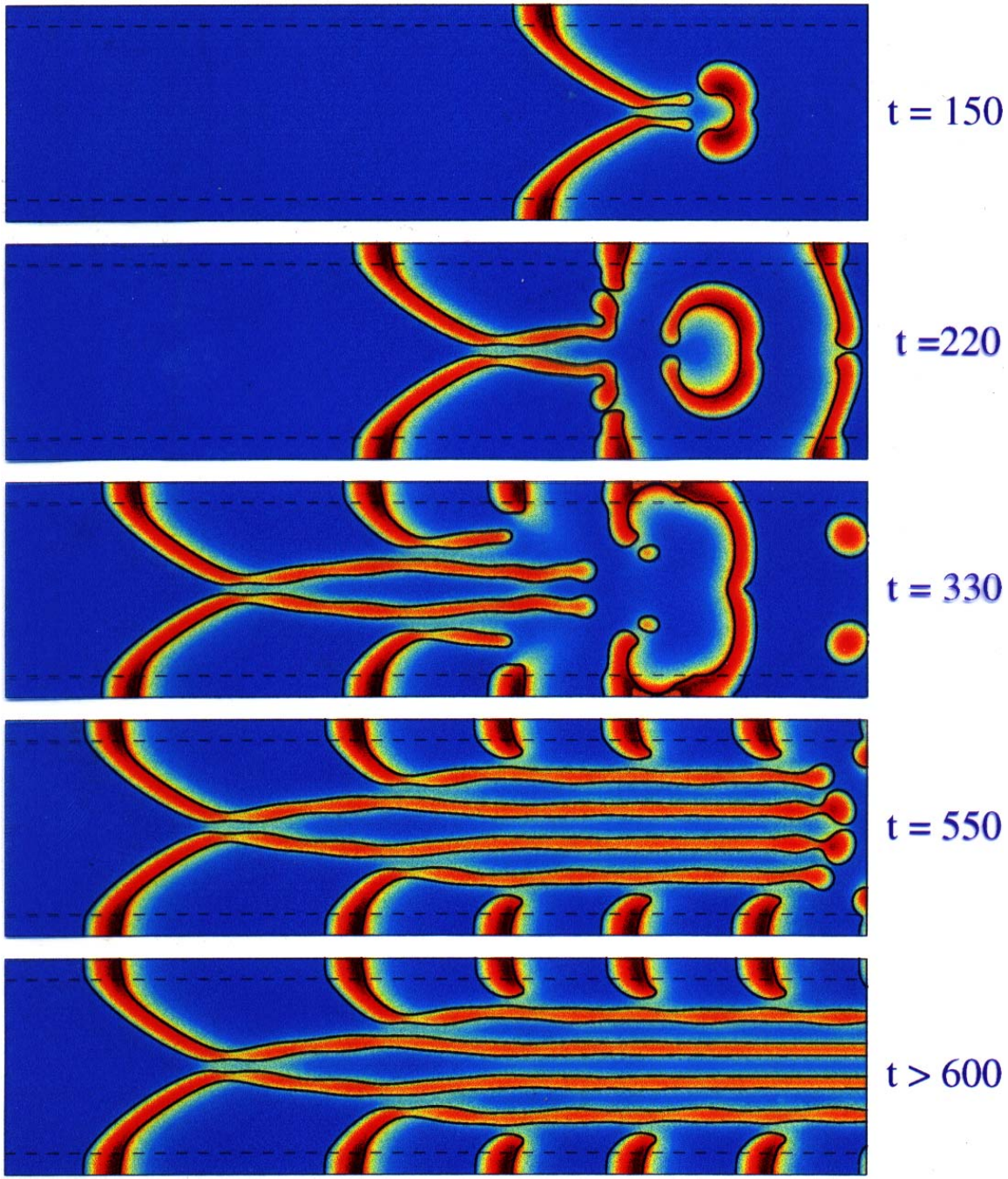
Zhang L., Gao Q., Wang Q, .et al
Phys. Rev. E 74 (2006) 046112.

V. K. Vanag and I. R Epstein, Proc. Natl. Acad. Sci. **100**, 14635 (2003).



Ванаг В.К.
Диссипативные структуры в реакционно-диффузионных системах

Изд. РХД
2008



Эволюция структур в системе B-Z реакции

В.Зыков, S.Muller

Структуры при периодическом воздействии

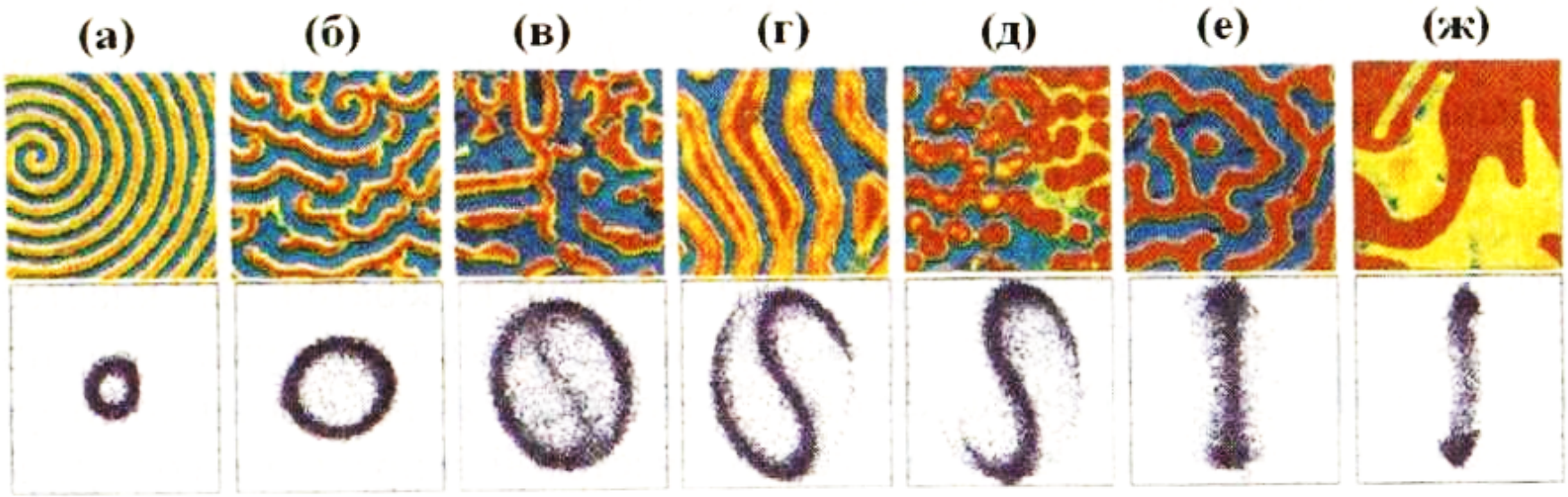
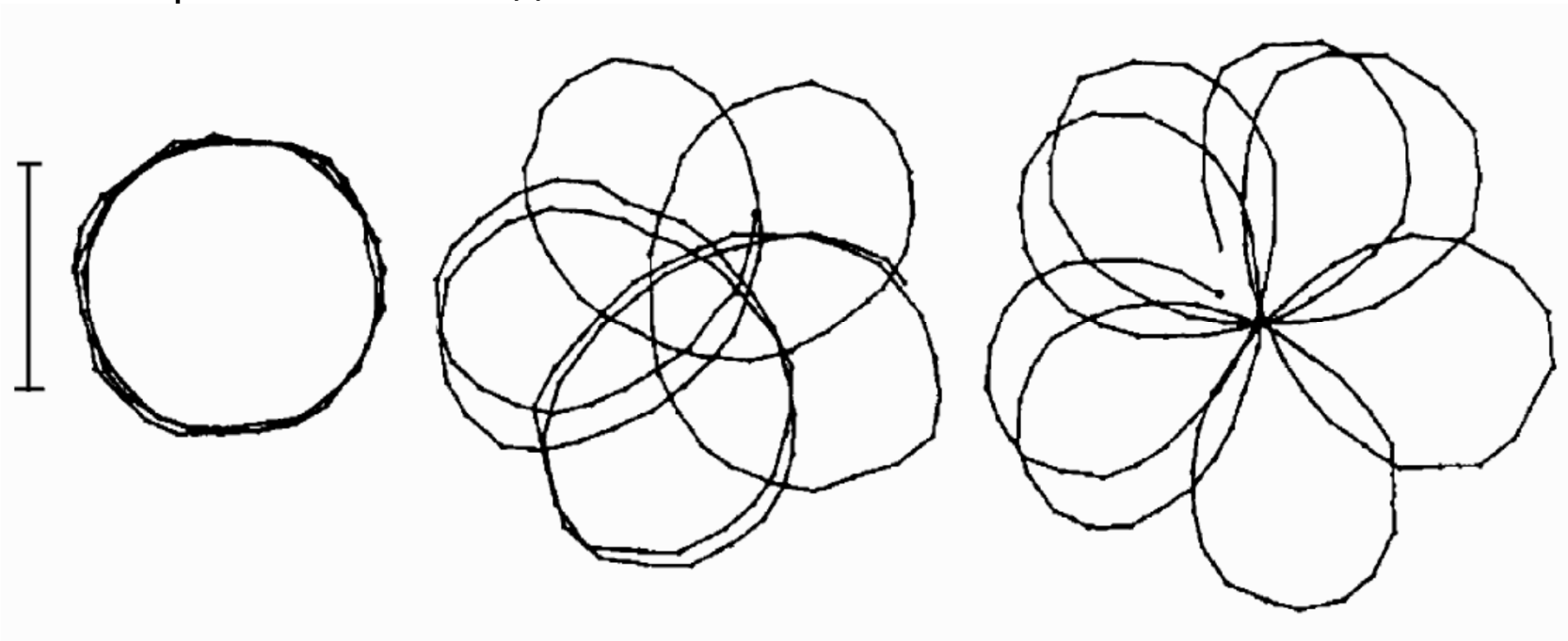


Рис. 8.9. Различные типы диссипативных структур в БЖ-реакции при ее периодическом освещении с частотой f (Гц) и интенсивностью I_{max} (Вт/м^2), соответственно равными (а) 0, 0, (б) 0.1, 119, (в) 0.0625, 214, (г) 0.0556, 248, (д) 0.0417, 358, (е) 0.0455, 386, (ж) 0.0385, 412. (а) – (в) – это волновые (движущиеся) структуры, (г)–(ж) — это стоячие структуры (колебательные кластеры). Все

Linn et al. Resonance Phase Patters in a Reaction-Diffusion system/ Phys.Rev.Lett 84, 4240(2000)

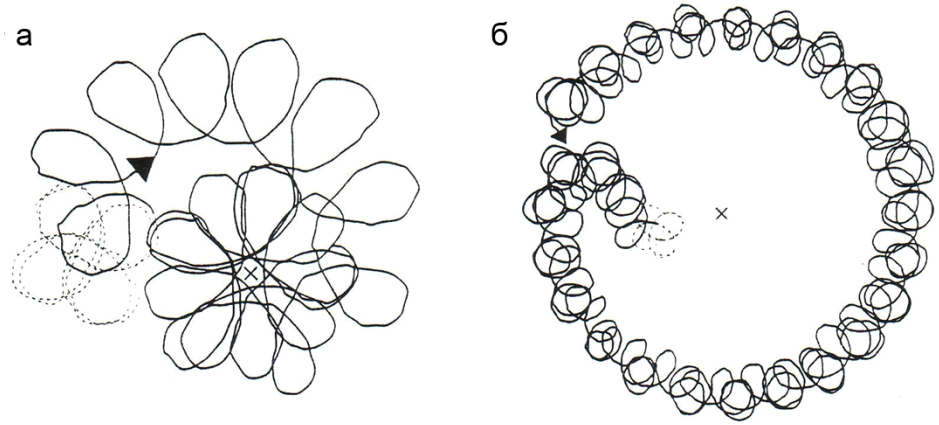
Меандринг

Кончик спиральной волны может быть неподвижен в пространстве или совершать сложные движения

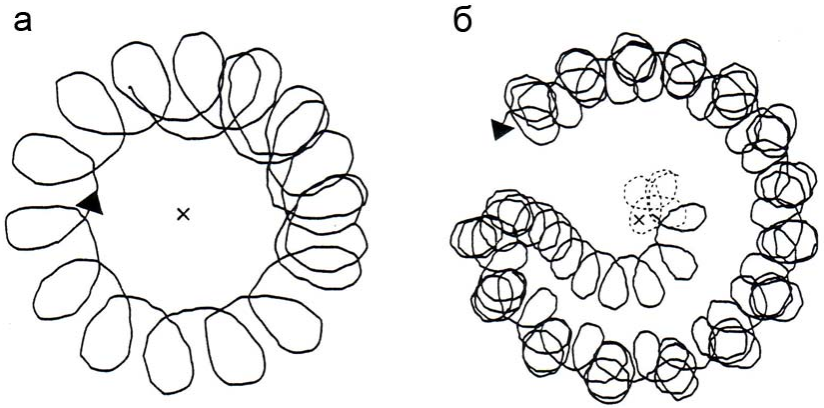


Вращение кончика спиральной волны (миандеринг) при [BrO3−] = 0.027, 0.0279, 0.0301 М. Масштабный отрезок равен1 мм. А. С. Михайлов и Kenneth Showalter Physics Reports 425 (2006) 79

Траектории кончика спиральной волны, полученные в эксперименте для светочувствительной BZ-реакции.



Эксперимент
(Grill et al., 1995)

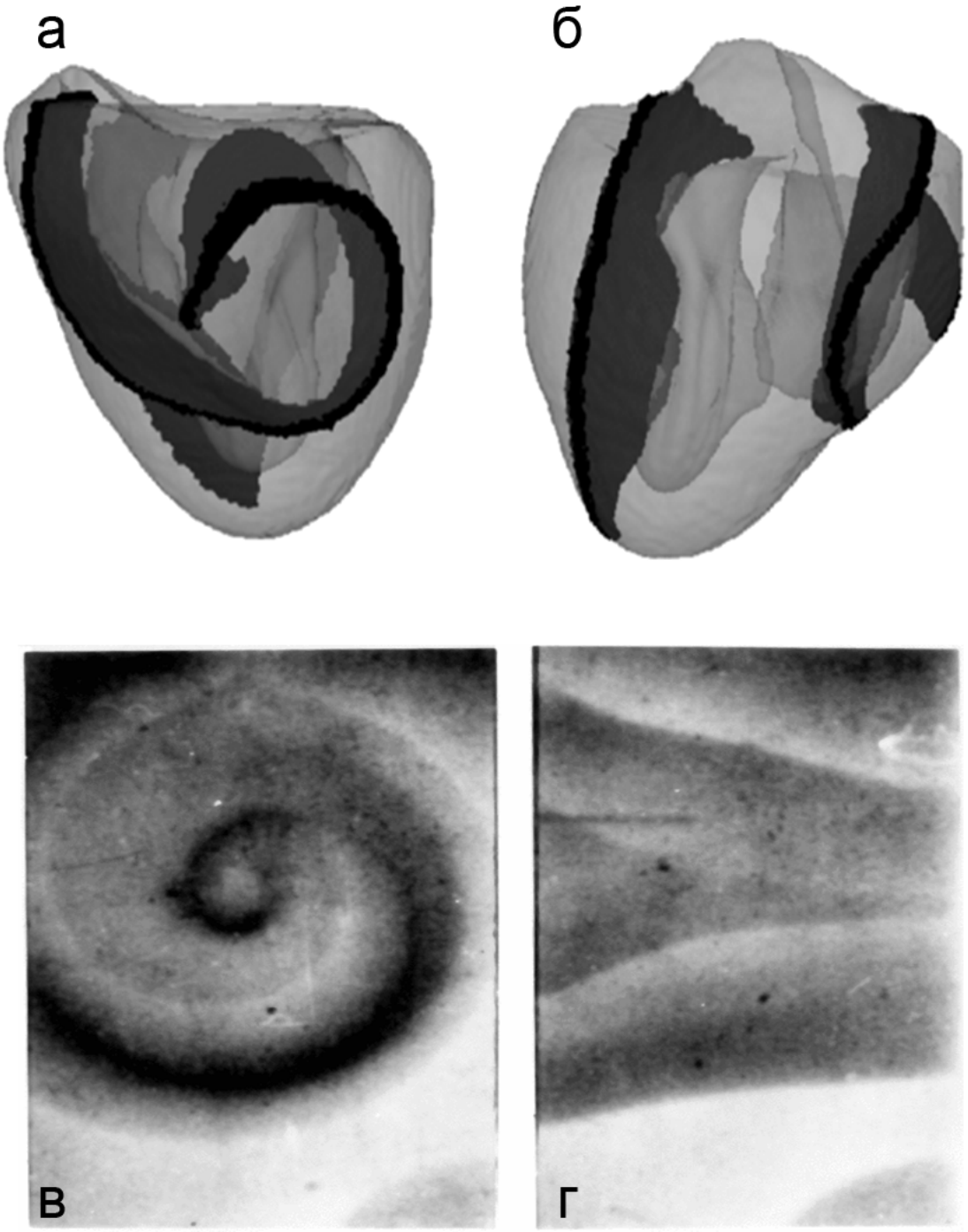


Модель
Grill, Zykov et al., 1995

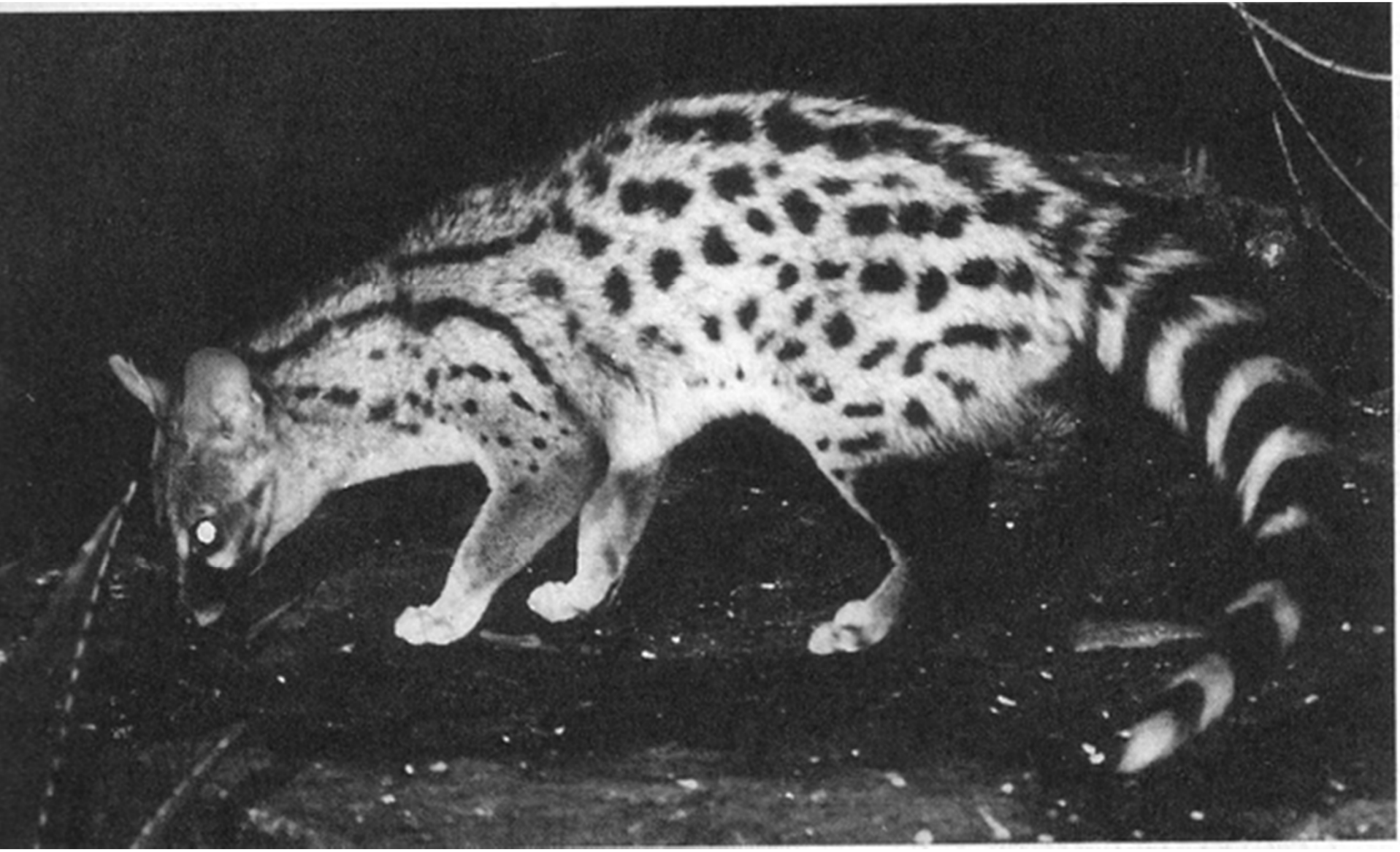
$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla^2 u + \frac{1}{\varepsilon}\left[u - u^2 - (fv + \phi)\frac{u-q}{v-q}\right],$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = u - v.$$

Выведение кончика волны за границу активной зоны – управление автоволновой активностью



Трехмерный вращающийся вихрь (реентри) в желудочках

собаки (а, б), модель (Aliev and Panfilov 1996)

и в реакции Белоусова-Жаботинского, эксперимент (в,г) (Алиев, 1994).