

[www.biophys.msu.ru](http://www.biophys.msu.ru)

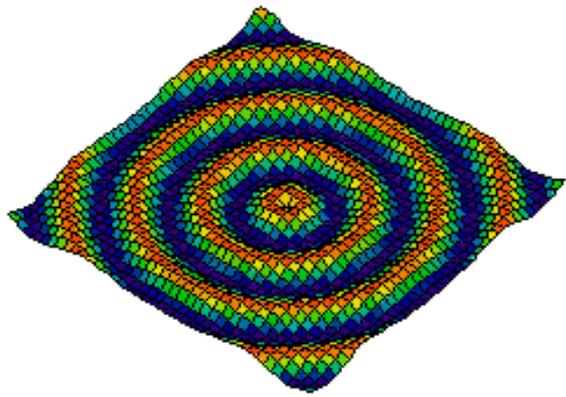
# Модели нелинейного мира

Лекция 9

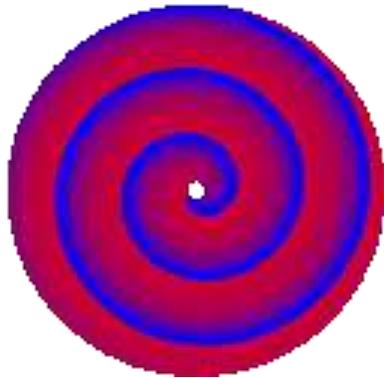
- **Галина Юрьевна Ризниченко**
- Каф. биофизики Биологического ф-та Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, к.119
- тел: +7(495)9390289; факс: (495)9391115;
- E-mail: [riznich@biophys.msu.ru](mailto:riznich@biophys.msu.ru)



[mathbio.ru/mnw](http://mathbio.ru/mnw)



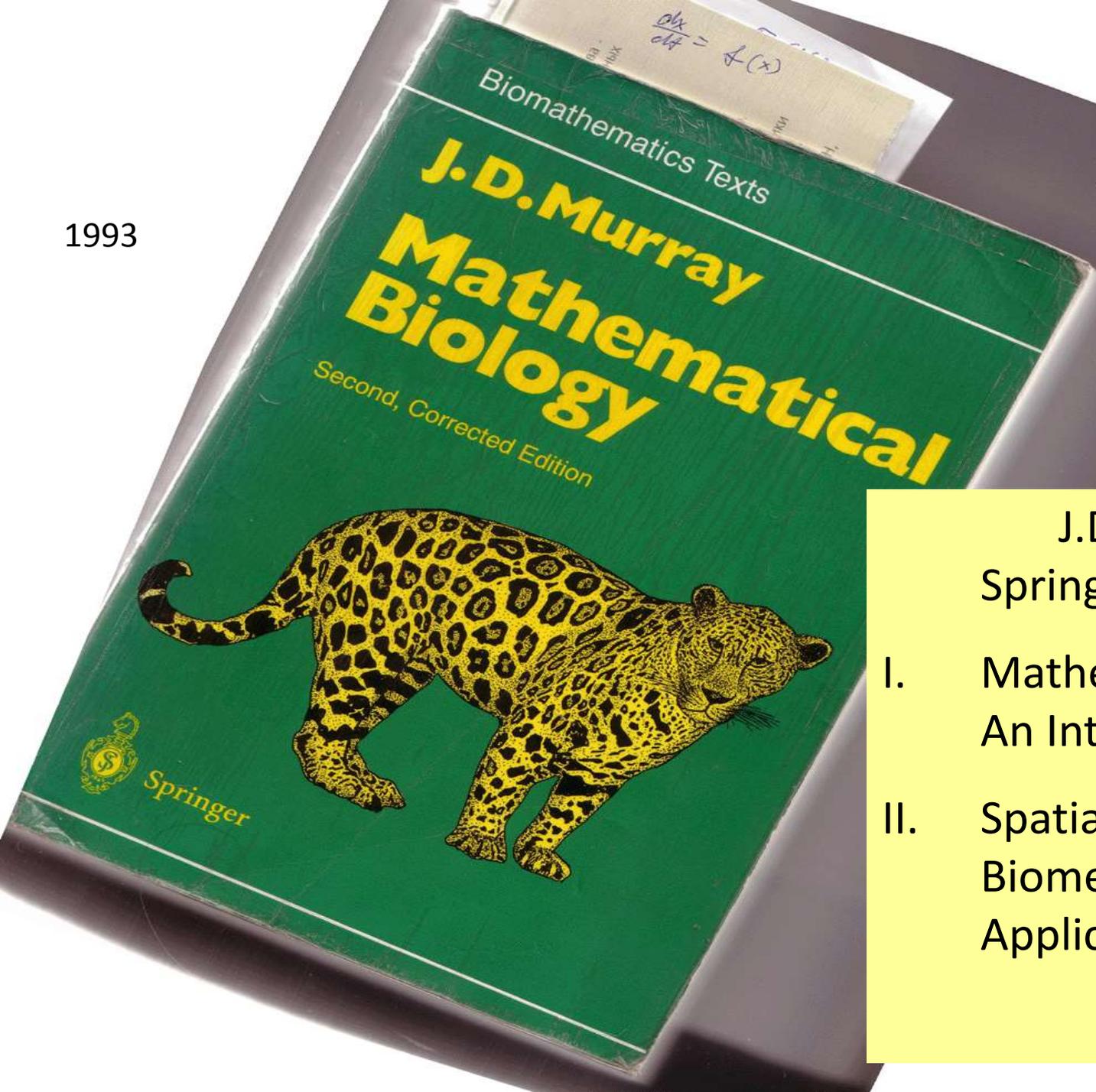
# Распределенные СИСТЕМЫ



# Самоорганизация в пространстве:

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

1993

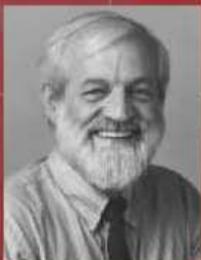


J.D.Murray.

Springer

- I. Mathematical biology. An Introduction. 2003
- II. 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



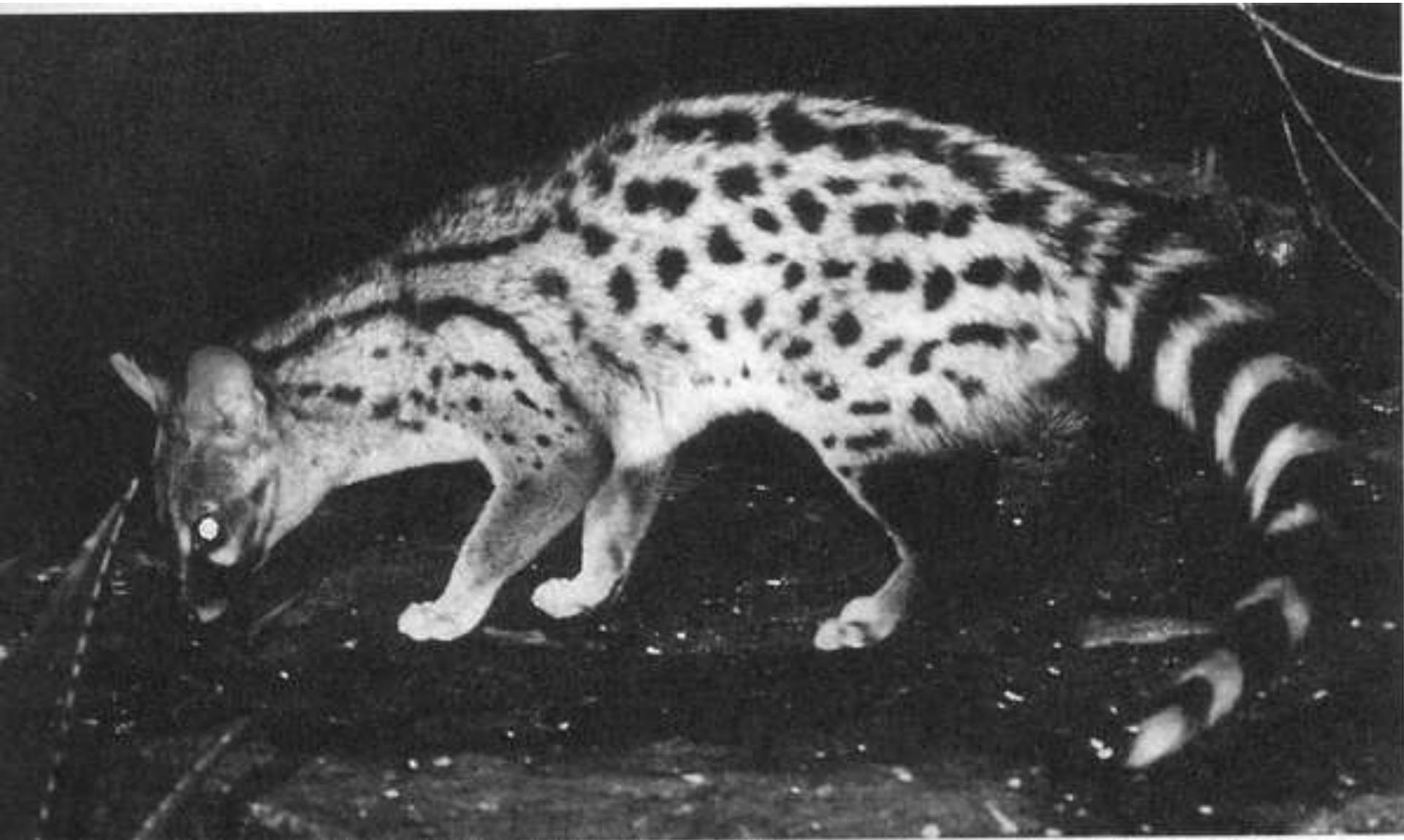
БИОФИЗИКА  
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Джеймс Мюррей  
**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ  
БИОЛОГИЯ**



**ТОМ 1: ВВЕДЕНИЕ**



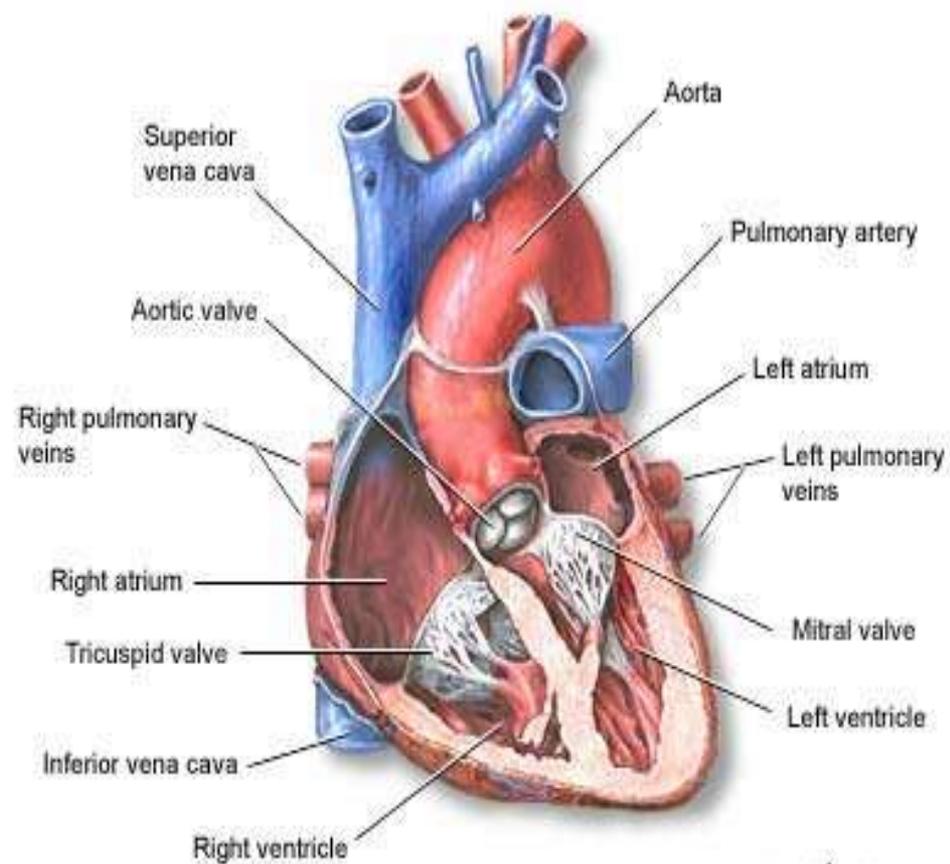
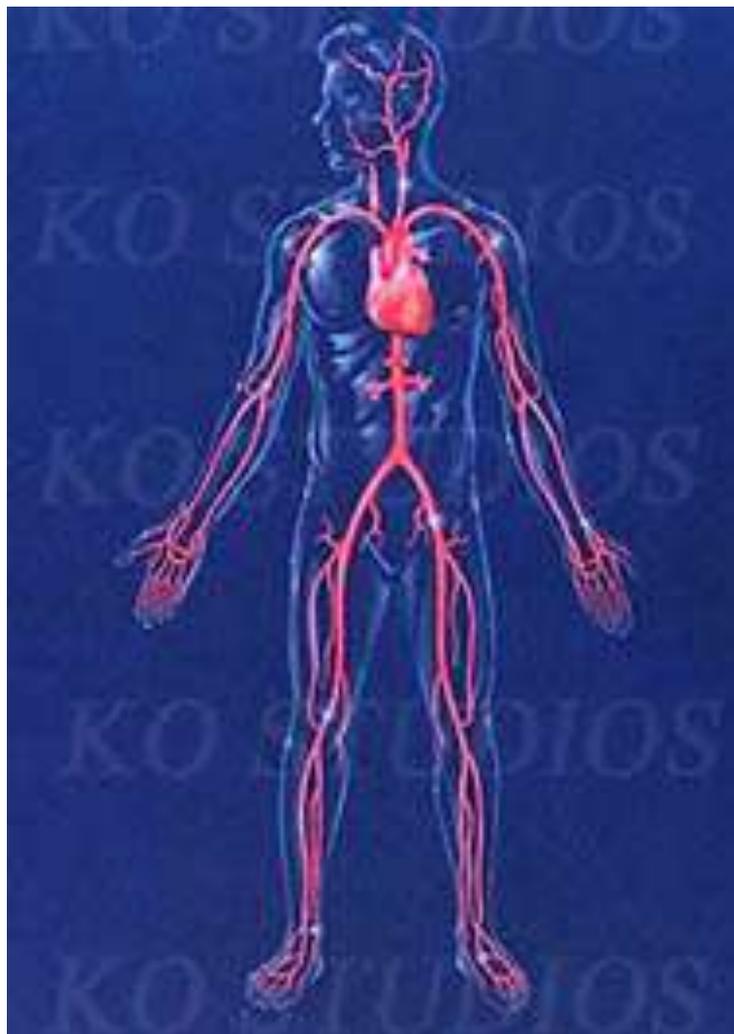


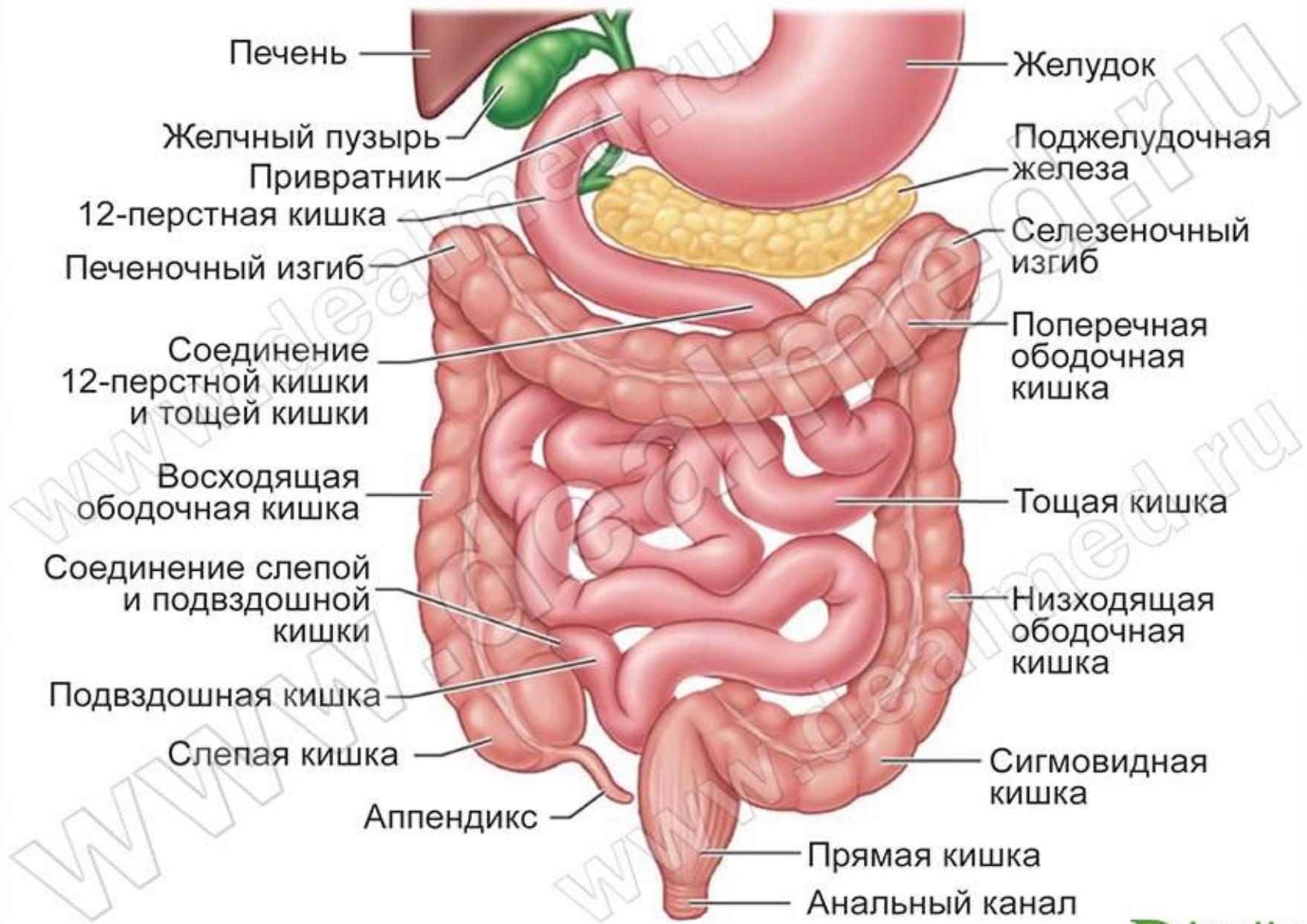


# Распространение волн возбуждения

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

# Строение сердца





Печень

Желудок

Желчный пузырь

Поджелудочная железа

Привратник

12-перстная кишка

Селезеночный изгиб

Печеночный изгиб

Поперечная ободочная кишка

Соединение 12-перстной кишки и тощей кишки

Тощая кишка

Восходящая ободочная кишка

Низходящая ободочная кишка

Соединение слепой и подвздошной кишки

Подвздошная кишка

Слепая кишка

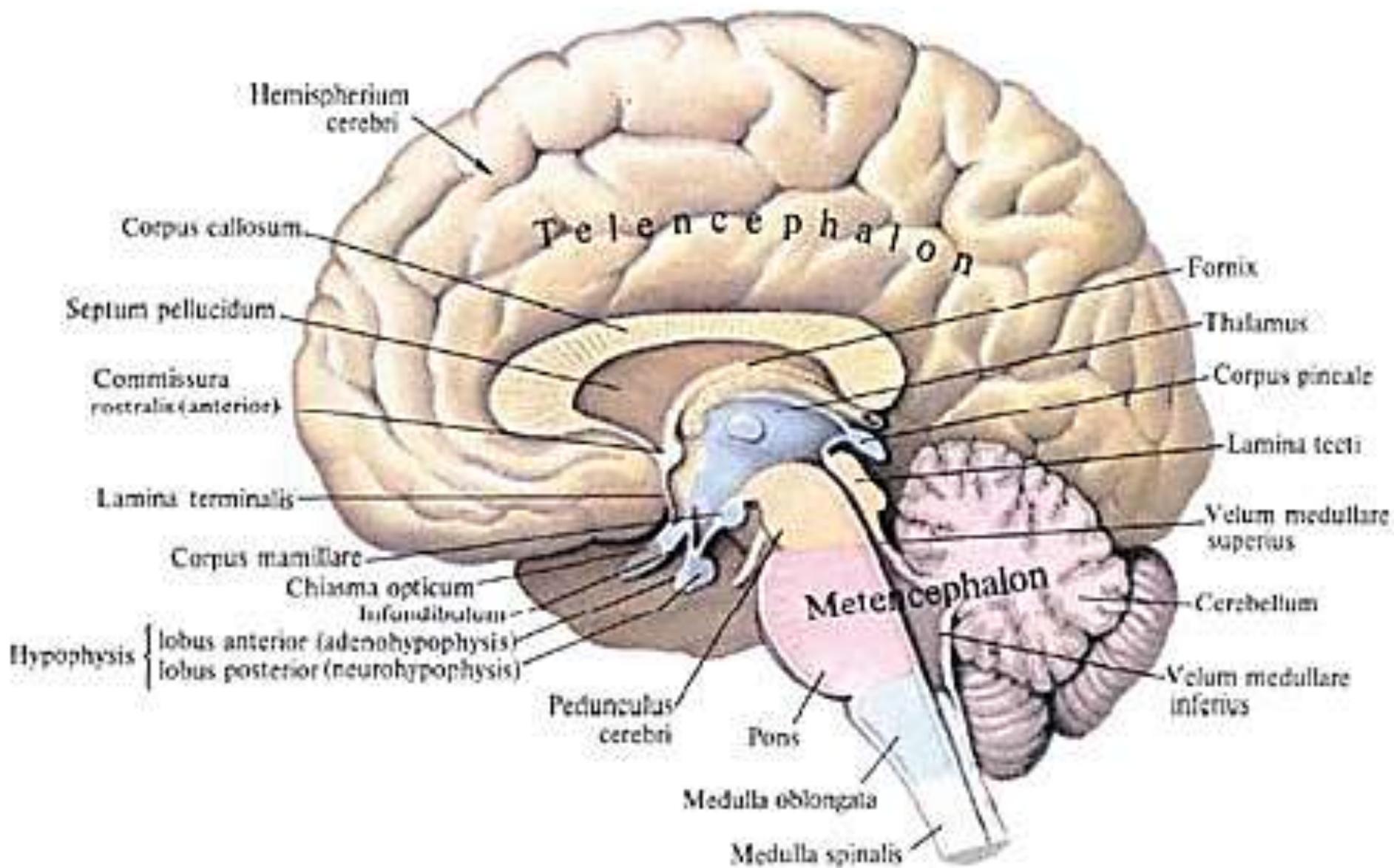
Сигмовидная кишка

Аппендикс

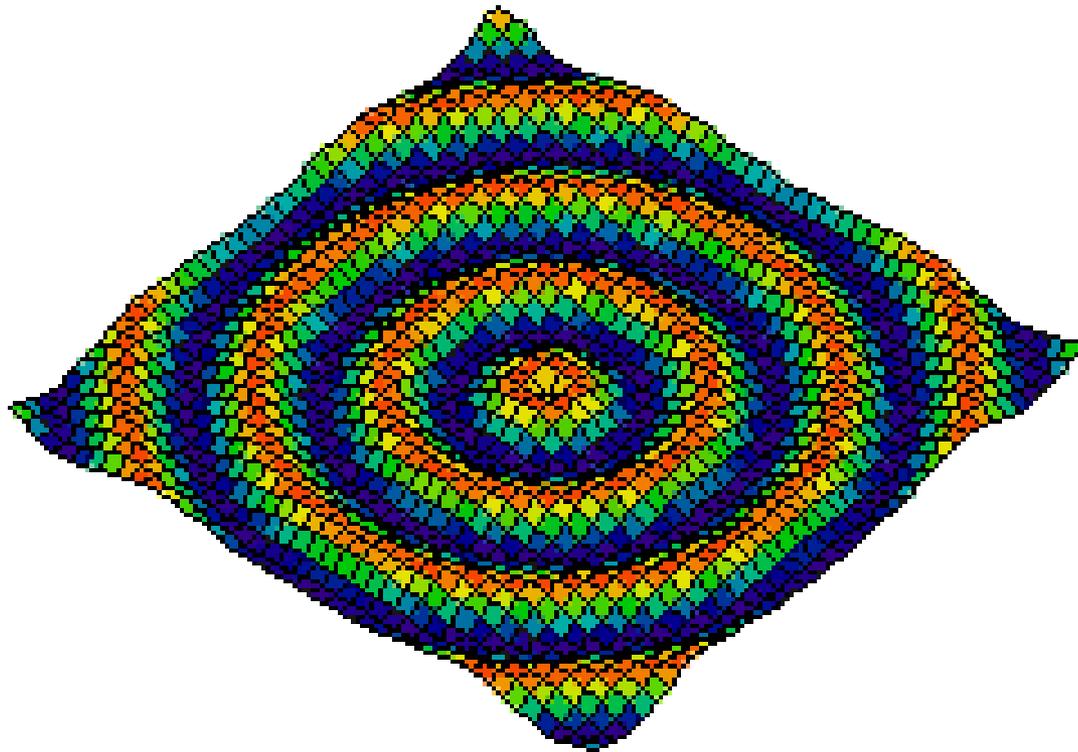
Прямая кишка

Анальный канал

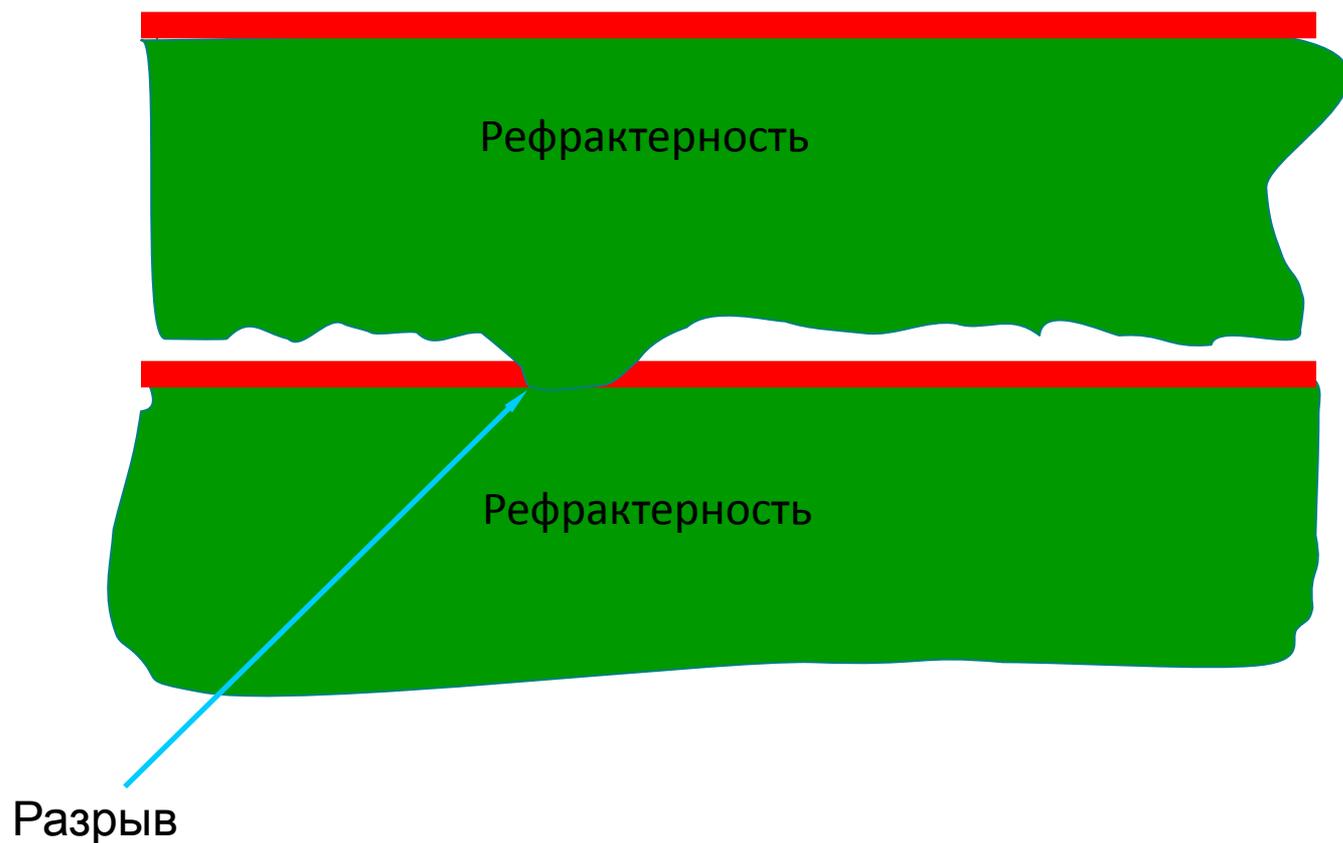
# Головной мозг взрослого, правое полушарие. медиальная поверхность



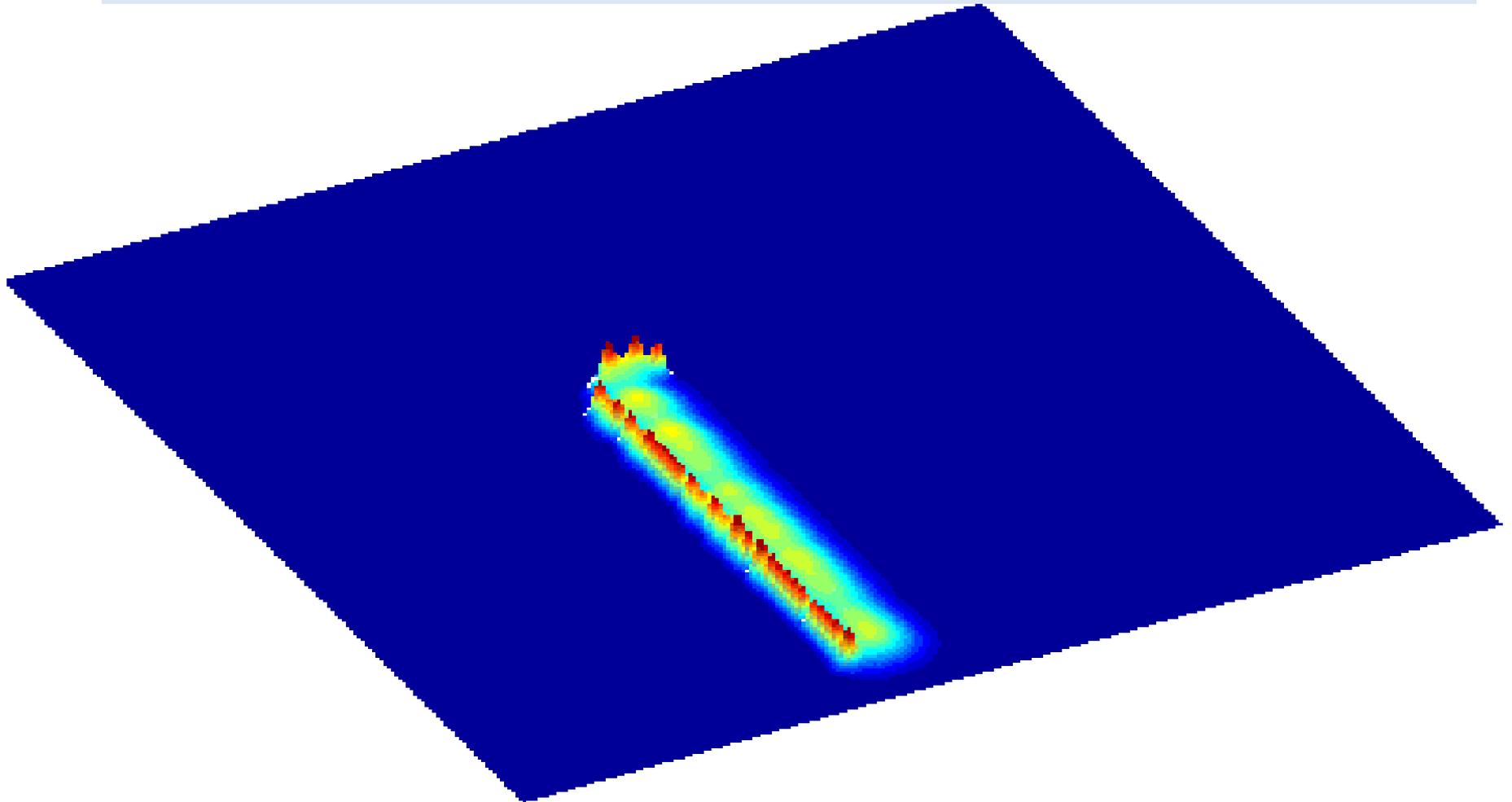
Волна возбуждения. В середине –  
ведущий центр



# Разрыв волны возбуждения

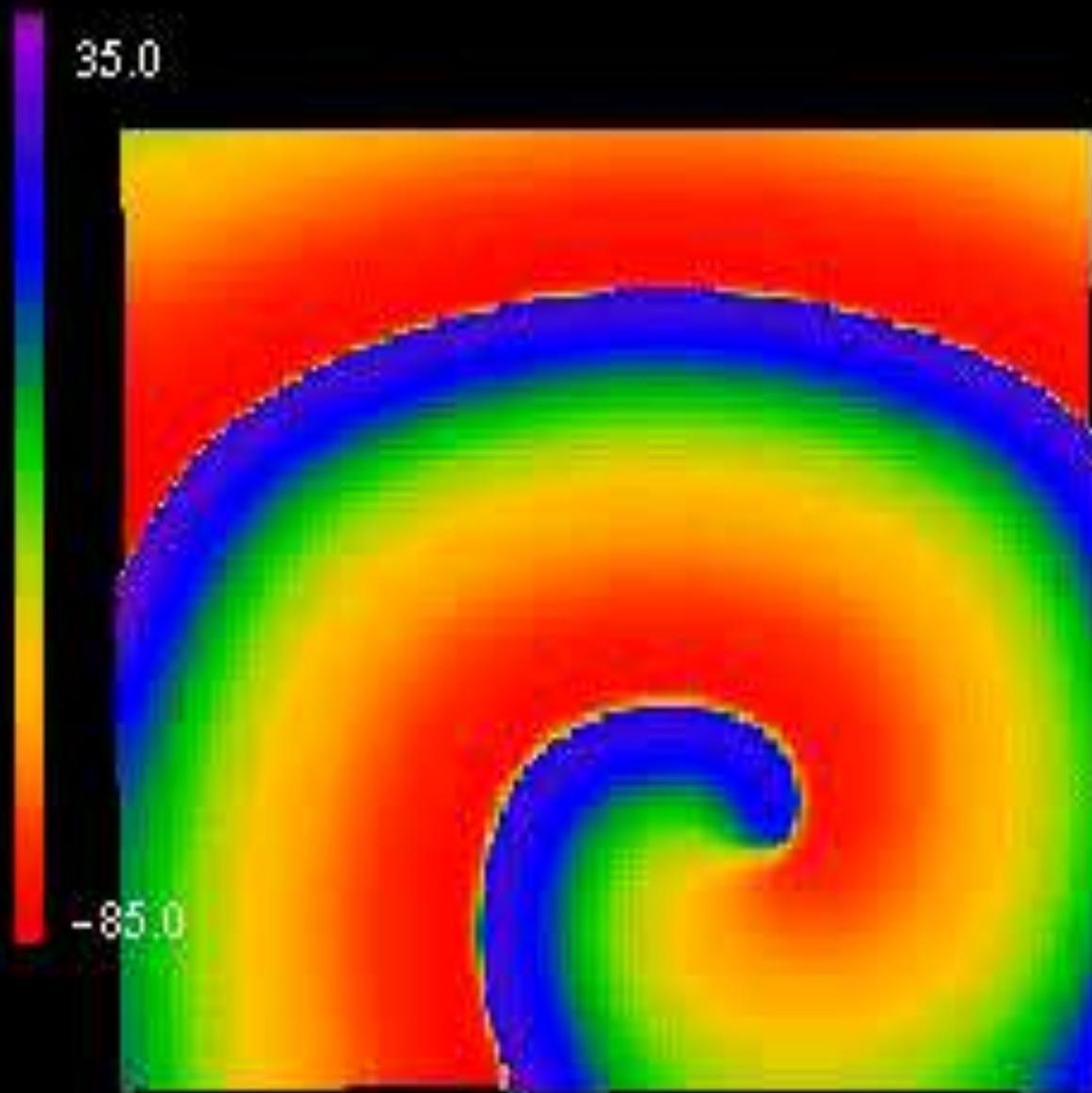


# Разрыв фронта и возникновение спиральной волны

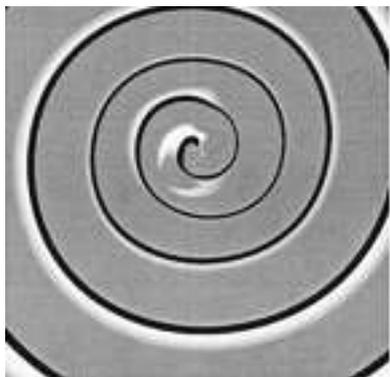


# Спиральная волна

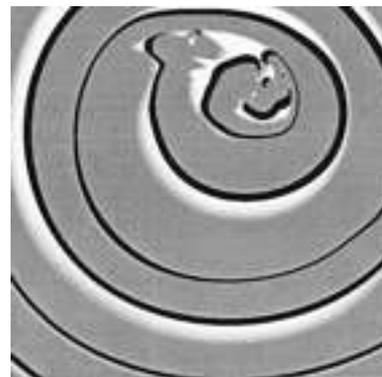
4037 milliseconds, frame 37



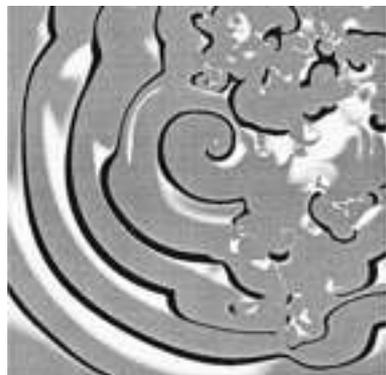
# Рождение множества волн (т.е. пространственно-временного хаоса) – фибрилляция



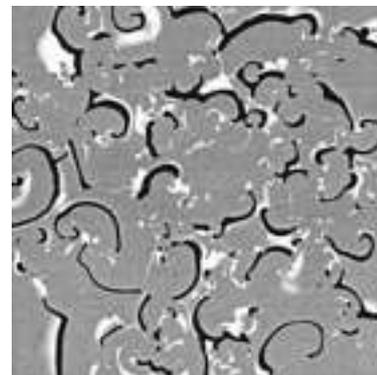
а. Исходная спиральная волна



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

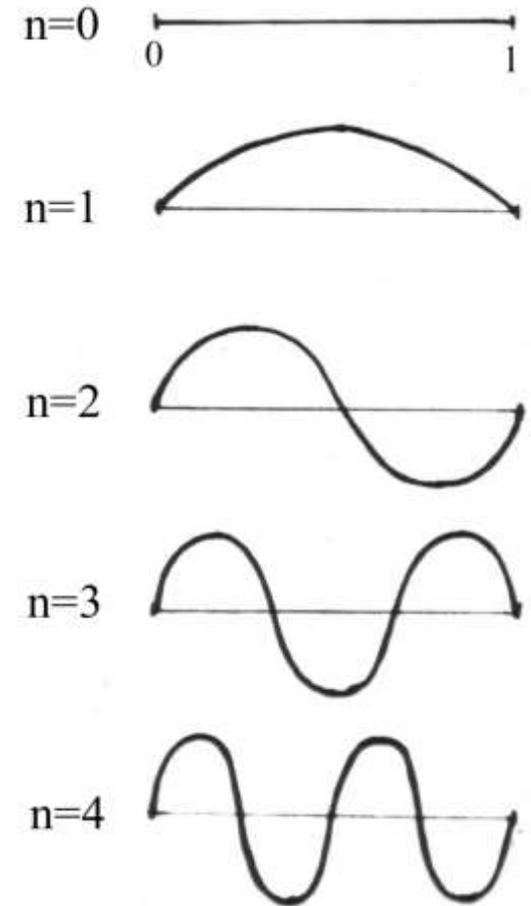
Уравнения  
Математической  
физики

# 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  $l$ )

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

Краевые 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)

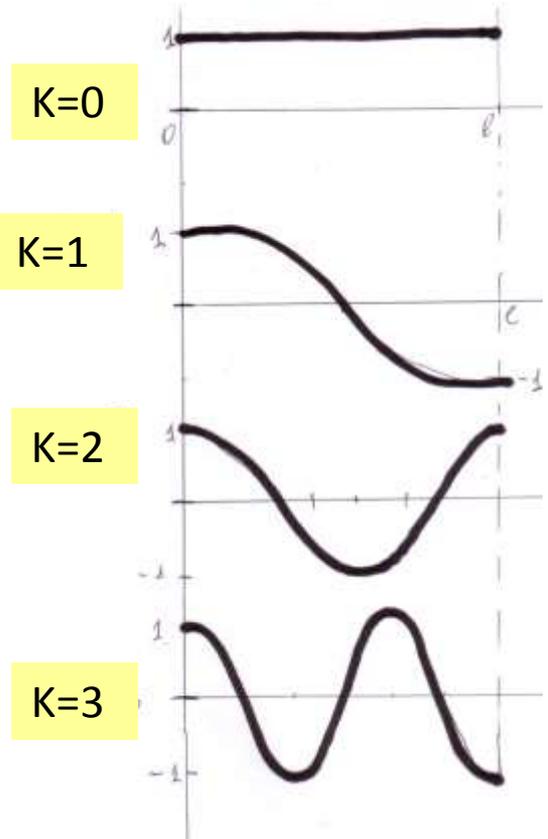
$$\frac{\partial C}{\partial t} = f(C) + D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2}.$$

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

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

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

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



Алан Тьюринг  
1912-1954



1917-2003

# Брюсселятор

И. Пригожин, Р. Лефевр (1965)



Простейшая реализация кубической  
нелинейности в химической реакции



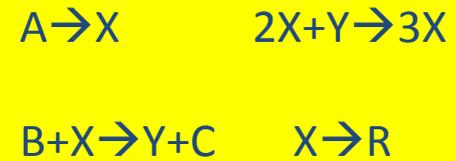
(тримолекулярная реакция)

# Система уравнений

Если конечные продукты  $C$  и  $R$  удаляются из реакционного пространства, а субстрат  $A$  находится в избытке,  $k_{-1} = k_{-3} = k_{-4} = 0$ . Пусть также  $k_{-2} = 0$ . Значения остальных констант положим равными единице.

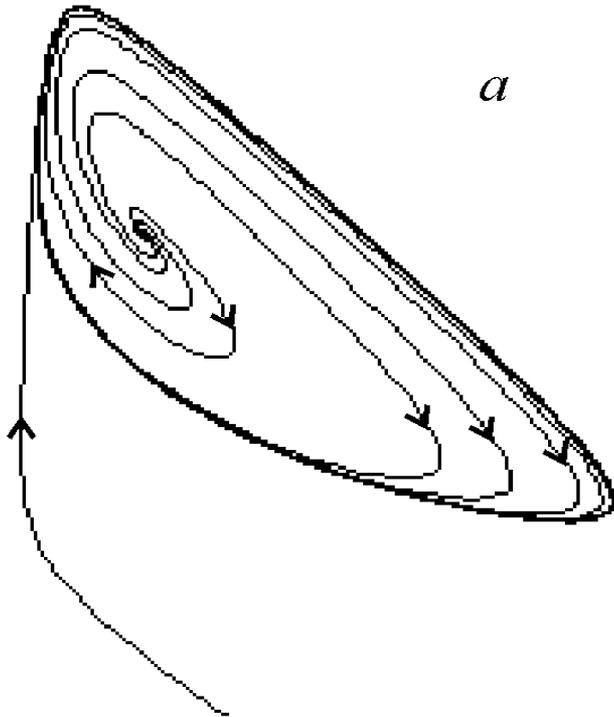
$$\frac{dx}{dt} = A + X^2 Y - (B + 1) X$$

$$\frac{dy}{dt} = BX - X^2 Y.$$

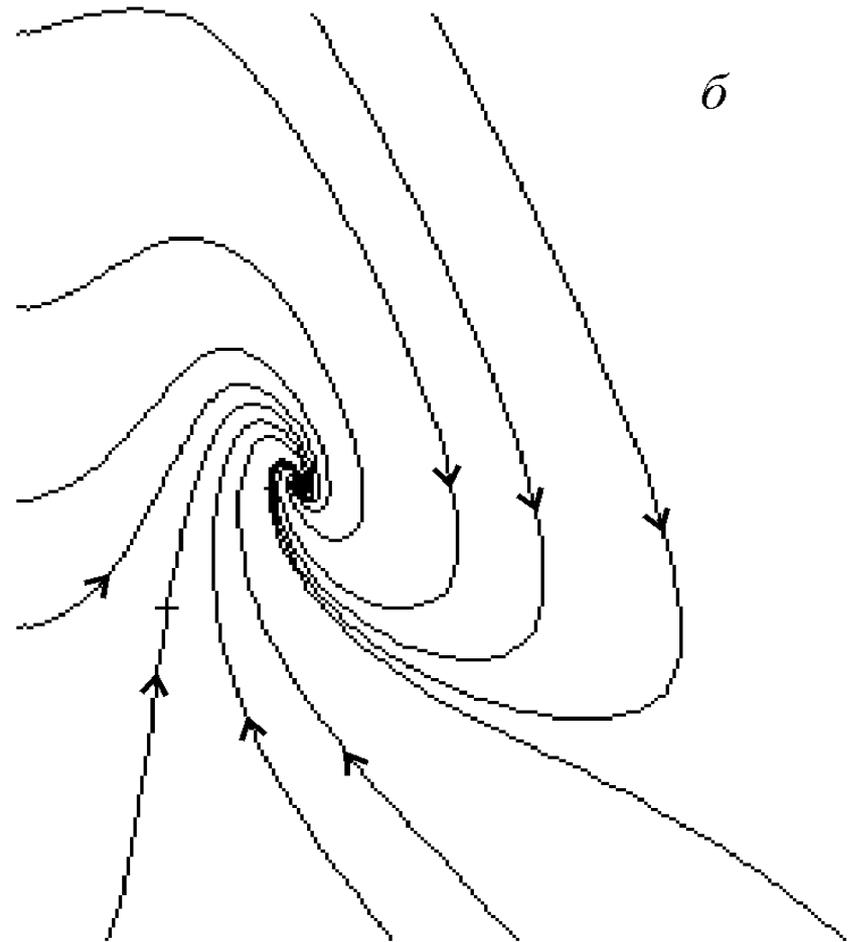


$$\bar{X} = A, \quad \bar{Y} = \frac{B}{A}.$$

# Брюсселятор



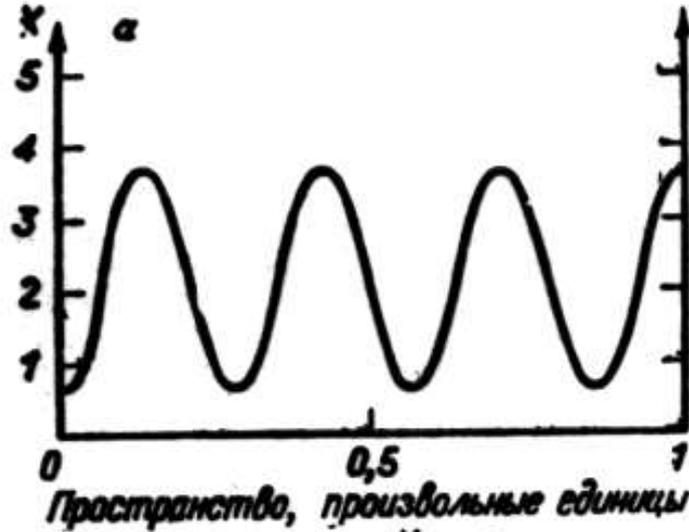
*a*



*б*

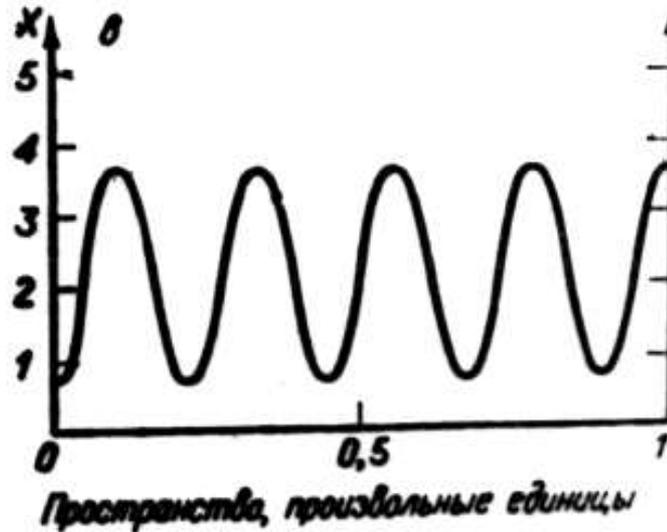
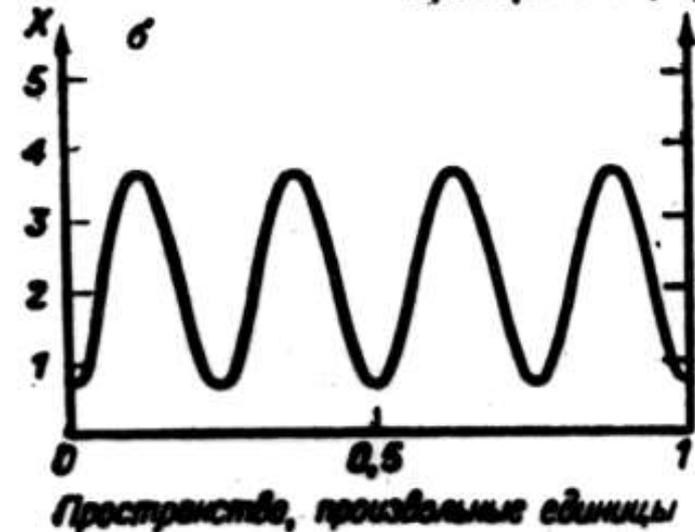
Фазовый портрет системы брюсселятор при  $B > 1 + A^2$  (а) и  $B < 1 + A^2$  (б).

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



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

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



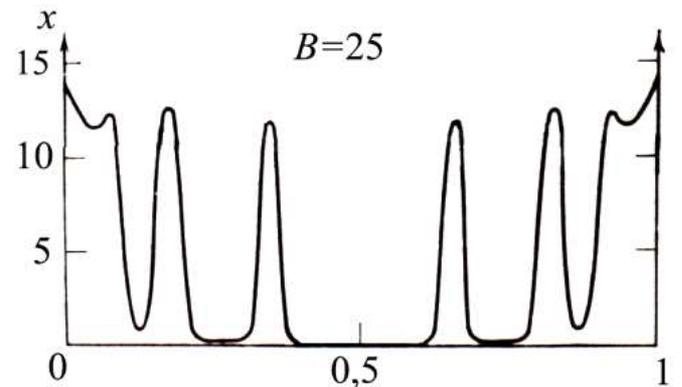
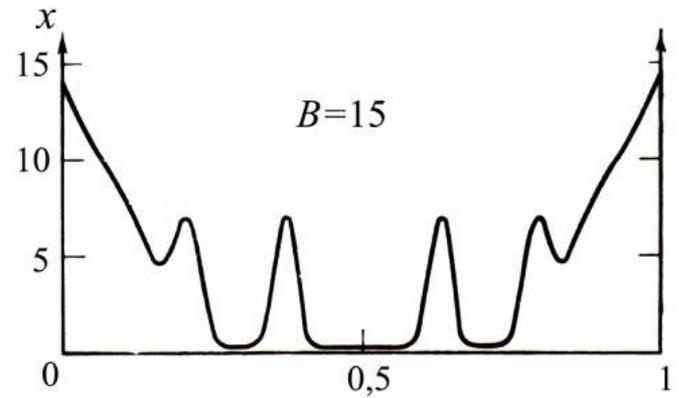
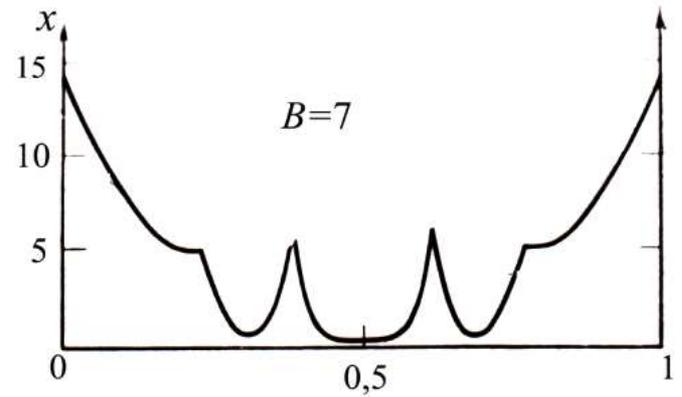
Вещество  $B$  равномерно распределено по объему, а концентрация вещества  $A$  поддерживается постоянной на границе,

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

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

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

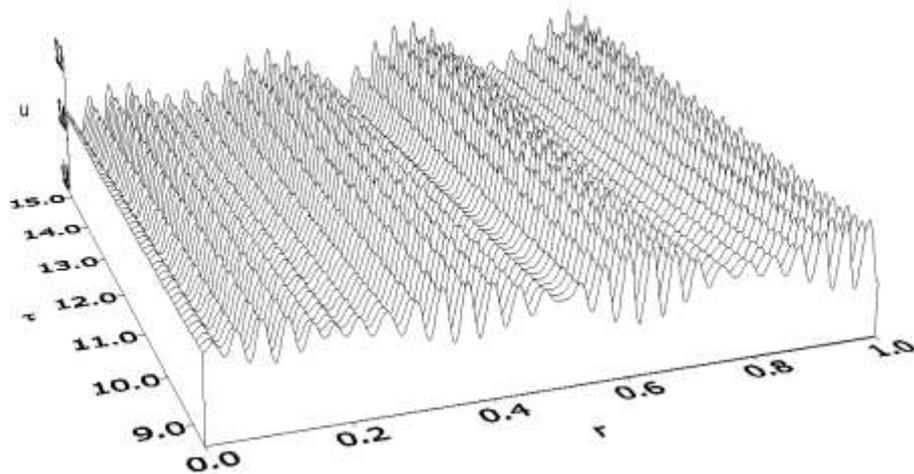
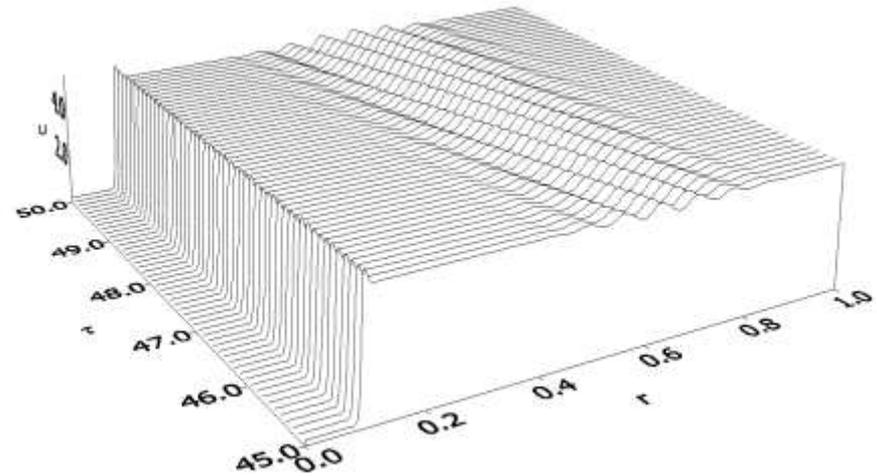
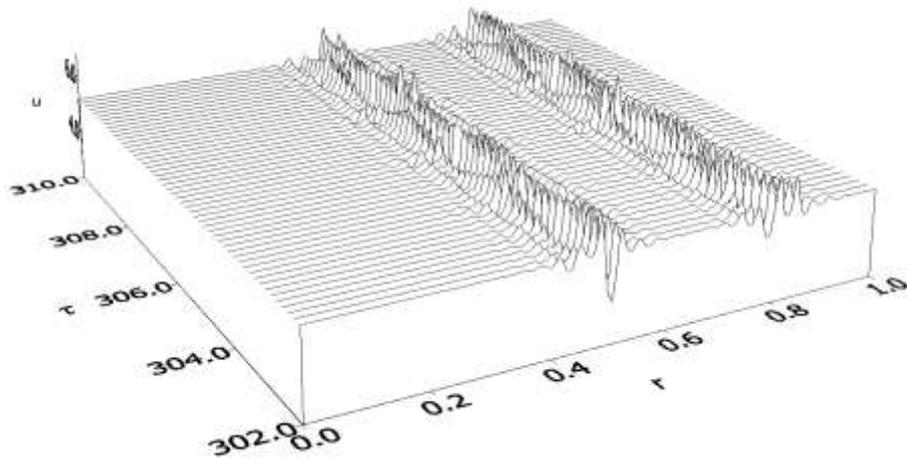
$$A(0) = A(l) = \bar{A}$$



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



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

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

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

# Безразмерные уравнения гликолиза

$$\frac{dx}{dt} = 1 - xy,$$

Ф6Ф

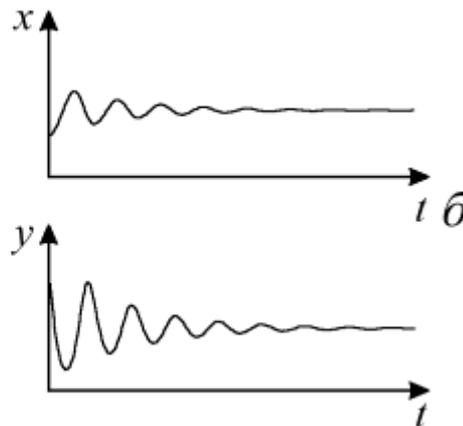
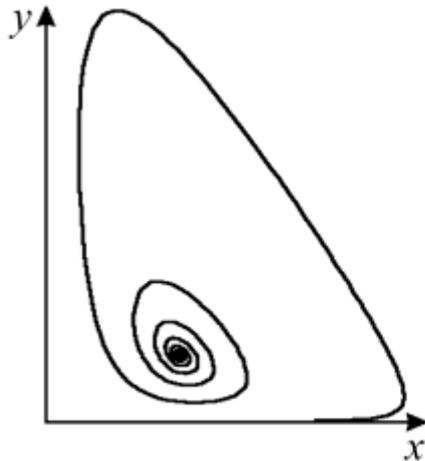
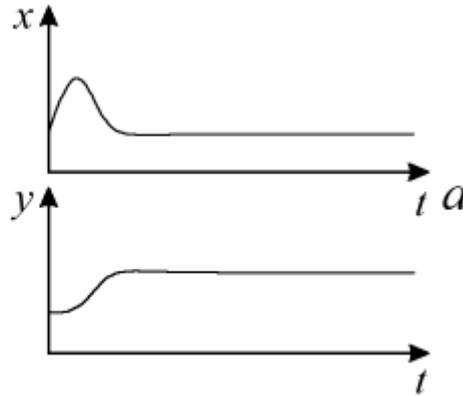
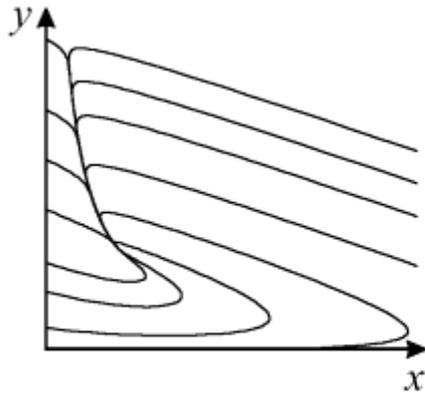
$$\frac{dy}{dt} = \alpha y \left( x - \frac{1+r}{1+ry} \right),$$

ФДФ

$$\alpha = \frac{(q-k)^2 K_{mz} K_{my}}{(K'_{my})^2 k \chi}, \quad r = \frac{k}{q+k}.$$

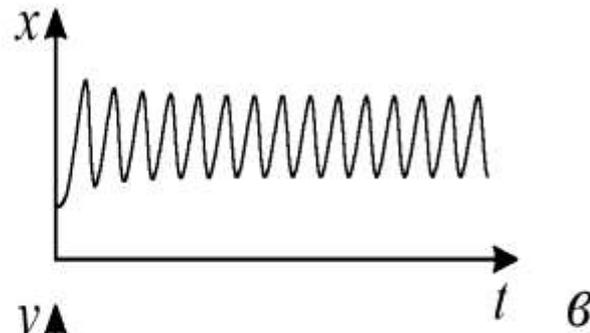
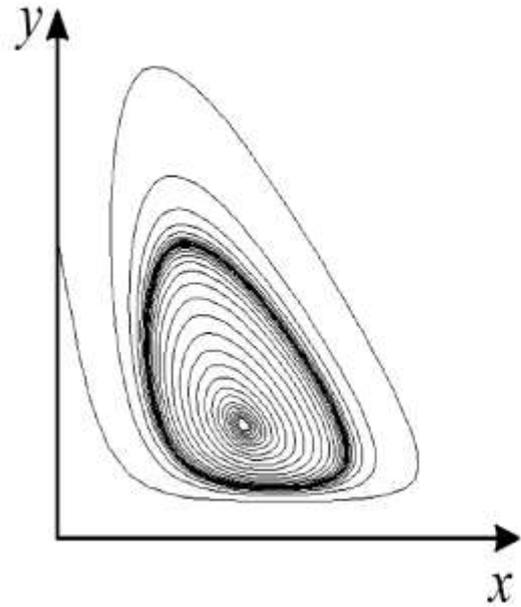
# Фазовые портреты и кинетика

## Устойчивые узел и фокус

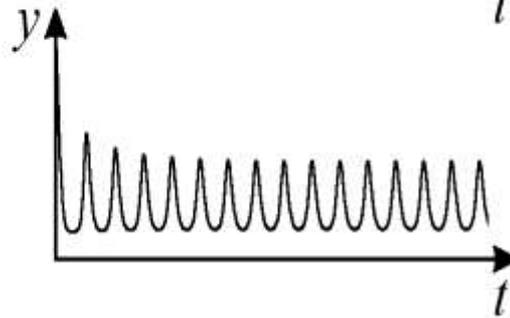


Модель гликолиза (8.10).  
Кинетика изменений концентраций фруктозо-6-фосфата ( $x$ ) и фруктозодифосфата ( $y$ ) (справа) и фазовый портрет системы (слева) при разных значениях параметров системы,  $a$  – бесколебательный процесс (узел на фазовой плоскости),  $\alpha = 0.25; r = 1$ .  $b$  – затухающие колебания (устойчивый фокус на фазовой плоскости),  $\alpha = 0.25; r = 0.2$ .

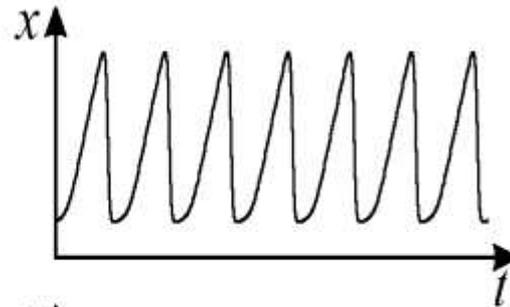
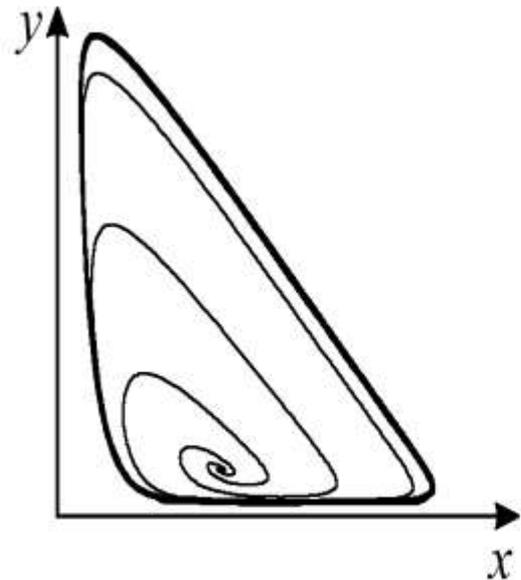
# Предельные циклы в гликолизе



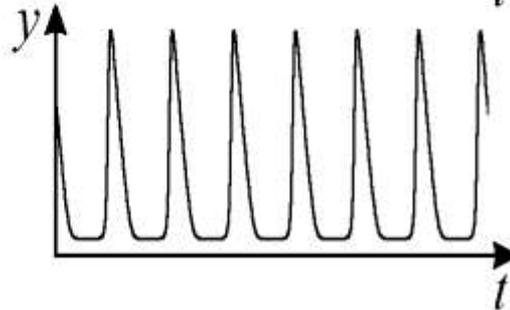
$v$

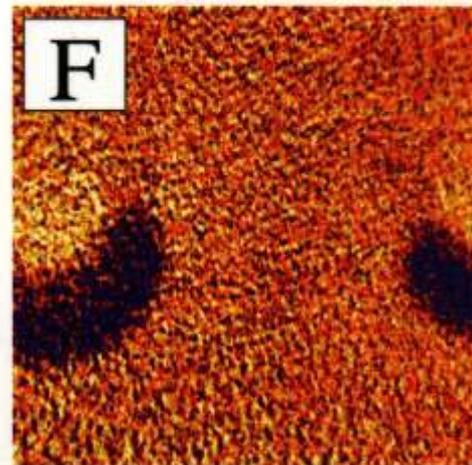
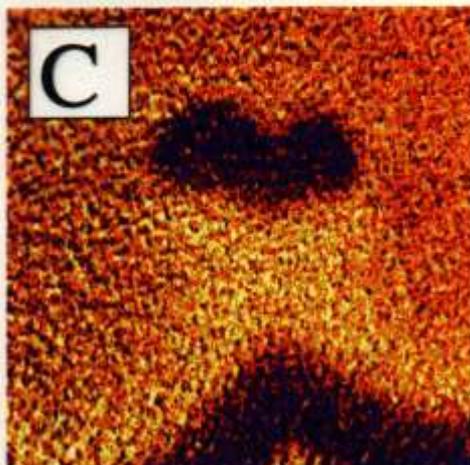
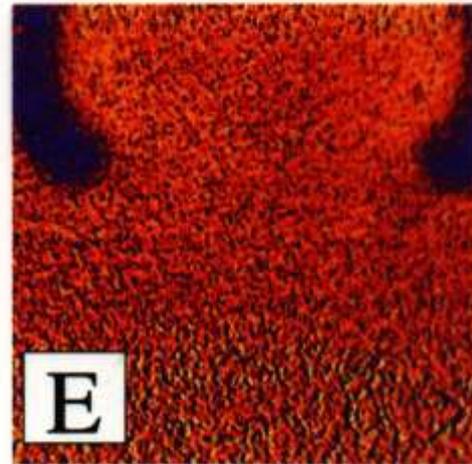
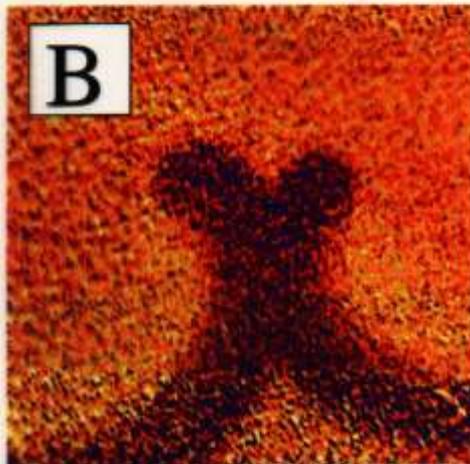
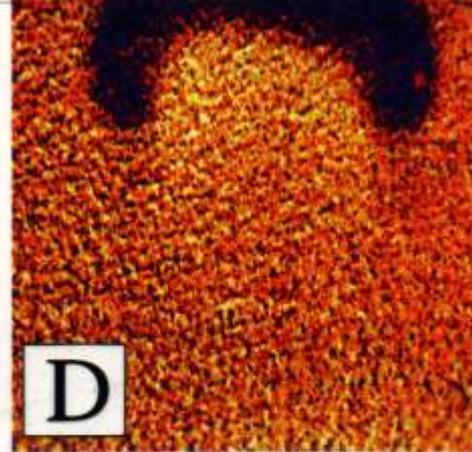
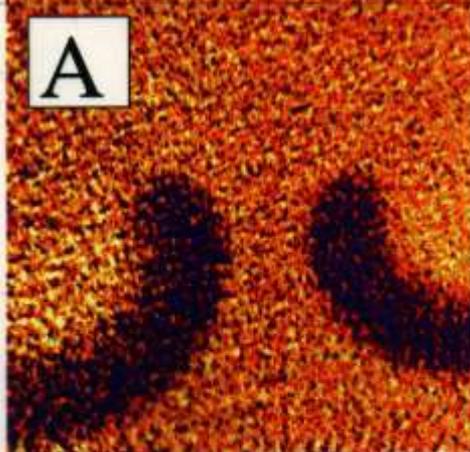


$v$  – колебания с постоянной амплитудой и фазой (предельный цикл на фазовой плоскости),  $\alpha = 6$ ;  $r = 0.24$ .  $z$  – релаксационные колебания с постоянной амплитудой и фазой (предельный цикл почти треугольной формы на фазовой плоскости),  $\alpha = 8$ ;  $r = 0.5$ .



$z$





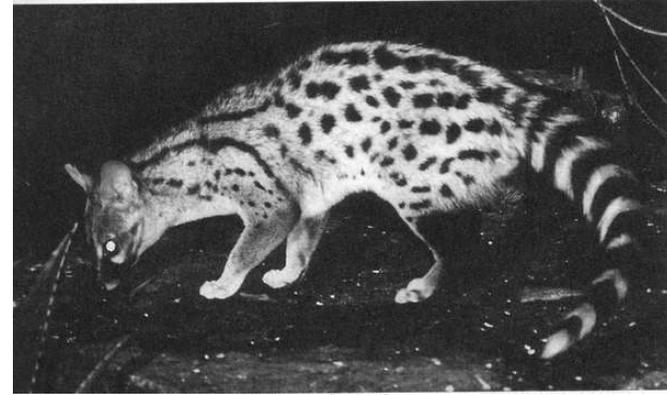
Структуры в  
гомогенате дрожжей  
Распределенная  
система гликолиз.

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»,  $a, b, \alpha, \rho, K$  – 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)

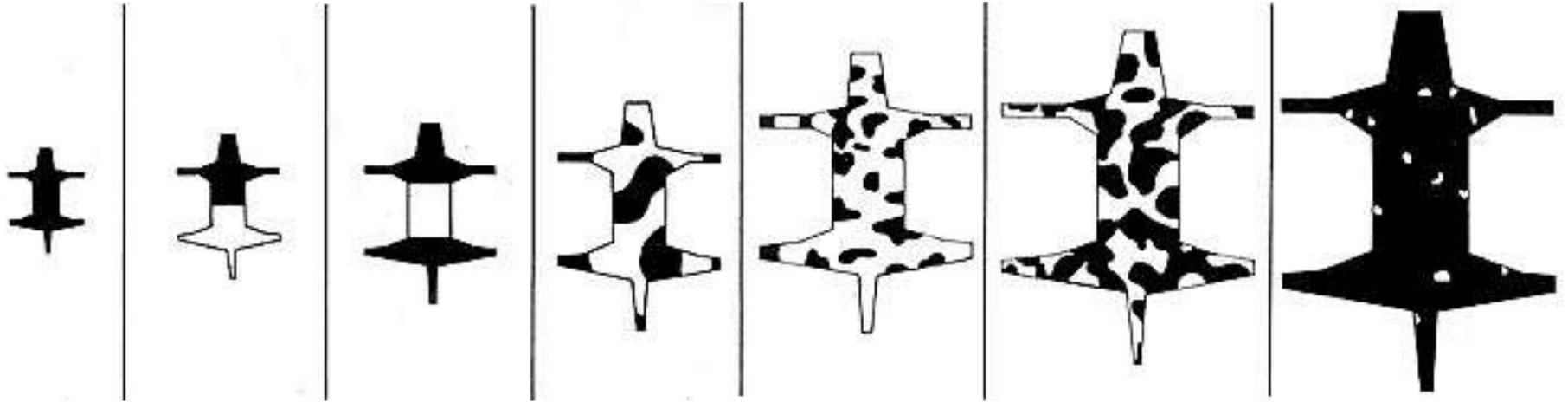


*a*



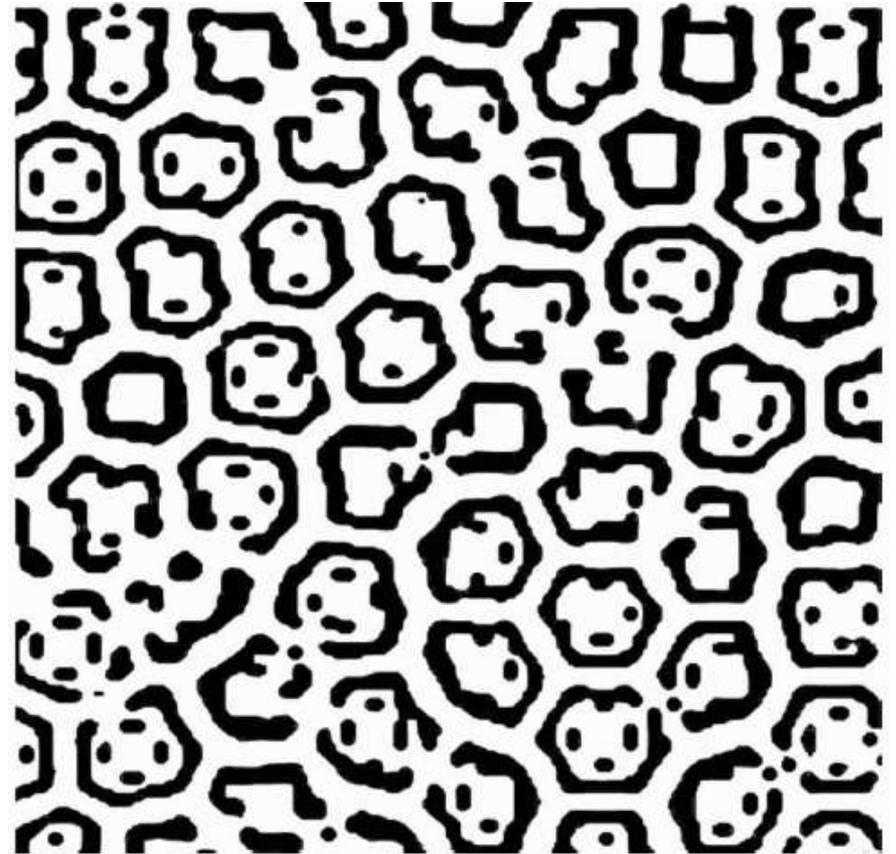
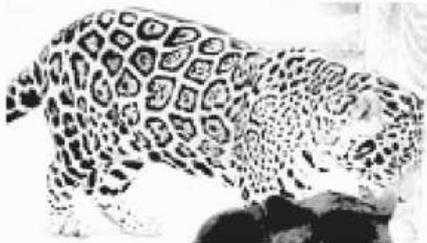
*б*

# 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

