Modele niejednorodne przestrzennie cd

1 Modele typu reakcja-dyfuzja

Rozważmy model opisany równaniem:

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = f(\mathbf{u}) + \mathbf{D}\nabla^2\mathbf{u}$$

gdzie u wektor substratów, f nieliniowa kinetyka reakcji, $\mathbf{D}$ macierz współczynników dyfuzji.

Najpierw trochę intuicyjnie:

- Załóżmy, że mamy 1 substrat w jednowymiarowej przestrzeni, reakcja ma 3 stany stacjonarne u_1, u_2, u_3 z czego u_1 i u_3 są stabilne w sytuacji przestrzennie jednorodnej. Jeśli w chwili początkowej reakcja była w stanie u_1 wszędzie i w pewnym momencie pojawi się lokalne zaburzenie powodujące przejście do stanu u_3 to w ośrodku może się rozejść fala zmian stanu.

- Przy kilku składnikowych reakcjach możliwe są cykle graniczne.

- Przy więcej niż 3 składnikach możliwe są też rozwiązania chaotyczne.

1.1 Reakcja Biełousowa -Żabotyńskiego (B-Z)

Mechanizm tej reakcji zachodzi w układzie

$$CH_2(COOH)_2 - KBrO_3 - H_2SO_4 - Ce_2(SO_4)_3$$

(kwas malonowy- bromian potasu - kwas siarkowy - siarczan ceru)
i jest dość skomplikowany — składa się z 18 etapów. Produktami końcowymi tej reakcji są dwutlenek węgla, kwas mrówkowy i kwas bromomalonowy.

Będziemy rozważać uproszczoną wersję reakcji B-Z (zakładamy, że katalizator cerowy Ce jest cały czas w stanie Ce^{+3})

$$\begin{aligned} A+Y &\stackrel{k_1}{\to} X+P && (1)\\ X+Y &\stackrel{k_2}{\to} 2P && (2)\\ A+X &\stackrel{k_3}{\to} 2X && (3)\\ 2X &\stackrel{k_4}{\to} P+A && (4) \end{aligned}$$

gdzie: X – $HBrO_2$ kwas bromawy, Y – Br^- jon bromkowy, P – $HOBr$ produkt, A – BrO_3^- — ma stałe stężenie

Równania na stężenia X i Y z uwzględnieniem dyfuzji

$$\begin{aligned} \frac{\partial x}{\partial t} &= k_1ay + k_3ax - k_2xy - 2k_4x^2 + D\frac{\partial^2 x}{\partial s^2} && (5)\\ \frac{\partial y}{\partial t} &= -k_1ay - k_2xy + D\frac{\partial^2 y}{\partial s^2} && (6) \end{aligned}$$

Przejdźmy do jednostek bezwymiarowych:
$u = \frac{k_4x}{k_3a}$, $v = \frac{k_2y}{k_3ar}$, $s^* = \sqrt{\frac{k_3a}{D}}s$, $t^* = k_3at$, $L = \frac{k_1k_4}{k_2k_3}$, $M = \frac{k_1}{k_3}$, $b = \frac{k_2}{k_4}$
w tych jednostkach:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t^*} &= Lrv + u(1-u-rv) + \frac{\partial^2 u}{\partial s^{*2}} && (7)\\ \frac{\partial v}{\partial t^*} &= -Mv - buv + \frac{\partial^2 v}{\partial s^{*2}} && (8) \end{aligned}$$

z danych eksperymentalnych $r \in (5, 50)$, $L \approx M \sim 10^{-4}$, $b \sim 1$

Stany stacjonarne: $u = v = 0$, $u = 1$, $v = 0$ więc u i v powinny być ~ 1
Ponieważ $L, M \ll 1$ więc w pierwszym przybliżeniu je zaniedbujemy:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t^*} &= u(1-u-rv) + \frac{\partial^2 u}{\partial s^{*2}} && (9)\\ \frac{\partial v}{\partial t^*} &= -buv + \frac{\partial^2 v}{\partial s^{*2}} && (10) \end{aligned}$$

w tym przybliżeniu pojawia się dodatkowy stan stacjonarny $u = 0$ i v dowolne. Wynika to z faktu, że równania te opisują tylko czoło fali, w pozostałej przestrzeni $v \to 0$.

Teraz szukamy rozwiązania na poruszające się czoło fali z rejonów o wysokim stężeniu $HBrO_2$ do rejonów o niskim stężeniu. Znając stany stacjonarne

mamy warunki brzegowe:
$u(-\infty,t)=0,\ v(-\infty,t)=1,\ u(\infty,t)=1,\ v(\infty,t)=0.$
W tych warunkach fala powinna poruszać się w lewo. Zróbmy podstawienie:
$u(s,t)=f(z),\ v(s,t)=g(z),\ z=s+ct,\ c$ — prędkość rozchodzenia się fali. Przy takim podstawieniu:

$$\frac{\partial u}{\partial t}=\frac{df}{dz}\frac{dz}{dt}=c\frac{df}{dz}=cf'$$

$$\frac{\partial u}{\partial s}=\frac{df}{dz}\frac{dz}{ds}=\frac{df}{dz}=f'$$

itd. otrzymujemy:

$$\begin{aligned} f''-cf'+f(1-f-rg) &= 0 \qquad (11)\\ g''-cg'-bfg &= 0 \qquad (12)\end{aligned}$$

warunki brzegowe przyjmują postać:
$f(\infty)=g(-\infty)=1,\ f(-\infty)=g(\infty)=0$

Kilka oszacowań numerycznych z tego modelu:

- szerokość czoła fali ($\sim$ skali s)

  $$w\approx\sqrt{D/k_3a}$$

  $D\approx 2\,10^{-5}\ cm^2/s,\ k_3a\approx 10^2\ 1/s,$

  $$w\sim 10^{-4}\ cm$$

- prędkość czoła fali:

  $$c_{dim}=\sqrt{k_3aDc}\approx 0.3cm/min$$

  $c\approx 0.1$

  dla mechanizmu czysto dyfuzyjnego

  $$c\approx(D/1cm)=2\,10^{-5}cm/s=12\,10^{-4}cm/min$$

  Rzędy wielkości wolniej!

Zadanie: fale w ośrodkach pobudliwych Rozważmy uproszczony model błony neuronu — równanie Fitzhugh-Nagumo z dyfuzją:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u) - v + D\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \quad (13)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = bu - gv \quad (14)$$

gdzie $f(u) = u(a-u)(u-1)$. W tym modelu u jest proporcjonalne do napięcia na błonie neuronu, v jest zmienną pomocniczą zastępującą prądy, D jest proporcjonalne do prądu wzdłuż aksonu.

- Podstawić poszukiwane rozwiązanie w postaci fali biegnącej
- Wypisać warunki brzegowe przy założeniu, że na początku i na końcu mamy stany stacjonarne
- Obejrzeć numerycznie obliczoną falę
- Obejrzeć trajektorię fazową dla wybranego punktu

2 Model wzrostu tkanki rakowej

Zapoznamy się teraz z jednym z modeli wzrostu tkanki rakowej sformułowanym w postaci reakcja-dyfuzja. Dla uproszczenia model będzie jednowymiarowy. Oznaczmy:
$\phi(x,t)$ — gęstość populacji komórek rakowych,
$E_0(x,t)$ — gęstość populacji komórek cytotoksycznych w stanie wolnym
$E_1(x,t)$ — gęstość kompleksu komórka rakowa - komórka cytotoksyczna
$P(x,t)$ — gęstość martwych komórek rakowych

Proces niszczenia komórek rakowych można zapisać:

$$\phi + E_0 \xrightarrow{k_1} E_1 \xrightarrow{k_2} E_0 + P$$

$$P \xrightarrow{k_3}$$

Z tego schematu kinetycznego możemy zapisać równania różniczkowe cząstkowe — uwzględnimy dyfuzję:

$$\frac{\partial E_0}{\partial t} = -k_1 E_0 \phi + k_2 E_1 + D_1 \frac{\partial^2 E_0}{\partial x^2} \quad (15)$$

$$\frac{\partial E_1}{\partial t} = k_1 E_0 \phi - k_2 E_1 + D_2 \frac{\partial^2 E_1}{\partial x^2} \quad (16)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = k_2 E_1 - k_3 P \quad (17)$$

Potrzebujemy jeszcze równania opisującego ϕ.

Zakładamy, że rozwój zachodzi dwuetapowo najpierw komórki się dzielą a następnie rosną. Proces ten jest charakteryzowany przez stałą czasową λ [dzień$^{-1}$] $0.2 < \lambda < 1.4$. Zakładamy, że każda komórka rakowa dzieli się na dwie komórki. Dorosłe komórki mają średnicę $a \approx 10^{-3} cm$. Maksymalna ilość komórek na przestrzeni Δx wynosi:

$$N = \frac{\Delta x}{a}$$

W chwili t sąsiadujące ze sobą odcinki zawierają

$$\phi_{i-1}(t),\ \phi_i(t),\ \phi_{i+1}(t)$$

komórek typu ϕ i

$$P_{i-1}(t),\ P_i(t),\ P_{i+1}(t)$$

komórek typu P. Chcemy teraz określić populację komórek rakowych w chwili $t + \Delta t$ w $i - tym$ ($\Delta t << 1/\lambda$) przedziale przestrzennym. Dalej przyjmiemy, że w czasie Δt na odcinku Δx zachodzi jeden podział. Podział może zajść na dwa sposoby:

1. komórka dzieli się wewnątrz odcinka Δx i tam pozostają jej repliki

   $$R_{i,i} = \lambda \phi_i \Delta t \frac{N - \phi_i - P_i}{N}$$

   czynnik $\frac{N-\phi_i-P_i}{N}$ określa ilość wolnej przestrzeni w odcinku $i - tym$

2. komórka dzieli się w pobliżu jednego z końców odcinka Δx i jedna jej replika zostaje, a druga idzie do sąsiedniego przedziału

   $$R_{i,i-1} = \lambda \phi_{i-1} \Delta t \frac{N - \phi_i - P_i}{N}$$

   - zmiana ilości komórek w przedziale i na skutek podziału w przedziale $i - 1$

Zbierając wszystkie możliwości:

$$\begin{aligned}
\phi_i(t + \Delta t) &= \phi_i(t) + R_{i,i} + R_{i,i-1} + R_{i,i+1} + R_{i-1,i} + R_{i+1,i} \\
&= \phi_i(t) + \lambda \Delta t \frac{1}{N} \left[(\phi_{i-1} + \phi_i + \phi_{i+1}) (N - \phi_i - P_i) \right. \\
&\quad \left. - \phi_i (2N - \phi_{i-1} - \phi_{i+1} - P_{i-1} - P_{i+1}) \right]
\end{aligned}$$

Rozwijamy $\phi_{i\pm1}$ oraz $P_{i\pm1}$ w szereg Taylora, zachowując tylko wyrazy proporcjonalne do $(\Delta x)^2$, podstawiamy $r = x/N$ i przechodzimy do granicy $\Delta t \to 0$ i $\Delta x \to a$ i otrzymujemy równanie:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \phi}{\partial t} &= \lambda\phi(r,t)\left[1-\phi(r,t)-P(r,t)\right] \\
&+\lambda a^2\left[(1-P(r,t))\frac{\partial^2\phi(r,t)}{\partial r^2}+\phi(r,t)\frac{\partial^2 P(r,t)}{\partial r^2}\right]-k_1E_0\phi(r,t)
\end{aligned}$$

W równaniu tym uwzględniliśmy dodatkowo znikanie komórek rakowych wiążących się z komórkami cytotoksycznymi. Dodatkowo mamy jeszcze równanie zachowania ilości komórek cytotoksycznych

$$E_0(r,t)+E_1(r,t)=const=E_{tot}$$

Przejdźmy do zmiennych bezwymiarowych: $\varphi = \frac{k_1}{k_2}\phi$, $y = \frac{E_0}{E_{tot}}$, $z = \frac{E_1}{E_{tot}}$, $\tau = \lambda t$, $\rho = \frac{r}{a}$, $\psi = \frac{k_1}{k_2}P$, $\vartheta = \frac{k_2}{k_1}$, $\beta = \frac{k_2 E_{tot}}{\lambda}$, $\gamma = \frac{k_2}{\lambda}$, $\mu_{1,2} = \frac{D_{1,2}}{a^2\lambda}$, $\nu = \frac{k_3}{\lambda}$

Zbierając wszystkie równania otrzymujemy układ:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial\varphi}{\partial\tau} &= \left[1-\vartheta(\varphi+\psi)\right]\varphi-\beta y\varphi+(1-\vartheta\psi)\frac{\partial^2\varphi}{\partial\rho^2}+\vartheta\varphi\frac{\partial^2\psi}{\partial\rho^2} \\
\frac{\partial y}{\partial\tau} &= \gamma(z-\varphi y)+\mu_1\frac{\partial^2 y}{\partial\rho^2} \\
\frac{\partial z}{\partial\tau} &= -\gamma(z-\varphi y)+\mu_2\frac{\partial^2 z}{\partial\rho^2} \\
\frac{\partial\psi}{\partial\tau} &= \beta z-\nu\psi \\
y+z &= 1
\end{aligned}$$

z równań tych wynika w szczególności, że

$$\mu_1\frac{\partial^2 y}{\partial\rho^2}+\mu_2\frac{\partial^2 z}{\partial\rho^2}=0$$

Jeśli teraz dodatkowo przyjmiemy, że komórki cytotoksyczne dryfują o wiele szybciej niż komórki rakowe, tzn.

$$\mu_2/\mu_1 \to 0$$

wówczas

$$\frac{\partial^2 y}{\partial\rho^2}\to 0 \Rightarrow \frac{\partial^2 z}{\partial\rho^2}\to 0$$

Współczynnik ν odpowiada za szybkość usuwania niezdolnych do replikacji komórek rakowych z rozpatrywanej tkanki. W porównaniu z innymi procesami jest to proces szybki, tzn:

$$\nu \to \infty \Rightarrow \psi(r,t) = 0$$

W tej sytuacji nasz układ upraszcza się:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varphi}{\partial \tau} &= (1-\vartheta\varphi)\varphi - \beta y \varphi + \frac{\partial^2 \varphi}{\partial \rho^2} \\ \frac{\partial y}{\partial \tau} &= \gamma(z - \varphi y) \\ y + z &= 1 \end{aligned}$$

Jeśli przyjmiemy jeszcze, że $\gamma \to \infty$, wówczas

$$\begin{aligned} z &= \varphi y \\ y + z &= 1 \end{aligned}$$

więc

$$y = \frac{1}{1+\varphi}$$

Podstawiając powyższe wyrażenie do pierwszego równania uzyskujemy:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial \tau} = (1-\vartheta\varphi)\varphi - \frac{\beta\varphi}{1+\varphi} + \frac{\partial^2 \varphi}{\partial \rho^2}$$

Zadanie Znaleźć rozwiązanie (w matlabie) w postaci fali biegnącej

$$\varphi(r,t) = \varphi(r - ct) = \varphi(x)$$

dla warunków początkowych

$$\varphi(-\infty) = \bar{\varphi} \;\; \varphi(\infty) = 0$$