

Modelowanie matematyczne w zastosowaniach biomedycznych

Wykład 3: Modele reakcji-dyfuzji: czasoprzestrzenny opis transportu

Dr Jan Poleszczuk
15/03/2017 IBIB PAN

Wstępne proste zagadnienie

Rozważmy populację N osobników żyjących na odcinku (możemy sobie wyobrazić bardzo cienką rurkę).

- Podzielmy rozważany odcinek na elementy o długości Δx .
- Załóżmy, że osobnik znajdujący się w chwili t w segmencie $[x, x + \Delta x)$ może się przemieścić w przedziale czasu o długości Δt do segmentu na lewo, na prawo, albo pozostać w tym samym segmencie.
- Załóżmy dalej, że prawdopodobieństwa przemieszczenia się na lewo lub na prawo są równe i wynoszą p .
- Załóżmy, że w chwili t_0 wszystkie osobniki znajdują się w środkowym segmencie.
- Załóżmy, że osobnik znajdujący się w krańcowym segmencie nie "odbija się", czyli prawdopodobieństwo opuszczenia tego segmentu wynosi p .

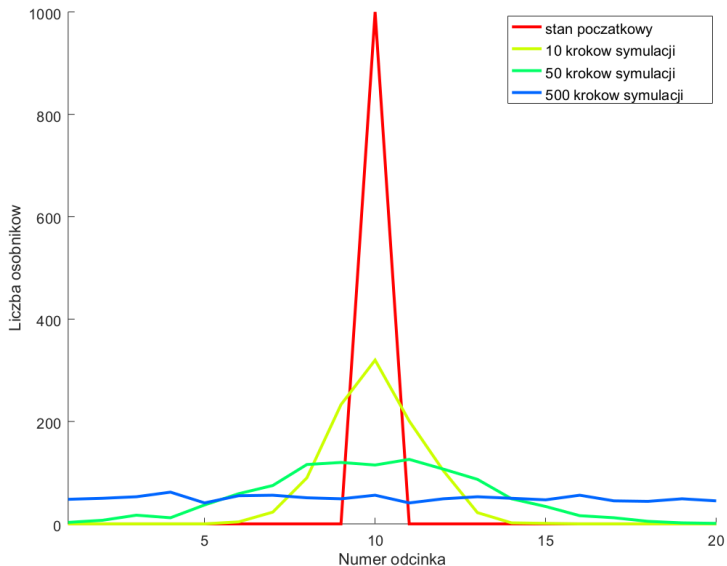
Pytanie: Jak będzie się zmieniał w czasie przestrzenny rozkład osobników?

Rozważany układ można oczywiście symulować

```
#definiowanie parametrów symulacji
liczbaOsobnikow = 1000;
liczbaPrzedzialow = 20;
pW = 0.2; #prawdopodobienstwo wyjścia
liczbaKrokow = 200;
stanObecny = zeros(1,liczbaPrzedzialow);
stanObecny(round(end/2)) = liczbaOsobnikow;

#symulowanie
for i = 1:liczbaKrokow
    #generowanie następnego stanu
    stanNastepny = zeros(1,liczbaPrzedzialow);
    for j = 1:liczbaPrzedzialow
        if stanObecny(j) > 0 #jesli w danym przedziale sa osobniki
            W = rand(1,stanObecny(j));
            stanNastepny(j) = stanNastepny(j) + sum(W > pW); #te osobniki zostaja
            if j>1 && j<liczbaPrzedzialow
                stanNastepny(j-1) = stanNastepny(j-1) + sum(W < pW/2);
                stanNastepny(j+1) = stanNastepny(j+1) + sum(W > pW/2 & W < pW);
            elseif j == 1
                stanNastepny(j+1) = stanNastepny(j+1) + sum(W < pW/2);
                stanNastepny(j) = stanNastepny(j) + sum(W > pW/2 & W < pW); #te osobniki zostaja
            else
                stanNastepny(j-1) = stanNastepny(j-1) + sum(W < pW/2);
                stanNastepny(j) = stanNastepny(j) + sum(W > pW/2 & W < pW); #te osobniki zostaja
            end
        end
    end
    stanObecny = stanNastepny;
end
```

Wyniki przykładowej symulacji



Rozważany układ można też przybliżyć opisem ciągłym

Rozważmy ten sam ruch osobników ale tym razem w obrębie całej prostej, czyli mamy nieskończenie wiele segmentów o długości Δx .

Niech $a(t, x)$ oznacza liczbę osobników w chwili t znajdujących się w segmencie $[x, x + \Delta x]$.

Możemy w prosty sposób wypisać równanie opisujące jak będzie wyglądać rozkład populacji po upływie czasu Δt :

$$a(t + \Delta t, x) = a(t, x) + pa(t, x - \Delta x) - 2pa(t, x) + pa(t, x + \Delta x)$$

gdzie pierwszy człon to obecna liczba osobników w danym segmencie, drugi to napływ osobników z lewego segmentu, trzeci to odpływ osobników z danego segmentu, a czwarty to napływ osobników z prawego segmentu.

Rozważany układ można też przybliżyć opisem ciągłym

Możemy wykorzystać rozwinięcie w szereg Taylora zarówno względem przestrzeni (Δx) jak i czasu (Δt) otrzymując

$$a(t + \Delta t, x) = a(t, x) + \frac{\partial a(t, x)}{\partial t} \Delta t + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 a(t, x)}{\partial t^2} (\Delta t)^2 + \dots$$

$$a(t, x + \Delta x) = a(t, x) + \frac{\partial a(t, x)}{\partial x} \Delta x + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 a(t, x)}{\partial x^2} (\Delta x)^2 + \dots$$

Wstawiając powyższe rozwinięcia do równania na $a(t + \Delta t, x)$ z poprzedniego slajdu oraz zakładając $p = 1/2$ otrzymujemy

$$\frac{\partial a(t, x)}{\partial t} \Delta t + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 a(t, x)}{\partial t^2} (\Delta t)^2 = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 a(t, x)}{\partial x^2} (\Delta x)^2 + \dots$$

Rozważany układ można też przybliżyć opisem ciągłym

$$\frac{\partial a(t, x)}{\partial t} \Delta t + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 a(t, x)}{\partial t^2} (\Delta t)^2 = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 a(t, x)}{\partial x^2} (\Delta x)^2 + \dots$$

Dzieląc powyższe równanie przez Δt , przechodząc do granicy $\Delta t \rightarrow 0$ i $\Delta x \rightarrow 0$ w taki sposób, że $\frac{(\Delta x)^2}{2\Delta t} = D$ dostajemy równanie dyfuzji

Wstawiając powyższe rozwinięcia do równania na $a(t + \Delta t, x)$ z poprzedniego slajdu otrzymujemy :

Jednowymiarowe równanie dyfuzji

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D \frac{\partial^2 a}{\partial x^2}.$$

Inne wprowadzenie równania dyfuzji

Założmy, że mamy bardzo wąską rurkę o długości L i przekroju S , wzdłuż której przemieszcza się pewna substancja \mathcal{A} .

Rurka jest na tyle wąska, że ruch cząsteczek odbywa się tylko wzdłuż niej.

Niech stężenie cząsteczek tej substancji w chwili t w miejscu x wynosi $A(t, x)$ i założmy, że A jest dostatecznie gładką funkcją obu zmiennych (aby móc spokojnie różniczkować).

Z punktem x wiążemy wycinek rurki $(x, x + \Delta x)$ o objętości $\Delta V = S\Delta x$.

Zmiana stężenia substancji \mathcal{A} w tym wycinku następuje wyniku przepływu — mamy z jednej strony napływ do wycinka, z drugiej odpływ z niego.

Inne wyprowadzenie równania dyfuzji

Zgodnie z prawem Ficka masa substancji przepływająca przez wąski przekrój w ciągu krótkiego przedziału czasu ($t, t + \Delta t$) jest proporcjonalna do gradientu stężenia (w naszym jednowymiarowym przypadku do $\frac{\partial A}{\partial x}$), długości przedziału czasu i pola przekroju rurki, zatem

$$Q_x = DS \frac{\partial A(t, x)}{\partial x} \Delta t$$

w punkcie x oraz

$$Q_{x+\Delta x} = DS \frac{\partial A(t, x + \Delta x)}{\partial x} \Delta t$$

w punkcie Δx .

Inne wprowadzenie równania dyfuzji

Zatem zmiana masy w objętości ΔV wynosi $\Delta Q = Q_{x+\Delta x} - Q_x$, czyli zmiana stężenia substancji w wycinku wyraża się wzorem

$$\Delta A = \frac{\Delta Q}{\Delta V} = \frac{\left(\frac{\partial A(t, x+\Delta x)}{\partial x} - \frac{\partial A(t, x)}{\partial x} \right) DS \Delta t}{S \Delta x} = D \frac{\frac{\partial A(t, x+\Delta x)}{\partial x} - \frac{\partial A(t, x)}{\partial x}}{\Delta x} \Delta t.$$

Stąd, przechodząc do granicy $\Delta x \rightarrow 0$ oraz $\Delta t \rightarrow 0$ dostajemy

$$\frac{\partial A}{\partial t} = D \frac{\partial^2 A}{\partial x^2}, \quad (1)$$

czyli jednowymiarowe równanie dyfuzji.

Dyfuzja w wielu wymiarach

W ogólnym przypadku równanie dyfuzji ma postać

$$\frac{\partial A}{\partial t} = D\Delta A,$$

gdzie

$$\Delta A = \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 A}{\partial x_i^2},$$

n oznacza wymiar przestrzeni (w przypadku procesów obserwowanych w naturze mamy $n = 1, 2$ lub 3) i Δ nazywamy operatorem Laplace'a lub krócej laplasjanem, a $D > 0$ — współczynnikiem dyfuzji.

Rozwiązanie fundamentalne

Rozważmy warunek początkowy w przypadku jednowymiarowym

$$A(0, x) = \delta(x),$$

gdzie δ to jednowymiarowa delta Diraca. Powyższy warunek oznacza wprowadzenie pewnej ilości badanej substancji w punkcie $x = 0$.

Można pokazać, że rozwiązaniem tego zagadnienia początkowego jest funkcja

$$A(t, x) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right),$$

które nazywamy rozwiązaniem fundamentalnym.

Ogólniej, jeśli rozważamy dyfuzję w przestrzeni n -wymiarowej z warunkiem początkowym $\delta(\mathbf{x}) = \prod \delta(x_i)$, $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, to rozwiązanie fundamentalne ma postać

$$A(t, \mathbf{x}) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{n/2}} \exp\left(-\frac{|\mathbf{x}|^2}{4Dt}\right).$$

Równanie dyfuzji w obszarze ograniczonym

W zastosowaniach równanie dyfuzji rozważa się w pewnym ograniczonym obszarze Ω z określonym brzegiem $\mathfrak{D}\Omega$.

Aby rozwiązać równanie dyfuzji musimy zadać warunek początkowy, czyli

$$A(t_0, x) = f(x)$$

oraz określić co się dzieje z badaną substancją na brzegu obszaru.

Najczęściej rozważane zagadnienia brzegowe to:

- zagadnienie Dirichleta, czyli

$$A(t, x)|_{x \in \mathfrak{D}\Omega} = g(x)$$

- zagadnienie von Neumana, czyli

$$\frac{\partial A(t, x)}{\partial x}|_{x \in \mathfrak{D}\Omega} = g(x)$$

Numeryczne rozwiązywanie jednowymiarowego równania dyfuzji

W przypadku rozwiązywania równań różniczkowych cząstkowych musimy określić jaki będzie dyskretny krok czasowy Δt oraz jak gęsto będziemy przybliżać dany odcinek Δx (dokonujemy dyskretyzacji czasu i przestrzeni).

Pierwszą pochodną po czasie możemy przybliżać przy pomocy schematu różnicowego

$$\frac{\partial A(t, x)}{\partial t} \approx \frac{A(t + \Delta t, x) - A(t, x)}{\Delta t}$$

natomiast drugą pochodną po przestrzeni przy pomocy wzoru

$$\frac{\partial^2 A}{\partial x^2} \approx \frac{A(t, x + \Delta x) - 2A(t, x) + A(t, x - \Delta x)}{\Delta x^2}$$

Numeryczne rozwiązywanie jednowymiarowego równania dyfuzji

Wykorzystując wzory z poprzedniego slajdu, przybliżone rozwiązanie równania dyfuzji będzie określone przy pomocy następującego związku rekurencyjnego

$$A(t_{j+1}, x_i) = A(t_j, x_i) + D\Delta t \frac{A(t_j, x_{i+1}) - 2A(t_j, x_i) + A(t_j, x_{i-1}))}{\Delta x^2}.$$

Powyższy schemat numeryczny musi zostać uzupełniony o zdefiniowanie zachowania na brzegu.

Uzupełnienie schematu jest oczywiste w przypadku warunku Dirichleta. W przypadku warunku von Neumana musimy wykorzystać wzór na przybliżenie pierwszej pochodnej, tak jak w przypadku pochodnej po czasie.

Przy założeniu zagadnienia brzegowego von Neumana z $g(x) = 0$
implementacja schematu to:

```
#definiowanie parametrów symulacji
D = 1; #współczynnik dyfuzji
dt = 0.01; #krok czasowy
dx = 1; #krok przestrzenny
Ndx = 20; #liczba punktów na siatce
T = 100; #czas

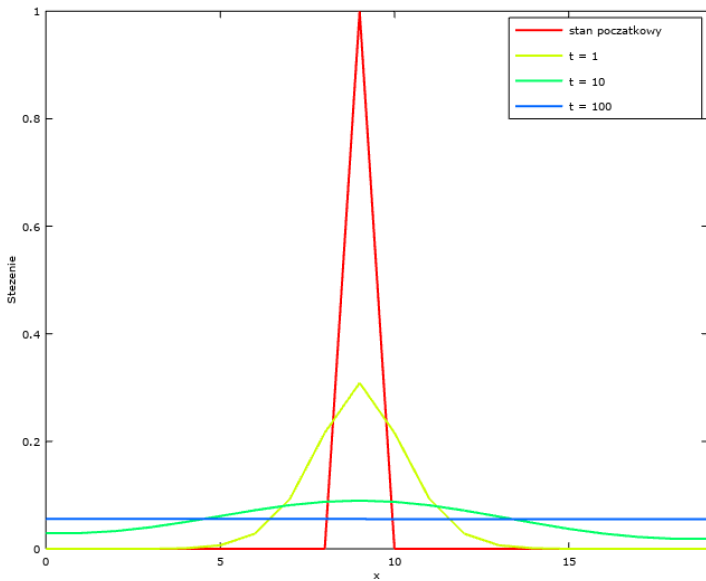
#warunek początkowy
stanObecny = zeros(1,Ndx);
stanObecny(round(Ndx/2)) = 1;

#rozwiązywanie
for i = 1:T/dt

    #obliczanie następnego stanu
    stanNastepny = zeros(1,Ndx);
    for j = 2:Ndx-1
        stanNastepny(j) = stanObecny(j)+D*dt*(stanObecny(j-1)-...
            2*stanObecny(j)+stanObecny(j+1))/dx^2;
    end
    stanNastepny(1) = stanNastepny(2);
    stanNastepny(Ndx) = stanNastepny(Ndx-1);

    stanObecny = stanNastepny;
end
```


Przykładowe rozwiązania



Równanie reakcji-dyfuzji

W przypadku rzeczywistych procesów oprócz transportu rozpatrujemy zwykle także inne procesy, np. w przypadku opisu populacji procesy rozrodczości / śmiertelności.

W ogólnym przypadku otrzymujemy równanie reakcji-dyfuzji

$$\frac{\partial N(t, x)}{\partial t} = f(t, N(t, x)) + D\Delta N(t, x),$$

zwane także równaniem ewolucyjnym, które opisuje zmiany zagęszczenia np. populacji w chwili t w miejscu o położeniu x w przestrzeni.

Najprostsze równanie reakcji-dyfuzji z liniową kinetyką

$$\frac{\partial N(t, x)}{\partial t} = \alpha N(t, x) + D \Delta N(t, x),$$

zostało użyte w 1951 roku przez Skellama do opisu rozprzestrzeniania się populacji.

Za pomocą powyższego równani opisał on rozprzestrzenianie się populacji piżmaków w Europie.

Mimo że obszar Europy jest ograniczony, Skellam rozpatrywał to równanie w całym \mathbb{R}^2 z warunkiem początkowym, który odpowiada introdukcji kilku osobników w punkcie $(0, 0)$, czyli $a(0, x, y) = M\delta(x, y)$, gdzie M to początkowa liczba osobników.

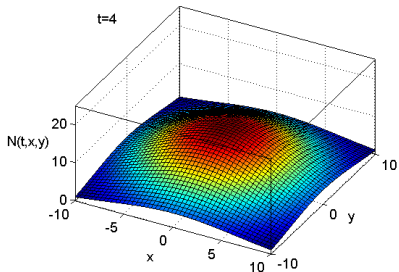
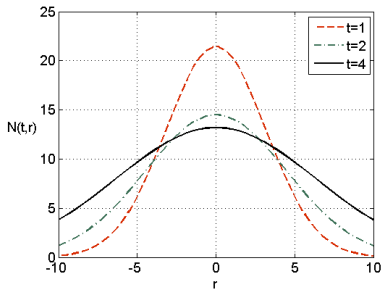
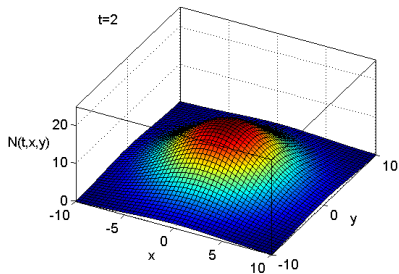
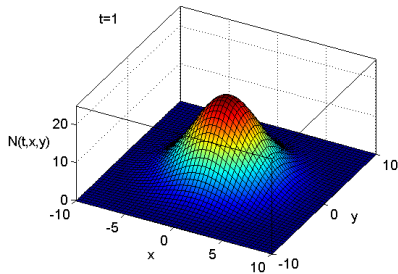
Rozwiązanie równania Skellama ma następującą postać

$$A(t, r) = \frac{M}{4\pi Dt} \exp\left(\alpha t - \frac{r^2}{4Dt}\right), \quad r = \sqrt{x^2 + y^2}$$

które zadaje falę inwazyjną.

W punktach o ustalonym promieniu r w pewnej chwili t pojawiają się osobniki, których tam wcześniej w zasadzie nie było.

Przykładowe rozwiązania równania Skellama



Równanie Fishera-Kołmogorowa

Równanie Fishera lub inaczej Fishera - Kołmogorowa jest z kolei najprostszym nieliniowym równaniem typu ewolucyjnego i stanowi naturalne uogólnienie równania logistycznego na przypadek populacji złożonej z osobników, które mogą się przemieszczać i ruch ten ma znaczenie dla opisywanego procesu.

Zostało zaproponowane przez Fishera w 1937 roku do opisu rozprzestrzeniania się genu dominującego w populacji.

Równanie to ma postać

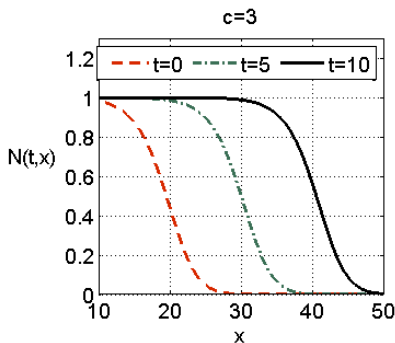
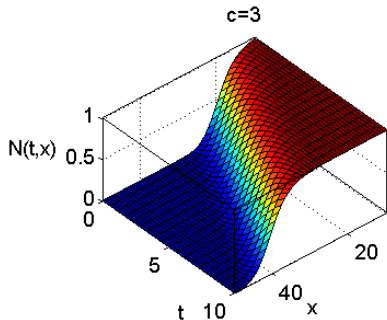
$$\frac{\partial N(t, x)}{\partial t} = D\Delta N(t, x) + rN(t, x)(1 - N(t, x)), \quad (2)$$

przy czym w najprostszym przypadku, który omówimy, $x \in \mathbb{R}$, $\Delta N = \frac{\partial^2 N}{\partial x^2}$, a $D > 0$ jest współczynnikiem dyfuzji.

Przykładowe rozwiązanie równania Fishera-Kołmogorowa

Jest to także prototypowe równanie, w którym występują rozwiązania w postaci fal biegnących, czyli nietrywialne ograniczone rozwiązania postaci

$$N(t, x) = U(x - ct) = U(z), \quad z = x - ct$$



Rozważmy następujący model zaproponowany do modelowania melanogenezy

$$\frac{\partial s_1}{\partial t} = (s_1^* - s_1) - \frac{\rho s_1 s_2}{1 + s_1 + k s_1^2} + D_1 \Delta s_1,$$

$$\frac{\partial s_2}{\partial t} = \alpha (s_2^* - s_2) - \frac{\rho s_1 s_2}{1 + s_1 + k s_1^2} + D_2 \Delta s_2,$$

gdzie s_1 to stężenie tyronyzy, a s_2 to stężenie tyrozynazy.

W powyższym modelu istnieje taki układ parametrów, że w modelu bez dyfuzji ($D_1 = D_2 = 0$) stan równowagowy jest stabilny, a dla pewnych $D_i > 0$ destabilizuje się.

W związku z powyższym w modelu mogą się pojawić tzw. wzory Turinga.

Przykładowe rozwiązania modelu melanogenezy przy starciu z losowego małego zaburzenia jednorodnego stanu równowagowego

