

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Instituto de Física**

**Bacharelado em Física**

# **Modelos de reação-difusão para morfogênese**

Aluno: Samoel Renan Mello da Silva

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurelio Pires Idiart

Monografia realizada sob a orientação do professor Marco Aurelio Pires Idiart, apresentada ao Instituto de Física da UFRGS em preenchimento parcial dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Física.

**Porto Alegre-RS, 16 de julho de 2010**

# Resumo

No desenvolvimento de um organismo biológico, células inicialmente idênticas entre si irão se diferenciar distintamente. Todo o desenvolvimento biológico encontra-se sob controle genético, mas a informação genética é a mesma para todo o grupo de células idênticas. Para explicar a heterogeneidade espacial a partir de um estado homogêneo, Turing (1952) sugeriu que duas substâncias químicas reagindo e difundindo ao longo do organismo gerariam tais estados heterogêneos. Na primeira parte deste trabalho, mostra-se analiticamente que os chamados padrões de Turing são resultado de uma substância autocatalítica contrabalanceada por uma outra auto inibidora, sendo esta última de rápida difusão. Em seguida, o modelo de Gierer-Meinhardt, constituído de sistemas ativador-inibidor e ativador-substrato, é apresentado e os padrões de Turing por ele gerados são mostrados através de simulações numéricas, bem como suas características em experimentos de corte e durante crescimento. Ainda, uma aplicação biológica é mostrada: a pigmentação em pele de animais. Em seguida, é mostrado o modelo de Meinhardt para morfogênese de hidras, onde sistemas ativador-inibidor controlam a formação de pé e cabeça, sendo estes sistemas vinculados através de uma densidade de fonte. Com simulações numéricas, as escolhas do modelo são justificadas em experimentos de corte e crescimento.

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Instabilidade dirigida por difusão</b>	<b>3</b>
2.1	Condições de instabilidade dirigidas por difusão . . . . .	4
<b>3</b>	<b>O modelo de Gierer-Meinhardt e formação de padrões</b>	<b>11</b>
3.1	Sistema ativador-inibidor . . . . .	12
3.2	Sistema ativador-substrato . . . . .	14
3.3	Novos máximos durante crescimento . . . . .	17
3.4	Regeneração . . . . .	19

3.5	Pele de animais . . . . .	19
<b>4</b>	<b>Morfogênese de hidras</b>	<b>23</b>
4.1	Formação de padrões . . . . .	24
4.2	Regeneração . . . . .	27
4.3	Formação de broto . . . . .	29
<b>5</b>	<b>Considerações finais</b>	<b>32</b>
<b>A</b>	<b>Simulações</b>	<b>33</b>

# Capítulo 1

## Introdução

Este trabalho se dedica a estudar morfogênese de organismos biológicos segundo modelos matemáticos que descrevem morfogens que reagem entre si e são difundidos ao longo do respectivo organismo, portanto denominados modelos de reação-difusão. Com o termo "morfogens", deseja-se descrever qualquer elemento (substância química, características celulares, etc) capaz de levar ao desenvolvimento de estruturas morfológicas em um dado organismo.

O problema biológico a ser tratado é o que segue: o desenvolvimento de organismos têm início em um grupo de células idênticas entre si. Ao longo de sua evolução, um padrão heterogêneo é obtido: determinados grupos de células irão se diferenciar em estruturas distintas ao de outro grupo. Todo desenvolvimento está sobre controle genético, mas a informação genética é idêntica para todo o grupo. Como explicar então que células idênticas, sujeitas à uma regra (geneticamente imposta) também idêntica para todo o

grupo, se diferenciem distintamente? O modelo que se destinar a responder esta pergunta deve ainda ser reprodutível: a cada geração, o mesmo padrão morfológico deve ser impecavelmente repetido.

O trabalho de Turing de 1952 [7] é pioneiro ao tentar descrever o desenvolvimento biológico utilizando substâncias químicas. A idéia consiste em considerar a produção de duas substâncias químicas, que irão reagir e se difundir ao longo do organismo, de modo a obter um padrão altamente heterogêneo a partir de um estado praticamente homogêneo. Ou seja, o estado inicial corresponde a concentrações homogêneas de tais substâncias em todo o grupo de células, com pequenas flutuações aleatórias, enquanto o estado final corresponde a altas concentrações destes em regiões limitadas. Tal região, com alta concentração de determinada substância (ou, mais genericamente, morfogen), corresponde à região onde o desenvolvimento de determinada estrutura morfológica tem início.

Tais padrões de Turing são estudados analiticamente no capítulo 2 e numericamente nos capítulos 3 e 4 deste trabalho. O modelo específico de químicos aqui analisados é o modelo de Gierer-Meinhardt (1972) [1]. No capítulo 3, exemplos de padrões de Turing são obtidos, bem como algumas de suas propriedades. No capítulo 4, é estudado um modelo para morfogênese de hidras. Hidras são organismos com estrutura simples (corpo cilíndrico com uma cabeça numa extremidade e pé em outra) e com grande capacidade de regeneração. São, por esta última característica, frequente alvo de estudos de morfogênese.

## Capítulo 2

# Instabilidade dirigida por difusão

Conforme sugerido por Turing, substâncias químicas, ou morfogens, podem reagir e se difundir de forma a gerar estados estacionários espacialmente heterogêneos. Seja, portanto, um sistema de equações de reação-difusão,

$$\frac{\partial A}{\partial t} = F(A, B) + D_A \frac{\partial^2 A}{\partial x^2}, \quad (2.1a)$$

$$\frac{\partial B}{\partial t} = G(A, B) + D_B \frac{\partial^2 B}{\partial x^2}, \quad (2.1b)$$

onde  $A$  e  $B$  representam os químicos em questão, e  $F$  e  $G$  representam os respectivos termos de reação entre estes.  $F$  e  $G$  são tais que, na ausência de difusão,  $A$  e  $B$  tendem a uma solução estacionária estável e uniforme. Com a presença da difusão, no entanto, estes tendem a estados estacionários heterogêneos, os chamados padrões de Turing. Tal fato pode aparentar ser contraintuitivo, pois a difusão é comumente tomada como um agente que tende a homogeneizar concentrações.

Este capítulo se dedica, portanto, a demonstrar que padrões espacialmente heterogêneos são gerados por sistemas que obedecem certas condições [6], e algumas de suas características são apresentadas.

## 2.1 Condições de instabilidade dirigidas por difusão

Seja o sistema de reação-difusão genérico representado pelo sistema (2.1).

O sistema pode sempre ser adimensionalizado de modo a obtermos

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u, v) + \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \quad (2.2a)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = g(u, v) + d \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \quad (2.2b)$$

onde  $d$  é a razão entre os coeficientes de difusão

$$d = \frac{D_B}{D_A} \quad (2.3)$$

e é um valor sempre positivo. Ainda, é necessário definir as condições de contorno do problema. No presente caso, iremos usar condições de contorno de fluxo zero, de modo a assumir que não há influência externa sobre o sistema.

Conforme citado anteriormente, deseja-se que o padrão espacial seja resultado da presença da difusão, e que na sua ausência o sistema apresente uma solução homogênea estável. Deste modo, começaremos a discussão sobre as condições de existência de tais padrões de Turing analisando quais as condições de estabilidade da solução estacionária do sistema na ausência de



difusão. A solução estacionária  $(u_0, v_0)$  é encontrada conforme

$$\begin{aligned} f(u_0, v_0) &= 0, \\ g(u_0, v_0) &= 0. \end{aligned}$$

Para pequenas flutuações em torno da posição de equilíbrio, podemos linearizar o sistema obtendo

$$\frac{\partial w}{\partial t} = Aw, \quad (2.4)$$

onde

$$w = \begin{pmatrix} u - u_0 \\ v - v_0 \end{pmatrix} \quad (2.5)$$

e  $A$  é a matriz Jacobiana do sistema, dada por:

$$A = \begin{pmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{pmatrix}_{u_0, v_0}. \quad (2.6)$$

Para economizar na notação, todas as derivadas de  $f$  e  $g$  em relação a  $u$  e  $v$  serão tomadas como calculadas no ponto de equilíbrio ao longo desta seção, sem a indicação explícita deste fato. O ponto de equilíbrio do sistema dinâmico (2.4) será estável se todos os autovalores de (2.6) tiverem parte real negativa. Desta forma,

$$\begin{aligned} 0 &= |A - \lambda I| = \begin{vmatrix} f_u - \lambda & f_v \\ g_u & g_v - \lambda \end{vmatrix}, \\ \lambda_{1,2}^2 - \lambda(f_u + g_v) + (f_u g_v - f_v g_u) &= 0, \\ \lambda_{1,2} &= \frac{1}{2} \left\{ (f_u + g_v) \pm \left[ (f_u + g_v)^2 - 4(f_u g_v - f_v g_u) \right]^{1/2} \right\}, \end{aligned}$$

que implica que o ponto de equilíbrio será estável obedecidas as condições

$$f_u + g_v < 0 \quad (2.7)$$

e

$$\begin{aligned}
\operatorname{Re} \left( \left[ (f_u + g_v)^2 - 4(f_u g_v - f_v g_u) \right]^{1/2} \right) &< (f_u + g_v), \\
-4(f_u g_v - f_v g_u) &< 0, \\
f_u g_v - f_v g_u &> 0.
\end{aligned} \tag{2.8}$$

Agora, vamos procurar as condições pela qual a difusão pode levar a soluções inhomogêneas. Ou seja, na presença da difusão o ponto de equilíbrio homogêneo deve ser instável. Definimos a matriz  $D$

$$D = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & d \end{pmatrix} \tag{2.9}$$

e o sistema adquire a forma

$$\frac{\partial w}{\partial t} = Aw + D\nabla^2 w. \tag{2.10}$$

Escrevemos a solução

$$w(\vec{r}, t) = \sum_k C_k e^{\lambda t} W_k(\vec{r}), \tag{2.11}$$

onde  $W_k$  são as autofunções do operador  $\nabla^2$  com autovalor  $k^2$ .

Procedendo de modo similar ao caso em que a difusão não estava presente,

$$\begin{aligned}
\lambda w(\vec{r}, t) &= Aw(\vec{r}, t) + D\nabla^2 w(\vec{r}, t), \\
|\lambda I - A + Dk^2| &= 0, \\
\begin{vmatrix} \lambda - f_u + k^2 & -f_v \\ -g_u & \lambda - g_v + dk^2 \end{vmatrix} &= 0, \\
\lambda^2 + \lambda [k^2(1 + d) - (f_u + g_v)] + h(k^2) &= 0,
\end{aligned} \tag{2.12}$$

onde

$$h(k^2) = (k^2)^2 d + k^2 (df_u + g_v) + (f_u g_v - f_v g_u). \quad (2.13)$$

Para que a solução homogênea seja instável na presença de difusão, o valor de  $\lambda$  definido pela expressão

$$\lambda = \frac{-k^2(1+d) + (f_u + g_v) \pm \sqrt{[k^2(1+d) - (f_u + g_v)]^2 - 4h(k^2)}}{2} \quad (2.14)$$

deve ter parte real positiva. Pela condição definida pela equação (2.7), e pelo fato de que  $d > 0$  e  $k^2 > 0$ , a matriz jacobiana para este sistema pode ter apenas um autovalor com parte real positiva, com a condição

$$\begin{aligned} \operatorname{Re} \left( \sqrt{[k^2(1+d) - (f_u + g_v)]^2 - 4h(k^2)} \right) &> -k^2(1+d) + (f_u + g_v), \\ h(k^2) &< 0. \end{aligned} \quad (2.15)$$

Analisando a equação (2.13) e tendo em vista a condição de estabilidade definida pela equação (2.8), percebe-se que para  $h(k^2) < 0$  para algum valor de  $k$ , é necessário (embora não suficiente) que

$$df_u + g_v > 0, \quad (2.16)$$

que é a terceira condição necessária para que o sistema gere um padrão de Turing. Além desta condição, ainda é necessário que, para que um autovalor da matriz Jacobiana tenha parte real positiva, o valor mínimo de  $h(k^2)$  seja menor que zero, isto é:

$$h_{min} = h(k_{min}^2) < 0, \quad (2.17)$$

onde  $k_{min}^2$  é dado por

$$\begin{aligned} \frac{\partial h}{\partial (k^2)} \Big|_{k^2=k_{min}^2} &= 0, \\ 2d(k_{min}^2) + (df_u + g_v) &= 0, \\ k_{min}^2 &= \frac{(df_u + g_v)}{2d}. \end{aligned} \quad (2.18)$$

Desta forma:

$$h_{min} = \left[ -\frac{(df_u + g_v)^2}{4d} + (f_u g_v - f_v g_u) \right] < 0,$$

$$\frac{(df_u + g_v)^2}{4d} > (f_u g_v - f_v g_u) \quad (2.19)$$

Esta última equação, juntamente com as equações (2.7), (2.8) e (2.16), formam as condições sobre as quais um sistema de duas equações de reação-difusão, adimensionalizadas na forma (2.2), possui um ponto de equilíbrio homogêneo que se torna instável na presença de difusão.

Ainda, pelo fato de que  $h(k^2)$  é uma função de segunda ordem côncava, há um número limitado (inferior e superiormente) de autovalores  $k^2$  que estão associados às autofunções que levam à instabilidade da solução homogênea. Tais autofunções podem ou não ser permitidas pelas condições de contorno do problema.

Vamos agora analisar as condições

$$f_u + g_v < 0,$$

$$df_u + g_v > 0.$$

Uma vez que  $d > 0$ , as duas condições acima implicam que  $f_u$  e  $g_v$  devem ter sinais opostos, pois apenas desta maneira a presença de um número positivo multiplicando um destes termos pode alterar o sinal de sua soma. Podemos escolher, então,  $f_u > 0$ , o que implica que  $g_v < 0$ . Como consequência desta escolha, pelas equações acima, temos que

$$f_u < -g_v < df_u,$$

$$d > 1, \quad (2.20)$$

o que implica que a substância  $u$  se difunde mais lentamente do que a  $v$ . Para os termos cruzados, a condição

$$f_u g_v - f_v g_u > 0$$

implica que  $f_v$  e  $g_u$  também devem ter sinais opostos. Deste modo, são dois os possíveis casos nos quais o sistema 2.2 corresponde a um modelo de Turing:

- 1º caso: a matriz jacobiana do sistema tem a forma

$$A = \begin{pmatrix} + & - \\ + & - \end{pmatrix} \quad (2.21)$$

e corresponde a um sistema onde  $u$  é o ativador e é responsável por aumentar  $v$ . Este, por sua vez, inibe  $u$ .

- 2º caso: aqui, a matriz jacobiana tem a forma

$$A = \begin{pmatrix} + & + \\ - & - \end{pmatrix} \quad (2.22)$$

e corresponde a um sistema em que  $u$  age diminuindo  $v$  e este, por sua vez, age aumentando  $u$ .

Em ambos os casos,  $u$  é autocatalítico, ou seja, ele é responsável por aumentar sua própria concentração. Seu aumento é, porém, controlado por um antagonista  $v$  que se difunde rapidamente, impedindo que a concentração de  $u$  cresça indefinidamente, e que sempre terá a característica de se autoinibir.

No primeiro caso acima, um aumento em  $u$  em torno do estado estacionário irá ocasionar um aumento em  $v$ , mas por sua vez esse aumento em  $v$  irá causar um decréscimo em  $u$ . No segundo caso,  $v$  controla aumentos

em  $u$  pois, quando isto acontece, a concentração de  $v$  será diminuída devido ao acréscimo em  $u$ , e esta menor concentração fará com que a ativação de  $u$  por  $v$  diminua, e deste modo  $u$  retorna ao estado estacionário.

## Capítulo 3

# O modelo de Gierer-Meinhardt e formação de padrões

Este capítulo se dedica a estudar o modelo de reação-difusão proposto por Gierer-Meinhardt [1]. Este modelo é bastante utilizado em estudos de morfogênese, e constitui de dois sistemas: o ativador-inibidor e o ativador-substrato. Com o uso de simulações numéricas, algumas características do modelo são analisadas, juntamente com exemplos de aplicações a sistemas biológicos. Detalhes sobre as simulações encontram-se no apêndice.

### 3.1 Sistema ativador-inibidor

Neste sistema, um elemento autocatalítico  $a$  é contraposto por um inibidor,  $h$ , de rápida difusão. Ambos possuem uma taxa de produção  $\sigma$ , além de uma taxa de degradação  $\mu$ . O sistema é representado pelo sistema de equações:

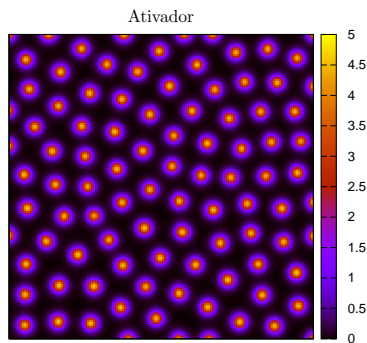
$$\frac{\partial a}{\partial t} = \rho_a \frac{a^2}{h(1 + \kappa_a a^2)} - \mu_a a + \sigma_a + D_a \nabla^2 a, \quad (3.1a)$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \rho_h a^2 - \mu_h h + \sigma_h + D_h \nabla^2 h, \quad (3.1b)$$

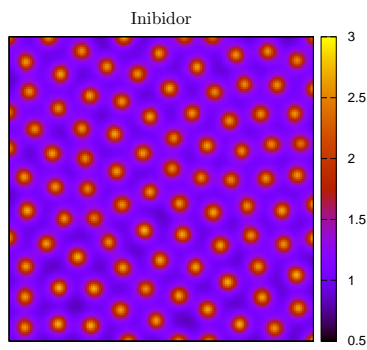
As constantes  $\rho$  regulam a autocatálise de  $a$  e a produção de inibidor pelo ativador. Partindo-se de um estado quase homogêneo, o termo de autocatálise do ativador,  $a^2$ , irá aumentar pequenas homogeneidades iniciais. Entretanto, tal aumento será limitado pela ação de  $h$ , presente no denominador do termo de autocatálise. Por se difundir mais rapidamente, o inibidor produzido pela presença de um máximo de ativador, no caso em que  $\kappa = 0$ , irá impedir que outros máximos se formem na vizinhança. Desta forma, o estado final alcançado por tal sistema será formado de máximos isolados de ativador. Esta inibição que um máximo cria em sua vizinhança é denominada "inibição lateral". O padrão gerado por tal sistema é mostrado na figura (3.1). Se o tempo de simulação for suficientemente longo, o sistema relaxa para um padrão hexagonal, onde cada máximo é o centro de um hexágono formado pelos seus vizinhos mais próximos. No entanto, aguardar um longo tempo para relaxação do sistema é biologicamente irreal.

Ainda, quando  $\kappa > 0$  no termo da autocatálise, há saturação na produção de ativador. Desta forma, a produção de inibidor por um máximo de ativador não mais é capaz de inibir outros máximos em sua vizinhança.





(a)



(b)

Figura 3.1: Distribuição espacial de ativador e inibidor para o sistema (3.1) na ausência de saturação. Um máximo de ativador (a) produz inibidor (b) que impede outros máximos na vizinhança. Um estado de máximos isolados é obtido. Intensidade do ativador/inibidor é representado na escala de cores, em unidades arbitrárias.

Conseqüentemente, máximos de ativador formam um padrão listrado, como mostra a figura (3.2).

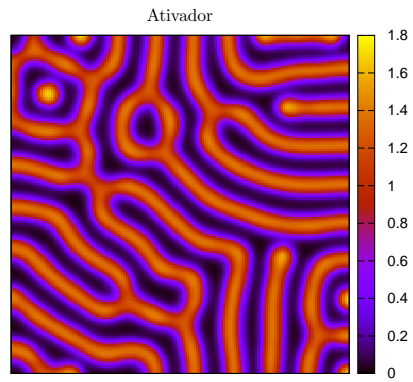
### 3.2 Sistema ativador-substrato

Neste sistema, o ativador  $a$  consome um substrato  $s$ , como mostrado neste sistema de equações:

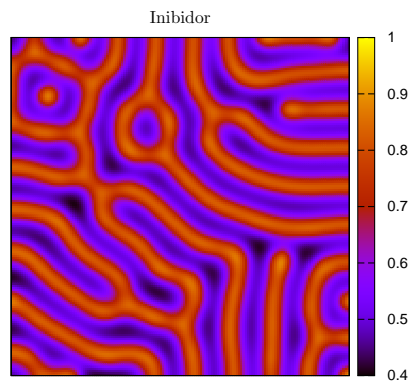
$$\frac{\partial a}{\partial t} = \rho_a \frac{a^2 s}{1 + \kappa_a a^2} - \mu_a a + \sigma_a + D_a \nabla^2 a, \quad (3.2a)$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} = -\rho_s \frac{a^2 s}{1 + \kappa_a a^2} + \sigma_s + D_s \nabla^2 s, \quad (3.2b)$$

Novamente, assume-se uma taxa de produção  $\sigma$  para ambos, e uma taxa de degradação para o ativador dada por  $\mu$ . A produção de  $a$  também se dá de forma autocatalítica, mas agora é necessário o consumo de um substrato para que tal ocorra. O crescimento de  $a$  é limitado pois tal crescimento é acompanhado pelo decréscimo do substrato, e a ausência deste impede a autocatálise de  $a$ . Na ausência de saturação do ativador, ( $\kappa = 0$ ), a inibição lateral ocorre pois, devido a rápida difusão de  $s$ , um máximo de ativador consome o substrato de sua vizinhança, impedindo o surgimento de outros máximos na vizinhança. O estado final obtido por este sistema (figura 3.3) é semelhante ao do sistema ativador-inibidor. Com a presença da saturação, onde  $\kappa > 0$ , um padrão listrado também é obtido por este sistema.



(a)



(b)

Figura 3.2: Sistema ativador-inibidor na presença de saturação ( $\kappa > 0$ ): um máximo isolado não é intenso o suficiente para produzir inibidor capaz de impedir a presença de outros máximos na vizinhança. Um padrão listrado é obtido.

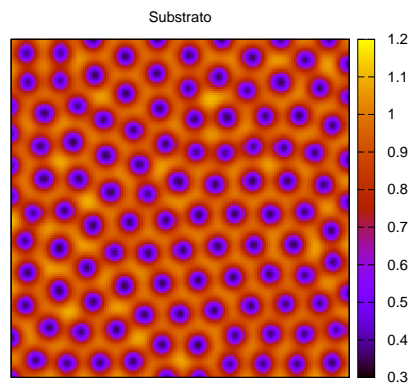
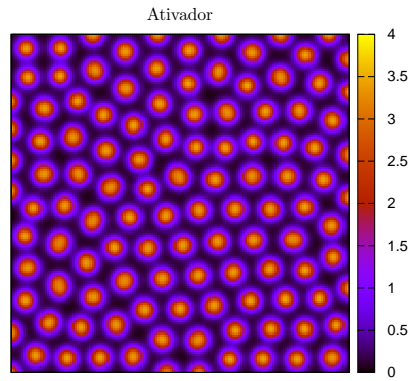


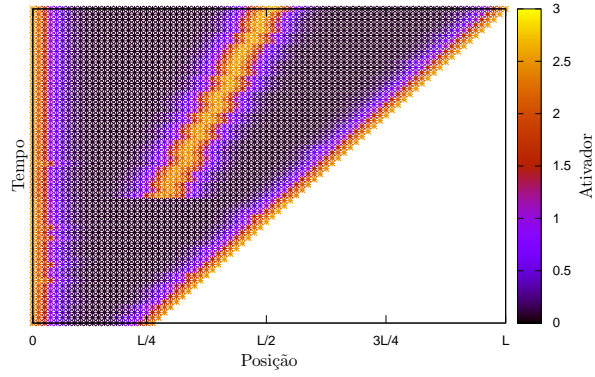
Figura 3.3: Sistema ativador-substrato: a presença de um máximo de ativador consome o substrato presente na região, impedindo o surgimento de outros máximos na vizinhança. Tal qual o sistema ativador-inibidor, um padrão de máximos isolados é obtido.

### 3.3 Novos máximos durante crescimento

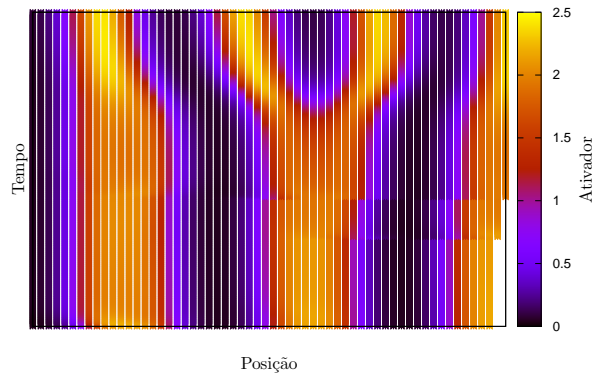
Sistemas biológicos estão sujeitos a crescimento espacial. Desta forma, deseja-se analisar o que acontece com os sistemas acima descritos conforme ocorre crescimento da região nas quais estão definidos. A figura (3.4) mostra o resultado deste crescimento para um sistema ativador-inibidor e ativador-substrato.

Em ambos os sistemas, um novo máximo de ativador é formado, mas se estabelece uma diferença significativa entre os dois modelos. Para o sistema ativador-inibidor, este novo máximo surge em uma região onde o distanciamento entre os máximos mais próximos se torna grande o suficiente, de modo que a inibição lateral destes vizinhos não seja capaz de inibir um novo máximo em toda a região entre eles. Em outras palavras, o máximo surgirá onde o inibidor decai a um nível que permite a autocatálise do novo máximo.

Para um sistema ativador-substrato, no entanto, a presença de um novo máximo ocorre devido a divisão de um já existente. Com crescimento, os máximos se alargam de modo a consumir o substrato presente entre eles, uma vez que substrato não consumido aumenta sua concentração, atraindo as regiões de alta concentração de ativador. Entretanto, tal alargamento se torna insustentável, pois não há produção suficiente de substrato necessário para sustentar a autocatálise em regiões muito extensas. Deste modo, um máximo de ativador se divide em dois, e a inibição lateral por estes gerados é responsável pelo afastamento destes [4].



(a) Sistem ativador-inibidor



(b) Sistema ativador-substrato

Figura 3.4: Durante crescimento espacial, um novo máximo é formado. Simulações realizadas em um sistema unidimensional. Em (a), o novo máximo surge em uma região distante de outros existentes. Em (b), este decorre da divisão de um máximo já existente.

### 3.4 Regeneração

Uma propriedade relevante dos sistemas de reação-difusão a ser analisado é o que ocorre com um sistema quando este sofre uma experiência de corte, onde um dado organismo biológico é dividido em dois. Após tal divisão, o organismo se regenera mantendo ou não sua polaridade.

No caso de um sistema ativador-inibidor em uma rede unidimensional, a divisão de uma rede em dois e posterior regeneração das duas metades resultantes é mostrada na figura (3.5). Observa-se que a regeneração resulta em dois organismos espelhados. O inibidor é determinante para tal resultado. Na metade da esquerda, o máximo de ativador se mantém em sua posição original, mas na outra metade o ativador é praticamente constante ao longo de toda a rede. É o inibidor, com seu alcance maior, que força o novo máximo de ativador a surgir na extremidade oposta à presença do ativador no estado antes do corte.

No entanto, há casos em que organismos biológicos se regeneram de modo a manter a polaridade do estado original. Este é, por exemplo, o que ocorre com a hidra, caso que será estudado no próximo capítulo deste trabalho.

### 3.5 Pele de animais

Koch e Meinhardt utilizaram o modelo de Gierer-Meinhardt para simular a formação de padrões de pigmentação em pele de animais. Sua proposta

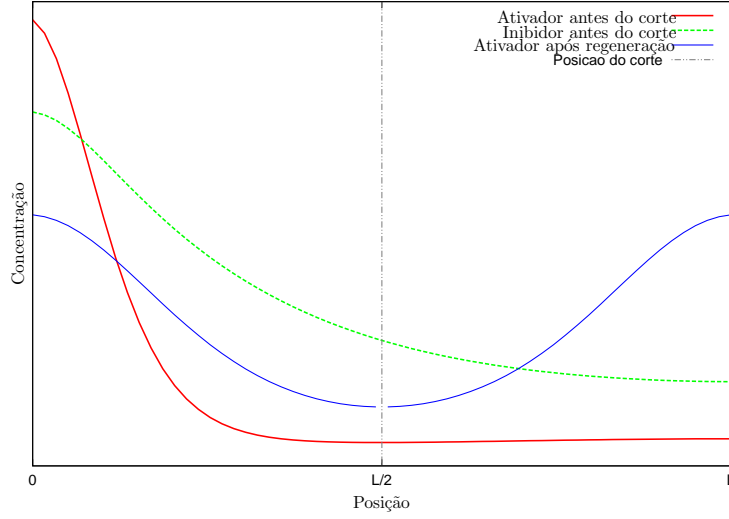


Figura 3.5: Sistema ativador-inibidor, simulado em rede unidimensional, é dividido em duas metades. As metades se regeneram de modo espelhado, sem obedecer a polaridade do estado original, antes da divisão.

consiste em um sistema ativador-substrato acoplado a uma substância  $y$ , conforme o seguinte sistema de equações:

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \rho_a \frac{a^2 s}{1 + \kappa_a a^2} - \mu_a a + \sigma_a + D_a \nabla^2 a, \quad (3.3a)$$

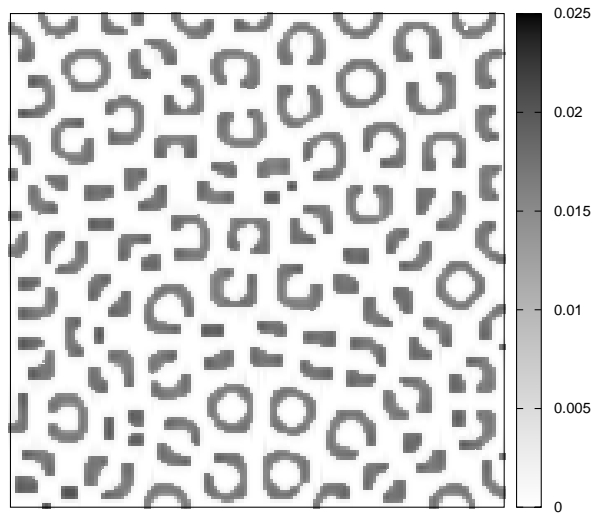
$$\frac{\partial s}{\partial t} = -\rho_s \frac{a^2 s}{1 + \kappa_a a^2} + \frac{\sigma_s}{1 + \kappa_s y} - \mu_s s + D_s \nabla^2 s, \quad (3.3b)$$

$$\frac{\partial y}{\partial t} = \rho_y \frac{y^2}{1 + \kappa_y y^2} - \mu_y y + \sigma_y a. \quad (3.3c)$$

A figura (3.6) mostra uma simulação de tal sistema com parâmetros ajustados de modo a formar o padrão de pigmentação da pele de um leopardo.

O sistema funciona da seguinte forma: inicialmente,  $y = 0$  em toda a





(a)



(b)

Figura 3.6: Pigmentação em pele de leopardo simulado via sistema (3.3) é mostrado em (a), onde a concentração do químico  $y$  é representado em escala de cinza. Condições iniciais são geradas através do sistema ativador-inibidor (figura 3.1): pontos  $P_i$ , onde se localizam picos de ativador naquele sistema, correspondem a valores iniciais de  $s = 2.5$  e  $a = 2$ . No restante da rede, condições iniciais homogêneas são assumidas ( $a = 0$ ,  $s = 3$  e  $y = 0$ ). Em (b), foto real de um leopardo (retirado de [en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org)).

rede. Como condição inicial,  $s = 3$  e  $a = 0$  em toda a rede, exceto em determinados pontos  $P_i$ , onde  $s < 3.0$  e  $a > 0$ . Nestes pontos, o máximo de ativador consome o substrato mais abundantemente disponível em sua vizinhança, rapidamente se difundindo para as regiões em torno de  $P_i$  (nota-se, nos parâmetros usado para a simulação, que a constante de difusão do ativador esta próxima do valor da constante de difusão do substrato, ao contrário do usado para as simulações da figura 3.3; ver anexo.). Conforme um máximo de ativador se afasta de  $P_i$ , este se aproxima de um novo máximo e, devido ao consumo do substrato, ambos mantém uma distância de afastamento entre si. A saturação  $\kappa_a$  no consumo de substrato e na autocatálise do ativador impede que o padrão final se constitua em máximos isolados de ativador. Um padrão final composto por máximos em forma de meia-lua é obtido.

Tais pontos  $P_i$  são determinados a partir de um sistema ativador-inibidor: são os pontos que correspondem à máximos de concentração de ativador. Desta forma, estes pontos são razoavelmente equivalentemente espaçados.

## Capítulo 4

# Morfogênese de hidras

Meinhardt (1993) [5] propôs um modelo para morfogênese de hidras utilizando-se do modelo de Gierer-Meinhardt. A formação de cabeça é controlada segundo um sistema ativador-inibidor, o mesmo ocorrendo para a formação de pé, e ambos sistemas são acoplados segundo uma quinta substância, chamado de densidade de fonte. As equações que compõem o modelo são:

$$\frac{\partial a_H}{\partial t} = \frac{\mu_H \rho (a_H^2 + \rho_{0H})}{h_H} - \mu_H a_H + D_{aH} \frac{\partial^2 a_H}{\partial x^2}, \quad (4.1a)$$

$$\frac{\partial h_H}{\partial t} = \mu_H \rho a_H^2 - \nu_H h_H + D_{hH} \frac{\partial^2 h_H}{\partial x^2}, \quad (4.1b)$$

para o sistema que regula a formação de cabeça,

$$\frac{\partial a_F}{\partial t} = \frac{\mu_F (a_F^2 + \rho_{0F})}{\rho h_F} - \mu_H a_F + D_{aF} \frac{\partial^2 a_H}{\partial x^2}, \quad (4.2a)$$

$$\frac{\partial h_F}{\partial t} = \frac{\mu_F a_H^2}{\rho} - \nu_H h_F + D_{h_F} \frac{\partial^2 h_F}{\partial x^2}, \quad (4.2b)$$

para o sistema que regula a formação de pé, e ambos os sistemas estão vinculados entre si através da densidade de fonte

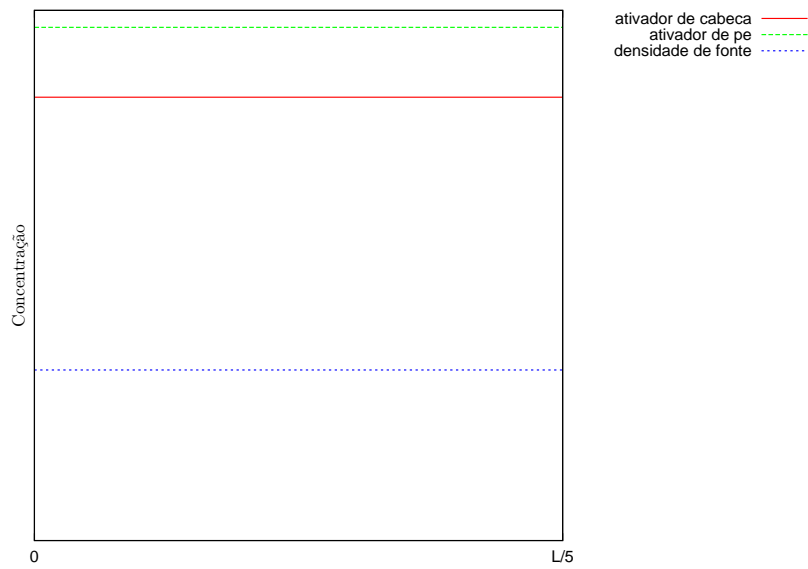
$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \mu_\rho a_H - \mu_\rho \rho - \gamma \rho a_F + \rho_{0\rho} D_\rho \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2}. \quad (4.3)$$

Neste capítulo, simulações demonstram as propriedades de tal modelo. Assume-se uma rede unidimensional para representar a hidra, visto que seu corpo cilíndrico possui um comprimento significativamente maior que circunferência, e os padrões formados podem ser aproximados como gerados exclusivamente ao longo de seu comprimento.

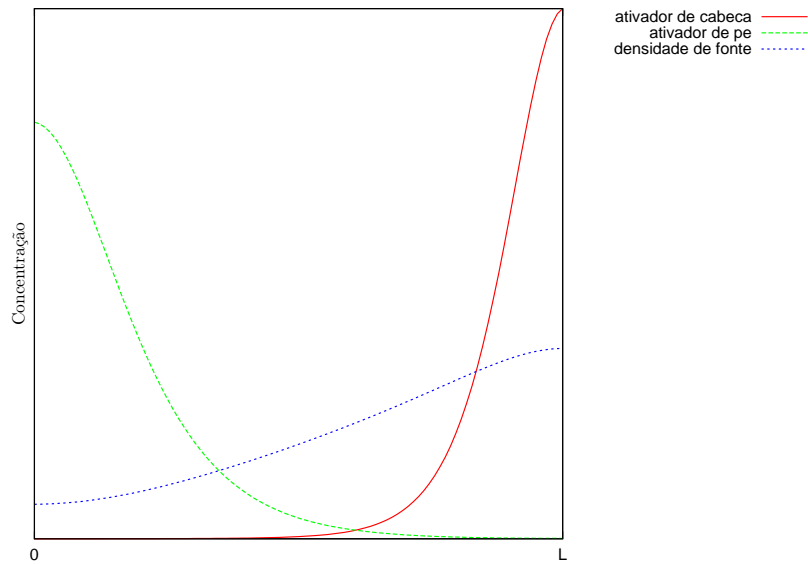
## 4.1 Formação de padrões

As estruturas obtidas pelo sistema de equações proposto por Meinhardt são mostradas nas figuras (4.1) e (4.2).

Uma hidra saudável (com uma cabeça e um pé, localizadas em extremidades opostas) é obtida em certo intervalo de tamanho. Hidras maiores resultam em múltiplas cabeças e pés, enquanto hidras muito pequenas não formam padrão nenhum. Conforme mostrado no capítulo 2 deste trabalho, há um número limitado de autofunções do operador  $\nabla^2$  que acarretam inhomogeneidades. Entretanto, tais autofunções podem não ser possíveis devido às condições de contorno do problema. Desta forma, hidras muito pequenas não permitem a existência das autofunções que tornam o ponto de equilíbrio



(a)



(b)

Figura 4.1: Formação de padrões em hidra. Dependendo do tamanho, hidra saudável é obtida (b), mas para tamanhos muito pequenos, nenhuma estrutura é formada (a).

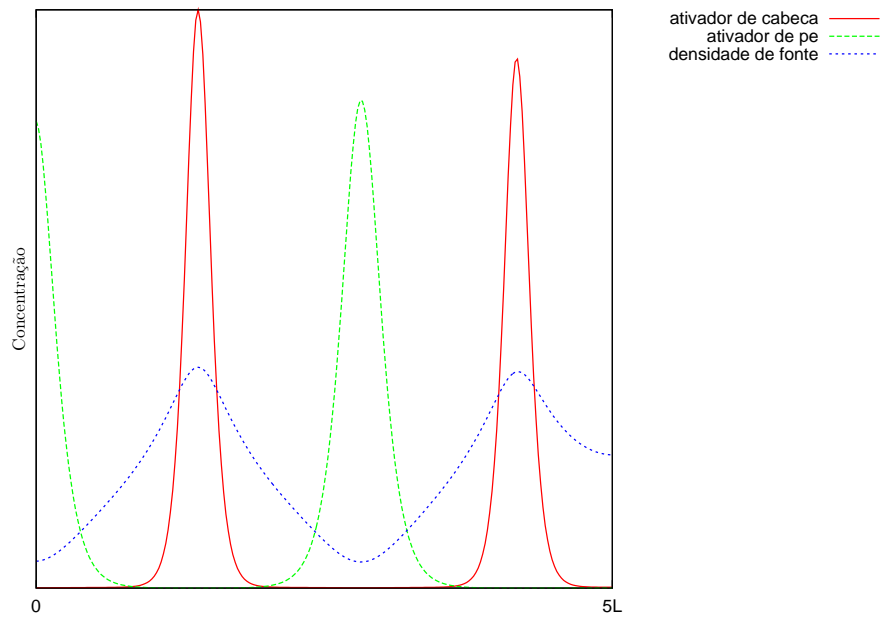


Figura 4.2: Para hidras muito grandes, múltiplas estruturas de pé e cabeça surgem. Vínculo entre sistemas, via fonte, acarreta na formação inicial de estruturas obedecendo certo distanciamento entre si.

homogêneo instável. Este é, de fato, uma propriedade geral de sistemas de reação-difusão.

## 4.2 Regeneração

Pedaços retirados de hidra sempre se regeneram obedecendo a polaridade encontrada na hidra original. Mostrado no capítulo anterior, sistemas ativador-inibidor levam a regenerações de modo espelhado, devido a ação do inibidor. Assim sendo, uma alteração deve ser aplicada ao modelo de descrição de um organismo biológico onde polaridade é obedecida. Torna-se necessário assumir uma dependência espacial na capacidade de realizar a autocatálise de determinada estrutura.

A existência da densidade da fonte é então uma imposição da manutenção da polaridade em regeneração. Este novo químico é associado à capacidade de autocatálise do ativador de cabeça, e deve ter a característica de que alterações em sua concentração deve se dar em escalas de tempo muito maiores às mudanças dos morfógenos. Natural denominar tal químico, portanto, como densidade de fonte: está associado à alguma propriedade física das células que regem a produção dos morfógenos. A figura 4.2 mostra uma simulação de regeneração em hidra.

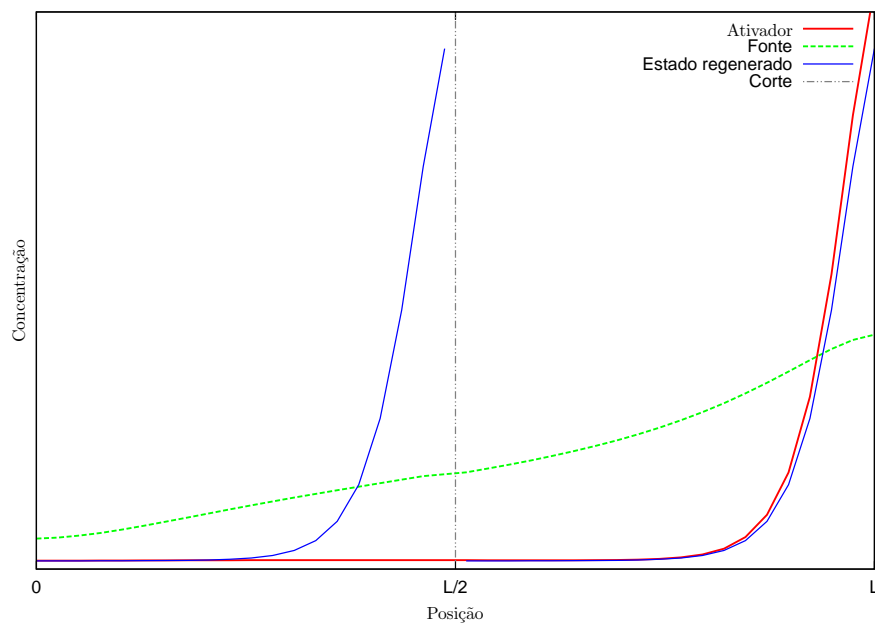


Figura 4.3: Em hidras, polaridade sempre é mantida durante regeneração. Os parâmetros do modelo devem ser tais que alterações na fonte se dê muito mais lentamente do que nos ativadores e inibidores (ver anexo).

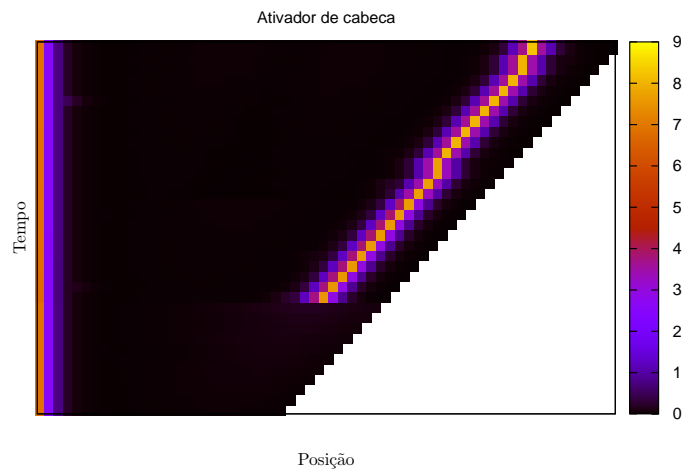


### 4.3 Formação de broto

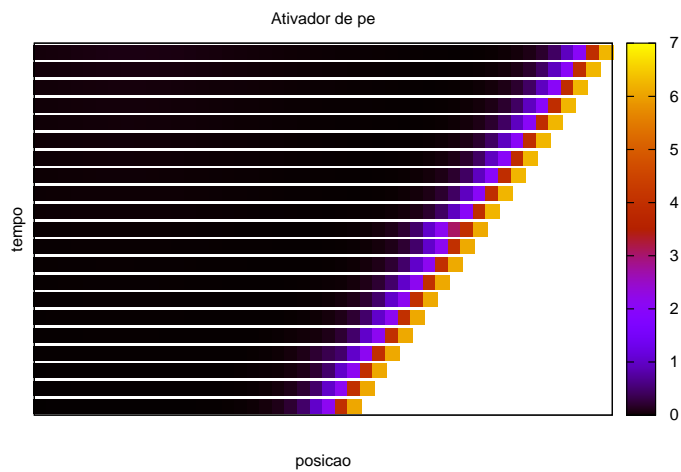
Com crescimento, hidra desenvolve um broto em região próxima ao pé, do qual será formado um novo indivíduo (reprodução assexuada). De acordo com o modelo aqui estudado, com crescimento um novo máximo de ativador de cabeça irá surgir (figuras (4.4) e (4.3)). Este máximo levaria a alterações morfológicas em tal região, dando início ao desenvolvimento deste novo indivíduo.

Do surgimento deste novo máximo, um importante aspecto do modelo de Meinhardt é verificado. No modelo, assume-se que pé e cabeça não se inibem diretamente, mas sim através de um novo elemento, a fonte. Caso houvesse inibição direta entre estas estruturas, a inibição lateral jamais permitiria que um máximo surgisse próximo a outro. Deste modo, é através da densidade da fonte que tal inibição ocorre. Pela equação (4.3), observa-se que o sistema pé age de forma a degradar a concentração da densidade da fonte, e esta por sua vez inibe o sistema pé. o oposto ocorre com o sistema cabeça: a fonte é produzida em regiões com alta concentração de ativador de cabeça, enquanto que a fonte age de forma a aumentar a produção de ativador do sistema cabeça. Decorre que o padrão de fonte atingido pelo sistema possua máximos próximos a máximos de ativador de cabeça, e vales próximos em regiões de ativadores de pé (figura (4.2)).

Ainda, o fato de que uma nova cabeça começa a se desenvolver na região próxima ao pé torna imprescindível que a formação de padrões em hidras devam ser descritas por sistemas ativador-inibidor. O uso de sistemas ativador-substrato implicaria na formação de nova cabeça pela divisão da já existente.



(a)



(b)

Figura 4.4: Hidra durante crescimento: um novo máximo de cabeça surge em região próxima ao pé. Crescimento é simulado com a inserção de nova célula em posição aleatória.

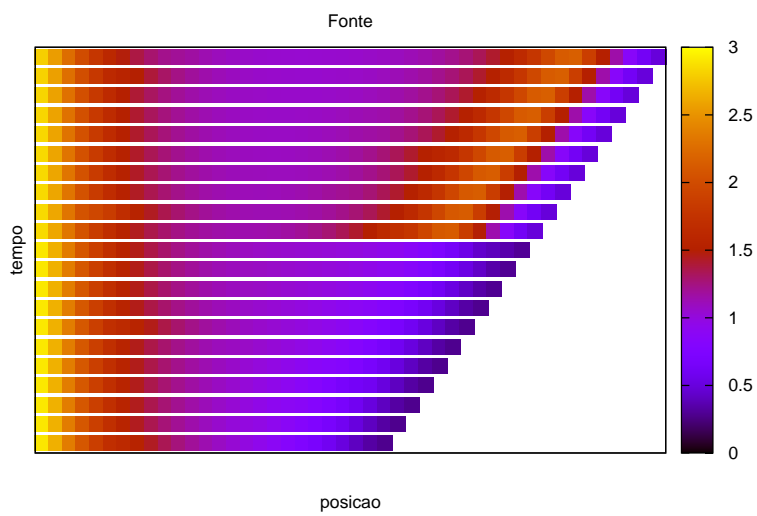


Figura 4.5: Adicionalmente a figura (4.4), surgimento de nova cabeça é mostrado com o estado da densidade de fonte durante crescimento. Inibição entre sistemas pé e cabeça via fonte permite proximidade entre estruturas.

## Capítulo 5

# Considerações finais

Conforme mostrado nesse trabalho, sistemas de reação-difusão levam a padrões espaciais heterogêneos. Concentrações heterogêneas são experimentalmente alcançadas por reações químicas [2], resultando em padrões semelhantes às figuras (3.1) e (3.2). Natural conceber, portanto, a hipótese de que um modelo que descreva tais reações sejam utilizadas para morfogênese. Vários outros modelos, alternativos ao estudado neste trabalho, são encontrados na literatura com tal objetivo, com várias aplicações a sistemas biológicos ([6], [3], [4]). Desde padrões simples até estruturas complexas são obtidas.

# Apêndice A

## Simulações

As simulações numéricas foram implementadas usando a linguagem C. A concentrações das substâncias químicas ( $a$ ,  $h$ ,  $s$ , etc) foram calculadas numa rede bidimensional nas figuras do capítulo 3, exceto nas simulações de crescimento, onde foi utilizada uma rede unidimensional, tal qual nas simulações do capítulo 4. Os pontos da rede são identificados pelos índices  $i$  e  $j$ , onde  $\vec{r} = (x, y) = (idx, jdx)$  para o caso bidimensional. O termo de difusão foi discretizado usando primeiros vizinhos,

$$\nabla^2 f(x_{i,j}, t_k) = \frac{f(x_{i+1,j}, t_k) + f(x_{i-1,j}, t_k) + f(x_{i,j+1}, t_k) + f(x_{i,j-1}, t_k) - 4f(x_{i,j}, t_k)}{(dx)^2}, \quad (\text{A.1})$$

na rede bidimensional, enquanto que a derivada temporal é discretizada conforme

$$\frac{\partial f(x_{i,j}, t_k)}{t} = \frac{f(x_{i,j}, t_{k+1}) - f(x_{i,j}, t_k)}{dt}, \quad (\text{A.2})$$

e a solução converge se obedecido o critério

$$\frac{Ddt}{(dx)^2} < 0.5, \quad (\text{A.3})$$

onde  $D$  é a constante de difusão da substância  $f$ . Neste trabalho, foi utilizado  $dx = 0.5$ , enquanto que  $dt$  era o maior possível de modo a ser obedecida a condição acima para todas as constantes de difusão do sistema.

A concentração da substância  $f$  é calculada no instante  $t_{k+1}$  usando as concentrações no instante  $t_k$ , até que o sistema relaxe. Para descobrir quando o sistema relaxa, calcula-se  $A_{i,j} = (f(x_{i,j}, t_{k+1}) - f(x_{i,j}, t_k))^2$ , somando para todos os pontos  $i$  e  $j$  da rede e fazendo a média de  $A$  por unidade de espaço por unidade de tempo. Quando  $A_{medio} < 10^{-8}$ , considera-se o sistema relaxado. Os gráficos deste trabalho mostram apenas a solução dos sistemas após este estar relaxado, exceção sendo feita para a figura (3.4), onde o transiente é mostrado para visualização da divisão de um máximo em dois.

Em todas as simulações, assume-se condições iniciais homogêneas, com flutuações aleatórias da ordem de 1%, exceto quando especificado o contrário. São usadas, em todas as simulações, condições de contorno de fluxo zero. Por exemplo, a equação (A.4), para o caso em que o ponto  $(i, j)$  corresponde à extremidade direita da rede, ou seja, o ponto  $(i + 1, j)$  está fora da rede, assume a forma

$$\nabla^2 f(x_{i,j}, t_k) = \frac{f(x_{i-1,j}, t_k) + f(x_{i,j+1}, t_k) + f(x_{i,j-1}, t_k) - 3f(x_{i,j}, t_k)}{(dx)^2}. \quad (\text{A.4})$$

Quando crescimento da rede é usada, uma nova célula é inserida em posição aleatória após relaxação do sistema. Esta nova célula terá o valor de concentrações das substâncias em questão tomadas como a média dos seus vizinhos.

Em simulações de regeneração, o sistema é simulado e após seu resultado final obtido, a metade da esquerda da solução é usada como condição inicial para uma nova simulação, e a outra metade como condição inicial de outra.

A seguir, os valores das constantes usadas nas simulações.

- Figuras (3.1 e 3.2)

	$a$	$h$
$D$	0.005	0.2
$\rho$	0.01	0.02
$\mu$	0.01	0.02
$\sigma$	0	0

Ainda,  $\kappa = 0$  para o padrão de máximos isolados (figura 3.1) e  $\kappa = 0.25$  para o padrão de listras (figura 3.2)

- (Figura 3.3)

	$a$	$s$
$D$	0.005	0.2
$\rho$	0.01	0.02
$\mu$	0.01	0
$\sigma$	0	0.2

- (Figura 3.4)

Idem aos casos bidimensionais sem crescimento, com exceção de que  $\sigma_a = 0.005$  para o sistema ativador-inibidor (caso contrário, ocorrência de máximos seriam consequência exclusiva das condições iniciais, não havendo novos máximos durante crescimento).

- Figura (3.6)

Sistema ativador-inibidor da figura (3.1) é usado para seleção dos pontos  $P_i$ , que corresponde às posições de máximo de ativador.

	$a$	$s$	$y$
$D$	0.001	0.07	-
$\rho$	0.07	0.006	0.03
$\mu$	0.05	0.002	0.009
$\sigma$	0.0	0.005	0.00007
$\kappa$	0.35	1.0	22.0

- Hidras

Todas as simulações para morfogênese de hidras possuem os seguintes parâmetros:

	$a_H$	$h_H$	$a_F$	$h_F$	$\rho$
$D$	0.0015	0.2	0.003	0.2	0.002
$\rho_{0,1}$	0.05	0.0	0.01	0.0001	0.0001
$\mu, \nu$	0.003	0.004	0.002	0.003	0.0001



# Referências Bibliográficas

- [1] GIERER, A., MEINHARDT, H., 1972, "Theory of biological pattern formation", *Kybernetik*, 12, 30-39.
- [2] GUNARATNE, G. H., 1994, "Pattern-formation in the presence of symmetries", *Phys. Rev. E*, 40, 2802-2820.
- [3] KOCH, A. J., MEINHARDT, H., 1994, "Biological pattern formation: from basic mechanisms to complex structures", *Rev. Mod. Phys.*, 66, 1481-1507.
- [4] MEINHARDT, H., 1992, "Pattern-formation in biology - a comparison of models and experiments", *Rep. Prog. Phys.*, 55, 797-849.
- [5] MEINHARDT, H., 1993, "A model for pattern-formation of hypostome, tentacles, and foot in hydra - how to form structures close to each other, how to form them at a distances.", *Dev. Biol.*, 157, 321-333.
- [6] MURRAY, J. D., 1993, "Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications", Springer New York, 3<sup>a</sup> edição.
- [7] TURING, A. M., 1952, "The chemical basis of morphogenesis", *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B-Biol. Sci.*, 237, 37-72.