

Estudo e Modelagem dos Efeitos da Forma e do Crescimento em Processos de Formação de Padrões de Pelagem via Reação-Difusão

Study and Modeling of the Effects of Form and Growth on Coat Pattern Formation through Reaction-Diffusion

Davi Padilha Mesquita ¹

Marcelo Walter ¹

Data de submissão: 06/05/2017, Data de aceite: 27/11/2017

Resumo:

Modelos de reação-difusão são amplamente usados na simulação de formação de padrões em seres vivos, sendo aplicados tanto como explicação destes fenômenos quanto para a geração de texturas em computação gráfica. No entanto, poucos estudos levam em conta a influência da forma da superfície sobre o padrão resultante. Neste trabalho realizamos simulações com o modelo de reação-difusão não-linear de Turing em superfícies bidimensionais utilizando diferentes parâmetros e formatos de superfície. Nossos resultados mostram que a forma possui um efeito relevante sobre o padrão final resultante, permitindo a transição de pintas para listras, a alteração da estabilidade e da robustez do sistema, e a obtenção de padrões geometricamente regulares.

Abstract:

Reaction-diffusion models are widely used for simulations of biological pattern formation, finding applications both as an explanation of these phenomena as well as a method for texture generation. However, few studies take into account the influence of the surface shape on the resulting pattern. In this work we performed simulations with the nonlinear reaction-diffusion model of Turing in bidimensional surfaces using different parameters and surface shapes. Our results show that shape has a relevant effect over the resulting pattern, allowing the transition of spots to stripes, alterations of system stability and robustness, and synthesis of geometrically regular patterns.

Palavras-chave: Reação-difusão, padrões de pelagem, simulação de fenômenos naturais, produção de texturas.

Keywords: Reaction-diffusion, coat patterns, natural phenomena simulation, texture generation.

1 Introdução

Um dos mais intrigantes aspectos sobre o processo de desenvolvimento dos seres vivos é a formação de padrões periódicos, como as listras das zebras e as pintas do leopardo, por exemplo. Dentre as principais hipóteses formuladas para explicar este fenômeno, estão os modelos de reação-difusão, propostos originalmente por Alan Turing, nos quais uma ou mais substâncias químicas se difundem pelo espaço e interagem entre si através de reações [1] [2].

¹Instituto de Informática, UFRGS, Caixa Postal 15064
{dpmesquita, mwalter@inf.ufrgs.br}

Um modelo de reação-difusão pode ser expresso por um conjunto de equações diferenciais que descrevem a variação espacial e temporal da concentração de uma ou mais substâncias químicas, os chamados morfógenos, moléculas capazes de afetar a formação de estruturas e padrões no processo de desenvolvimento. Estes modelos são capazes de gerar padrões espaciais estáveis com uma notável similaridade aos encontrados na natureza, particularmente padrões periódicos.

Diferentes modelos de reação-difusão foram propostos como explicação para a formação dos padrões de pelagem em mamíferos, como pintas e listras [3, 4, 5] e manchas brancas como as dos dálmatas [6], além dos padrões de pigmentação em peixes [2] e dos desenhos em asas de borboletas [7], obtendo considerável sucesso na geração de padrões similares aos naturais em Computação Gráfica [8] [9].

A maioria dos trabalhos existentes na literatura que tratam da formação dos padrões de pelagem com reação-difusão simula o processo como ocorrendo em uma superfície de formato retangular e tamanho estático. No entanto, os padrões de pelagem, por serem parte do processo embrionário, são formados em uma superfície mais complexa, isto é, a pele do embrião, a qual apresenta não apenas crescimento como também alteração da forma durante o processo. Como todos estes fenômenos ocorrem simultaneamente, um estudo integrando esses aspectos faz-se necessário. Portanto, no nosso trabalho exploramos os efeitos de aspectos relativos à forma e ao crescimento do corpo sobre o padrão resultante de simulações de reação-difusão. A nossa contribuição consiste na descoberta de novas correlações entre forma, crescimento e padrão resultante (especificamente, a possibilidade de padrões invariáveis a variações nas condições iniciais, o crescimento da forma como fator que facilita a formação de listras, e um efeito sutil do tamanho do sistema sobre o tamanho das estruturas que formam o padrão - no caso, pintas ou listras), além da confirmação de correlações já conhecidos na literatura, de maneira a demonstrar a importância destes fatores sobre processos de reação-difusão que simulem a formação de padrões de pelagem.

2 Revisão Bibliográfica

Dentre os primeiros estudos a trabalhar com o efeito da forma e do crescimento sobre o processo de formação de padrões via reação-difusão estão os trabalhos de Bard [4] e Murray [3], nos quais se observou que em superfícies finas (como a cauda de um animal) um sistema que normalmente produziria pintas passa a produzir listras. Isso corresponde ao observado em várias espécies, como os gatos domésticos *spotted* e a geneta (Fig. 1a). O estudo de Murray também analisa o efeito da forma sobre os padrões específicos de listras em zebras na fronteira entre as patas e o tronco. Já no recente trabalho de [10], listras horizontais paralelas foram obtidas em toda a superfície para superfícies com a forma de um quadrado ou hemisfério, mas apenas no meio para uma superfície discoidal.

Também no trabalho de Bard foram simulados os efeitos de anisotropia, na forma de uma diferente velocidade de difusão entre os sentidos horizontal e vertical, além de diferentes concentrações iniciais para os morfógenos em determinadas áreas do corpo, e observou-se que estes efeitos permitem a formação de listras mais regulares e retilíneas que as normalmente obtidas, além de serem condizentes com as evidências biológicas sobre o comportamento dos melanócitos (células produtoras de pigmento em mamíferos), as quais originam-se da crista neural (estrutura presente no desenvolvimento embrionário na região da futura coluna vertebral) e daí se espalham pelo resto do corpo por caminhos rentes à epiderme no sentido dorso-ventral. Outro resultado interessante deste trabalho foi que, ao tornar as condições iniciais mais aleatórias, as listras regulares acabam por quebrar-se em pintas na região inferior da imagem (correspondente ao ventre do animal), resultando em um padrão similar ao de animais como o gato-pescador (Figs. 1b e 1c). Outros trabalhos que estudam anisotropia em reação-difusão incluem os de Turk [8], Witkin e Kass [9] e Sanderson [11] [12].

Quanto aos efeitos de crescimento, um dos primeiros trabalhos a considerar este aspecto sobre

processos de formação de padrão foi a hipótese de Bard para explicar a diferença no tamanho e na quantidade de listras em diferentes espécies de zebra [5]. Nessa hipótese, em todas as espécies o processo gera no embrião listras de mesmo espaçamento e tamanho, mas em etapas diferentes do desenvolvimento, variando entre 3 e 5 semanas - o que afeta o número total de listras e o tamanho das mesmas no animal adulto. É importante ressaltar que nesta etapa precoce do desenvolvimento não há a formação do padrão de pelagem em si, mas sim de um “pré-padrão” de distribuição de morfógenos. A pigmentação em si só será inserida em uma etapa posterior do desenvolvimento, nos pelos das regiões “marcadas” por este processo, o que permite também que diferentes partes do corpo da zebra apresentem diferenças na largura das listras, pois cada região cresce a uma taxa diferente durante o desenvolvimento embrionário.

No já referido estudo de Murray, o efeito de diferentes tamanhos do animal sobre a reação-difusão foi simulado através da alteração de um parâmetro do sistema de equações utilizado, o qual corresponde à escala do sistema. Foi observado para este sistema que tamanhos muito grandes ou muito pequenos não conseguem gerar o padrão, levando a uma pelagem uniforme ou bicolor, fenômeno observado em certas raças de cabras, por exemplo (Fig. 1d e 1e). Deve-se notar que este estudo não simulou o crescimento em si, pois, além de utilizar a alteração de um parâmetro ao invés de alterações no tamanho da superfície, não houve alteração nas dimensões da mesma durante as simulações, e sim diferentes simulações separadas para cada tamanho.

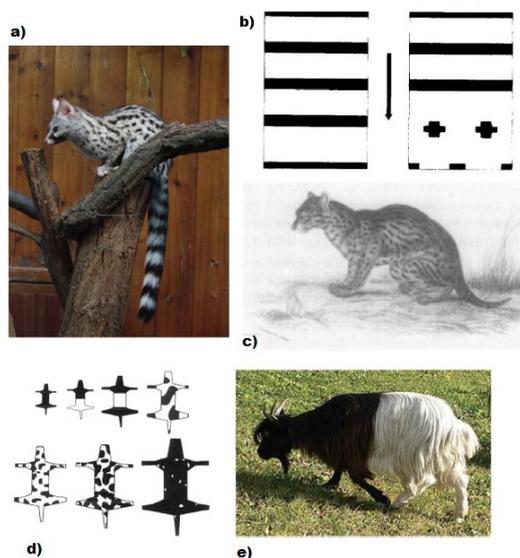


Figura 1. Diversos exemplos dos efeitos da forma e do tamanho sobre o padrão de pelagem. (a) A Geneta, um mamífero que possui corpo pintado e cauda anelada. Fonte da imagem: <<http://www.crm.umontreal.ca/~durand/pelage.html>>. (b) Simulações de reação-difusão com difusão no sentido vertical realizadas por [4]. (c) Gato-pescador (*Felis viverrina*), animal com padrão de pelagem similar aos resultados de [4]. Fonte da imagem: [4]. (d) Simulações de reação-difusão realizadas por [3] para diferentes tamanhos de um modelo bidimensional com formato similar ao de um animal. (e) Cabra da raça *Valais blackneck*. Fonte da imagem: [13].

Um dos poucos trabalhos a modelar um processo de formação de padrão concomitantemente ao crescimento é o de Walter et al. [14], no qual foram realizadas simulações sobre superfícies bi e tridimensionais utilizando um modelo alternativo à reação-difusão, o Mosaico de Clones [15]. Neste trabalho, o corpo dos modelos utilizados foi submetido a um crescimento a diferentes taxas em cada parte do corpo,

a partir de medidas obtidas experimentalmente, obtendo resultados bastante similares aos reais. Neste trabalho foi utilizado um modelo alternativo ao de reação-difusão.

Estes resultados mostram que fatores relacionados à forma, ao crescimento e às características das condições iniciais afetam a formação do padrão, sendo portanto necessário considerar estes fatores para uma simulação mais realista deste processo.

3 Metodologia

Para nossas simulações, utilizamos como base um programa desenvolvido anteriormente no laboratório de computação gráfica do Instituto de Informática da UFRGS. O programa está escrito na linguagem C utilizando as bibliotecas OpenGL para mostrar os resultados visuais da simulação e AntTweakBar para fornecer uma interface gráfica para a interação do usuário [16] [17]. A este programa foram adicionadas novas funcionalidades, como será visto mais adiante.

Nossas simulações utilizaram o sistema de reação-difusão não-linear de Turing [1], representado na Eq. 1. Nessas equações, a e b representam a concentração de dois morfógenos, $\partial a/\partial t$ e $\partial b/\partial t$ as respectivas taxas de variação de cada um deles no tempo para um dado ponto no espaço, D_a e D_b seus coeficientes de difusão, $\nabla^2 a$ e $\nabla^2 b$ a difusão da concentração de a e b , e s é uma constante que representa a velocidade das reações químicas. Já a variável β representa um valor invariante no tempo mas que varia para cada ponto do espaço, representando na formulação original do modelo a concentração de uma terceira substância, conhecida como evocador, cuja concentração não é afetada nem por a e nem por b mas é capaz de degradar o morfógeno b , sendo responsável por gerar heterogeneidade espacial e conseqüentemente iniciar o processo de formação de padrão. Para uma análise mais detalhada deste sistema de equações, consulte [18] ou [19].

$$\frac{\partial a}{\partial t} = s(16 - ab) + D_a \nabla^2 a \quad (1a)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = s(ab - b - \beta) + D_b \nabla^2 b \quad (1b)$$

Para as nossas simulações (Fig. 2a), o espaço é discretizado em um *grid* bidimensional de 300 x 300 pixels, resolução que permite a realização de testes mais rapidamente sem grande perda da qualidade final; o tempo é discretizado em um número finito de passos, que pode ser definido pelo usuário antes de rodar a simulação. A Eq. 2 (discretização da Eq. 1) mostra a variação de a e b no ponto correspondente ao pixel de coordenadas (i,j) durante um passo em nossa simulação, sendo uma modelagem das reações e da difusão dos morfógenos. A visualização do resultado é feita mostrando o mapa de pixels na tela, e a concentração do morfógeno b em cada ponto do espaço (isto é, cada pixel) é representada em tons de cinza. Em um dado instante, o maior valor de b no sistema é interpretado como a cor branca e o menor valor como a cor preta, sendo que as concentrações intermediárias são normalizadas para dentro deste intervalo. No início da simulação, cada pixel possui um valor inicial de a e b idêntico e um valor aleatório para β , o qual segue uma distribuição uniforme. É possível ao usuário definir uma série de parâmetros através da interface gráfica, como o valor das constantes s , D_a e D_b , o valor inicial de a e b em cada ponto, e os parâmetros da distribuição da concentração de β . Para mais detalhes sobre as funcionalidades e o funcionamento básico do programa, consulte [19].

$$\Delta a_{i,j} = s(16 - a_{i,j}b_{i,j}) + D_a(a_{i-1,j} + a_{i+1,j} + a_{i,j-1} + a_{i,j+1} - 4a_{i,j}) \quad (2a)$$

$$\Delta b_{i,j} = s(a_{i,j}b_{i,j} - b_{i,j} - \beta_{i,j}) + D_b(b_{i-1,j} + b_{i+1,j} + b_{i,j-1} + b_{i,j+1} - 4b_{i,j}) \quad (2b)$$

$$a \geq 0, b \geq 0$$

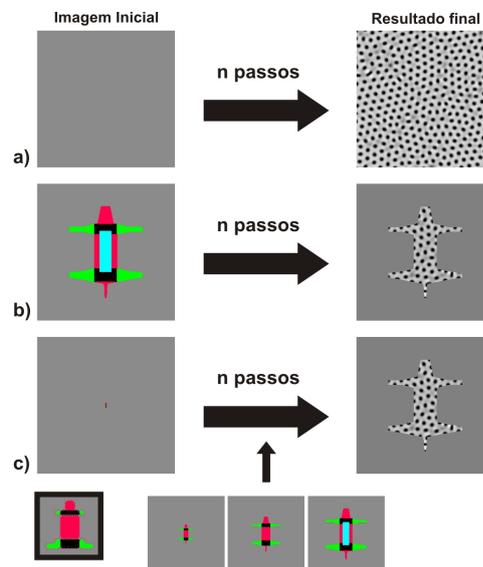


Figura 2. (a) Funcionamento básico do programa que realiza o processo de reação-difusão.

Inicialmente (à esquerda), todos os pontos (isto é, os pixels) possuem um mesmo valor inicial para os morfógenos a e b , mas um valor aleatório de β . São executados n passos, sendo este um valor definido pelo usuário. A cada passo, cada pixel tem os valores de seus morfógenos alterados conforme a Eq. 2 (processos de reação e difusão). O resultado final, com o padrão obtido, é mostrado à direita. As imagens mostram a variação do morfógeno b em tons de cinza, onde o branco representa o maior valor de b dentre todos os pixels e o preto o menor valor.

(b) Funcionamento do programa com uma imagem carregada. O procedimento básico é o mesmo, porém no início da simulação uma imagem é carregada no sistema. Cada pixel desta imagem apresenta uma cor RGB que representa alguma informação para o programa a respeito deste pixel (note que esta cor não possui relação direta com a cor do morfógeno e não toma parte no processo de reação-difusão). Por exemplo, na imagem em questão o fundo em cinza indica que o pixel em questão não faz parte da forma que sofre reação-difusão, verde indica condição de contorno circular na vertical (o pixel na fronteira inferior se comunica com o pixel da fronteira superior da superfície em questão), vermelho indica condição de contorno circular na horizontal, azul significa uma concentração inicial diferente do padrão para b , e preto correspondente a uma reação-difusão convencional.

(c) Funcionamento do programa para crescimento. A interpretação das imagens é a mesma que em (b), mas além da imagem carregada no início do programa, representando um embrião em tamanho pequeno (ampliado no canto inferior esquerdo da imagem), em intervalos periódicos novas imagens são carregadas pelo programa, substituindo a imagem inicial, de maneira a simular o crescimento do organismo.

Para a realização deste trabalho, novas funcionalidades foram adicionadas ao programa. Primeiro, para podermos simular os efeitos da forma sobre o padrão resultante, inserimos uma imagem no formato Netpbm com o mesmo tamanho do *grid* bidimensional no qual realizamos as simulações, onde cada pixel desta imagem corresponde a um pixel do *grid* (Fig. 2b). Cada pixel dessa imagem possui uma cor, a qual fornece informações sobre como este pixel deverá se comportar durante as simulações (a cor nesta imagem não interfere diretamente com a cor do pixel mostrado na tela). Essa imagem é gerada manualmente pelo usuário, o que permite facilmente definir quais regiões da imagem deverão apresentar um determinado comportamento.

Carregando esta imagem no programa, é possível limitar a forma da superfície na qual a reação-difusão ocorre (pintando de branco os pixels que estão fora desta superfície), permitir que haja comunicação para difusão dos morfógenos entre diferentes lados da superfície, o que simula uma planificação de um objeto tridimensional (como o corpo de um animal), e alterar os valores iniciais de a e b para algumas áreas do corpo, simulando um processo de formação de padrão no qual os morfógenos são produzidos inicialmente em uma determinada área do corpo e depois se espalham pelo resto (assim como nas simulações de Bard [4]).

Também adicionamos uma funcionalidade para salvar o estado do sistema durante uma simulação em um arquivo no formato Netpbm, permitindo desta forma seu uso para visualização, análise e novas simulações. Todas as informações necessárias (valores de a , b , β , cor e o código correspondente à imagem de entrada para cada pixel e os valores dos parâmetros gerais da simulação) são armazenadas neste arquivo. Além de salvar, o programa também é capaz de ler estes arquivos e realizar novas simulações a partir deles.

Por fim, para simular o crescimento do corpo, expandimos a funcionalidade de carregar imagens dentro do sistema para permitir que sejam carregadas uma sequência de imagens durante o processo de simulação, em intervalos de tempo definidos pelo usuário (Fig. 2c). O crescimento é simulado ao carregar imagens que representem sucessivos estados do desenvolvimento embrionário (i.e., imagens que aumentem a quantidade de pixels cujo código de cor corresponda a alguma região na qual ocorra reação-difusão).

Para analisarmos os resultados das simulações, salvos através da funcionalidade descrita acima, desenvolvemos um segundo programa, utilizando a linguagem Python, o qual recebe como entrada um arquivo de imagem salva pelo programa que realiza a reação-difusão e calcula uma série de estatísticas sobre a imagem gerada, as quais descreveremos no parágrafo abaixo (Fig. 3).

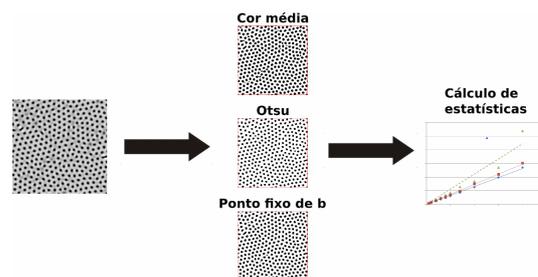


Figura 3. Pipeline da análise dos resultados. O programa que realiza a análise recebe como uma entrada uma imagem gerada via reação-difusão (esquerda). O primeiro passo é a binarização da imagem para preto e branco, de acordo com três métodos de binarização (limiar na cor média da imagem, Método de Otsu, e comparação do valor de b com o ponto fixo deste morfógeno), sendo que a análise estatística será feita para os três métodos (centro). Por fim, o programa calcula o tamanho de cada pinta e a quantidade das mesmas, obtendo uma série de estatísticas a respeito destas.

Para realizar estes cálculos sobre o resultado da simulação, visualizado em tons de cinza, é necessário executar um processo de binarização da imagem (isto é, conversão para duas cores, preto e branco). Para isso, foram utilizados três algoritmos de binarização de imagem: primeiro, um algoritmo simples que calcula a cor média da imagem e considera como pretos os pixels mais escuros que a média e brancos os mais claros; segundo, uma implementação do Método de Otsu, o qual ao invés de considerar a cor média calcula a cor que vai separar os dois grupos de pixel de forma a minimizar a variância intraclasse de cada uma das duas categorias (pixels pretos e pixels brancos) [20]; e por fim, o mesmo método de interpretação das cores a partir da concentração utilizado por Murray [3] e Bard [4], no qual pixels cujo valor de b esteja acima do ponto fixo do sistema de equações ($b = 4$) são considerados brancos e os abaixo são considerados pretos. Realizamos a análise utilizando os três métodos de binarização. Após a binarização, o programa calcula onde está cada pinta, isto é, cada conjunto de pontos pretos contíguos, e o seu tamanho, através de um algoritmo que lê sequencialmente cada pixel do *grid* e busca recursivamente os vizinhos de cada pixel preto que também sejam pretos. A partir da lista de pintas obtidas, o programa calcula as estatísticas, que incluem a quantidade de pintas, a média e o desvio-padrão da área das mesmas (em quantidade de pixels que as compõem), o raio médio caso a pinta fosse aproximada para um círculo, e a porcentagem de pixels da imagem que são pretos.

4 Resultados

Em nossas primeiras simulações, testamos diferentes combinações para os valores dos parâmetros D_a e D_b (difusão) e s (reação) (Figs. 4 e 5). Observamos que se a relação D_a/D_b é baixa, não há a formação de um padrão; por outro lado, quando essa relação é alta, um sistema que produz pintas passa a produzir listras curvas, de formato similar a um “labirinto”. Além disso, o valor de s está correlacionado com o tamanho das pintas: quanto maior for s , menores são as pintas.

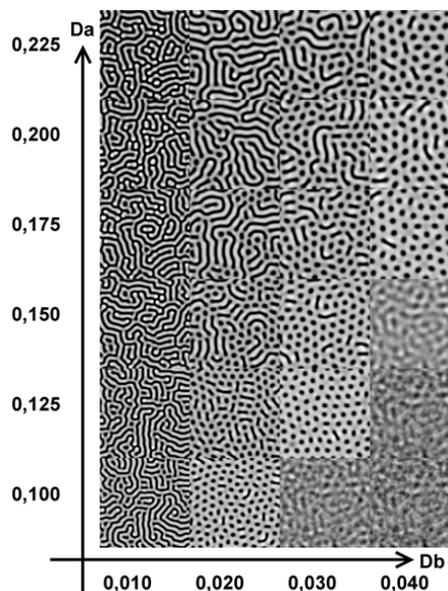


Figura 4. Resultados para diferentes valores dos coeficientes de difusão D_a e D_b .

Utilizando o programa de análise das imagens resultantes das simulações escrito em Python, en-

contramos que existe uma forte relação linear entre o tamanho médio das pintas e $1/s$ (Fig. 6) para todos os algoritmos de binarização de imagem, com a possível exceção do Método de Otsu. Este resultado está de acordo com a análise de Bard e Lauder [18] sobre a relação entre s e a extensão das regiões de maior concentração de um morfógeno, como será descrito mais detalhadamente na discussão.

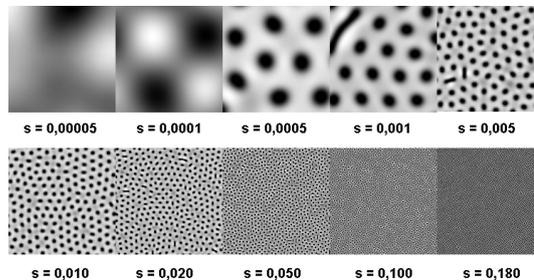


Figura 5. Resultados para diferentes valores do parâmetro s .

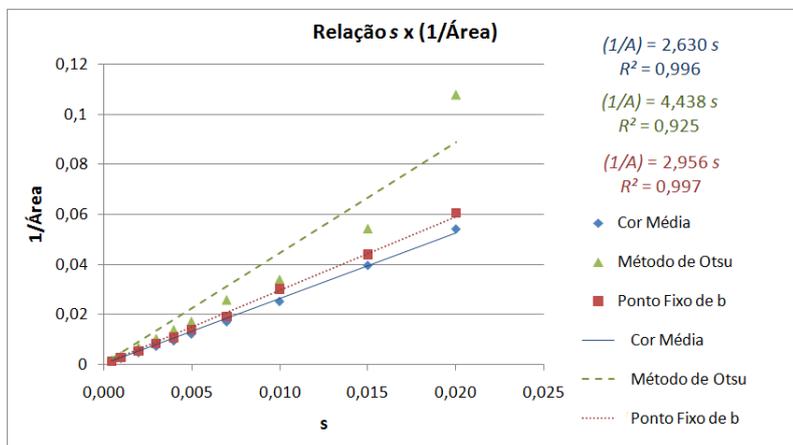


Figura 6. Relação linear encontrada entre s e o inverso da área média \bar{A} das pintas para os três algoritmos de binarização (cor média dos pixels, método de Otsu, e o método usado por Murray e Bard), forçando a intersecção no zero (i.e., se $s = 0$ então $1/\bar{A} \rightarrow 0$). As retas encontradas para cada relação estão mostradas no gráfico, na mesma cor que a relação correspondente. O gráfico também mostra os valores de R^2 , mostrando que a relação é estatisticamente relevante para os métodos de cor média dos pixels e o usado por Murray e Bard.

Para estudar o efeito da forma sobre o padrão resultante, usamos a funcionalidade de carregar uma imagem com o código de cores para limitar a reação-difusão a um formato similar ao modelo de corpo de animal planejado utilizado por Murray [3]. Primeiro simulamos apenas inserindo a forma (Fig. 7b), e posteriormente adicionamos a comunicação entre as bordas do modelo de maneira que, se este fosse “montado” como um animal tridimensional, estariam conectadas, situação conhecida na literatura como condições de contorno circulares (Fig. 7c). Esta comunicação serve para permitir a difusão dos morfógenos entre estas fronteiras, e sem ela a difusão nas regiões fronteiriças do corpo limitase à comunicação com os pixels mais internos adjacentes. Observamos que, assim como nos resultados e previsões de Murray e Bard, há a formação de listras nas áreas mais finas do corpo, como a cauda e as patas, sendo que este efeito é notavelmente mais visível quando há comunicação entre os lados. Também

observamos que a redução do valor de s (isso é, o aumento do tamanho das pintas) faz com que as listras apareçam em regiões menos estreitas (Fig. 8).

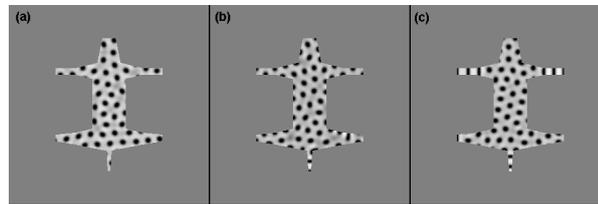


Figura 7. Comparação do resultado das simulações utilizando a forma de animal com uma simulação normal. (a) Recorte da imagem produzida por uma simulação normal na mesma forma do modelo animal. (b) Simulação de reação-difusão sobre o modelo animal sem comunicação entre as fronteiras. (c) Simulação de reação-difusão sobre o modelo animal com comunicação entre as fronteiras que estariam ligadas caso este fosse “montado” em um objeto tridimensional, ou seja, com condições de contorno circulares.

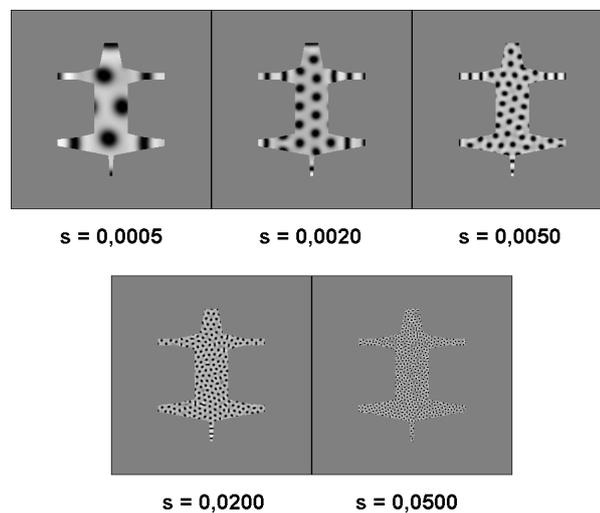


Figura 8. Simulações utilizando a forma de animal para diferentes valores de s , considerando comunicação entre as fronteiras (condições de contorno circulares).

Com o objetivo de reforçar as nossas conclusões sobre o efeito de superfícies estreitas no processo de reação-difusão, realizamos simulações em uma série de triângulos com diferentes ângulos de abertura, tanto sem quanto com comunicação entre as fronteiras verticais (Fig. 9). Estes triângulos podem ser interpretados como superfícies cônicas ou cilíndricas planificadas, correspondendo a uma cauda, pata ou outra área mais fina do corpo de um animal. Os resultados destas simulações corroboraram nossos resultados anteriores, indicando que superfícies finas com comunicação entre as fronteiras possuem a capacidade de transformar pintas em listras.

Também realizamos simulações envolvendo diferentes concentrações iniciais de morfógenos para regiões distintas, primeiro sobre um quadrado com três listras de diferentes concentrações iniciais (Fig. 10) e depois sobre o modelo de animal de Murray, mas supondo que os morfógenos se originam na região correspondente à crista neural, existindo inicialmente apenas nessa região (Fig. 11). Em todas estas

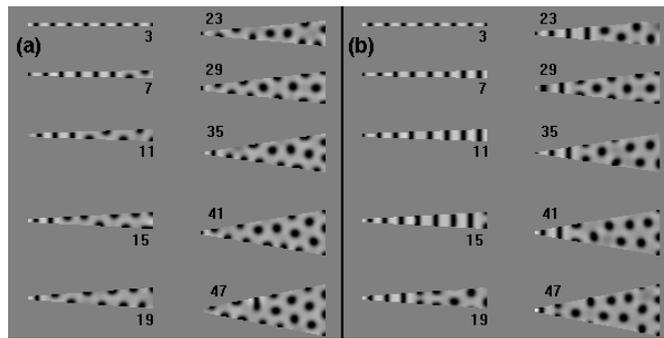


Figura 9. Simulação de reação-difusão em superfícies triangulares. Em (a), os triângulos não possuem comunicação entre os lados. Já em (b), estas superfícies possuem comunicação no sentido vertical. Observa-se que permitir a passagem do morfógeno de um extremo para o oposto facilitou a formação de listras.

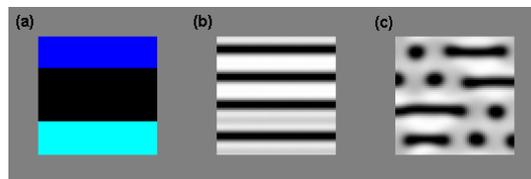


Figura 10. Simulação de reação-difusão em um quadrado de tamanho 60 x 60 pixels com regiões possuindo valores distintos para a concentração inicial do morfógeno b . Em (a), o modelo utilizado com os códigos de cores indicando as diferentes concentrações iniciais de cada região (azul-escuro com $b_0 = 8.0$, preto com $b_0 = 4.0$, e ciano com $b_0 = 0.0$). Em (b) e (c), dois resultados de simulação, apresentando listras horizontais completas (b) e parciais (c). Em (b), foi utilizado $D_b = 0.020$; Já em (c), $D_b = 0.031$.

simulações, utilizamos as condições de contorno circulares. Na simulação sobre o quadrado, observamos que há a formação de listras verticais retilíneas paralelas. Quanto às simulações sobre o modelo de animal, observamos que com estas diferenças regionais nas concentrações iniciais as pintas se organizaram de forma a ficarem alinhadas à crista neural. Também foi possível gerar um retângulo de contorno quase retilíneo, quando a área onde os morfógenos inicialmente estavam concentradas possuía um formato retangular (Fig. 12a). Além disso, um interessante resultado que obtivemos (Fig. 12b) foi um padrão que, além de em si possuir um desenho curioso, é resistente às variações nas condições iniciais (ou seja, a distribuição inicial do evocador β). Como veremos na discussão, estes resultados seguem na linha dos encontrados por Bard [4], segundo os quais é possível a sistemas de reação-difusão gerarem formas geométricas regulares e organizadas.

Para estudar os efeitos do tamanho, comparamos os resultados de simulações com modelos de diferentes dimensões: primeiro, simulações efetuadas sobre quadrados de diferentes tamanhos, para verificar se há relação entre o tamanho do domínio e o tamanho das pintas; a seguir, simulações sobre a forma de animal com 25% do tamanho total e diversos valores para s . Os resultados das simulações sobre os quadrados mostram que, ao contrário do afirmado por [18], há uma relação, ainda que sutil, entre o tamanho da superfície e o tamanho das pintas (Fig. 13). Quanto ao padrão formado sobre os modelos animais (Fig. 14), encontramos que para valores baixos de s (ou seja, maiores tamanhos de pintas) todo o corpo do animal torna-se uma superfície estreita, e conseqüentemente são formadas listras ao invés de pintas. Para os menores tamanhos há a concentração do morfógeno b em um lado do animal, um resul-

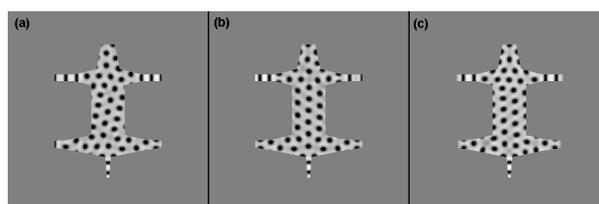


Figura 11. Resultados de reação-difusão utilizando os modelos que simulam crista neural. Em (a), o resultado padrão; em (b), o resultado com a crista neural simulada via um retângulo que apresenta concentração inicial de 8.0 para ambos os morfógenos; e em (c), o resultado com a crista neural simulada via uma listra fina cuja concentração inicial dos dois morfógenos é de 8.0 no interior e 4.0 no contorno externo da listra. Em (b) e (c), a concentração inicial dos morfógenos é de 0.0 para o resto do corpo. Nota-se que a presença da região de maior concentração inicial no centro permitiu a formação de pintas alinhadas verticalmente.

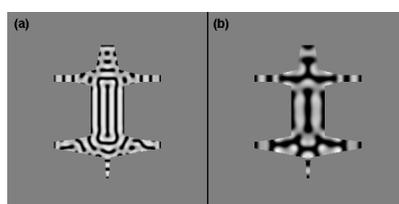


Figura 12. Dois resultados que apresentam padrões bastante interessantes para os sistemas com crista neural. Em (a), foi utilizado o modelo no qual a crista neural é simulada como um retângulo, com concentração inicial igual a 0.0 no corpo e 8.0 no retângulo para ambos os morfógenos, $D_b = 0.020$, e condições de contorno circulares. Já em (b), usamos o modelo no qual a crista neural é simulada como uma linha, com concentração inicial igual a 0.0 no corpo e 8.0 na crista para ambos os morfógenos, $D_b = 0.010$, $s = 0.001$ e condições de contorno circulares. O segundo modelo apresenta um aspecto interessante: ao realizarmos simulações com os mesmos parâmetros mas recalculando o valor de β para cada pixel, o mesmo padrão foi obtido, indicando independência deste sistema em relação às condições iniciais.

tado similar ao encontrado por [3], nos quais animais muito pequenos apresentam um corpo bicolor ou não apresentam padrão. No entanto, o resultado é dependente das condições iniciais, e novos valores aleatórios para β alteram a região do corpo na qual b se concentra.

Por fim, utilizamos a funcionalidade de carregar várias imagens em sequência para estudar os efeitos do crescimento. Escolhemos uma série de imagens com o mesmo modelo de animal usado nas simulações anteriores mas em diferentes tamanhos, seguindo uma sequência linear de crescimento, totalizando 11 imagens. Esta sequência corresponde ao crescimento observado nos embriões de gatos domésticos no intervalo de tempo entre 3 semanas e meio até 7 semanas, o qual corresponde ao possível período de surgimento do padrão de pelagem [21]. As medidas para cada estágio foram obtidas de [22]; a tabela com todas as medidas usadas neste trabalho está em [19].

Os resultados finais das simulações envolvendo crescimento demonstram que houve uma alteração no padrão final, e que o impacto do crescimento sobre o padrão é afetado pelo valor de D_b : simulações para valores altos de D_b (Fig. 15) não apresentaram grandes diferenças em relação às obtidas sobre um modelo estático, mas para valores mais baixos deste parâmetro (Fig. 16) foi observada uma forte propensão à formação de listras no lugar de pintas, incluindo listras parciais na “barriga” do modelo.

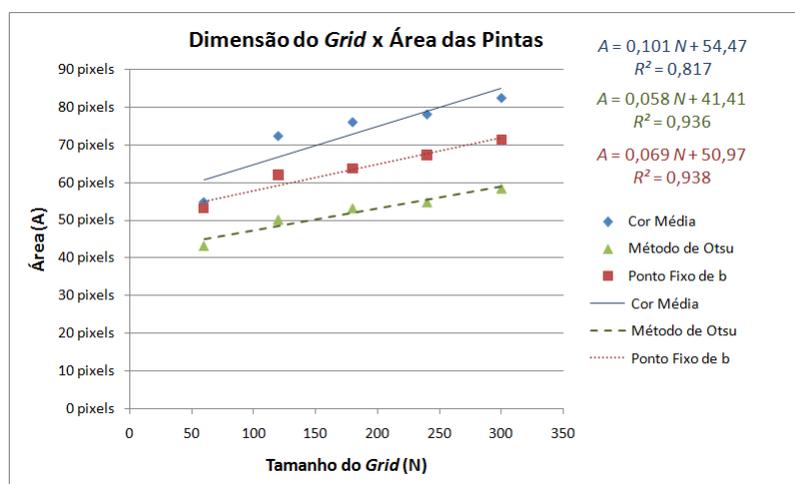


Figura 13. Relação encontrada entre a área média \bar{A} das pintas (em quantidade de pixels) e o número de pixels N de cada lado do *grid* quadrado $N \times N$ no qual ocorre a reação-difusão para os três algoritmos de binarização de imagem (cor média cinza dos pixels, método de Otsu, e valor do ponto fixo de b). As retas encontradas para cada relação estão mostradas no gráfico, na mesma cor que a relação correspondente.

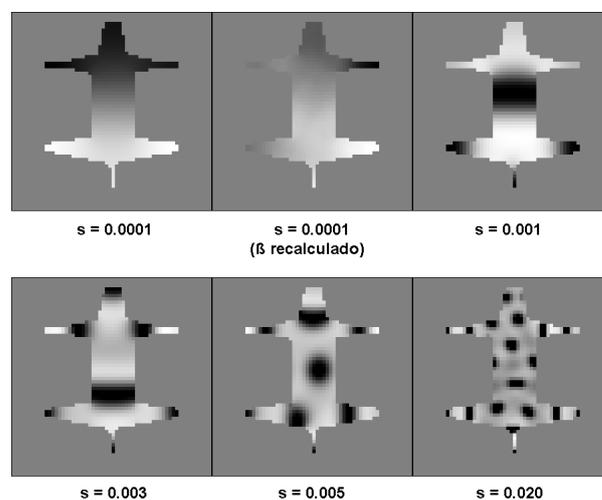


Figura 14. Simulações utilizando a forma de animal com 25% do tamanho normal e condições de fronteira circulares para diferentes valores de s . A figura mostra dois valores para $s = 0.0001$, cada um com uma diferente distribuição inicial do evocador β .

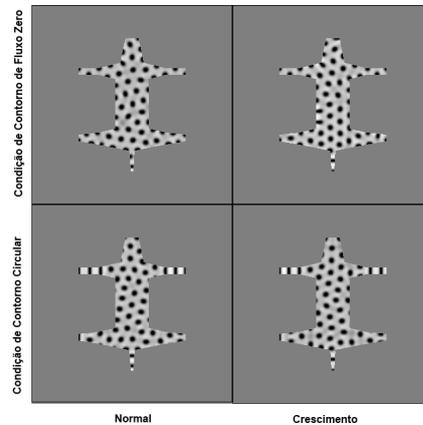


Figura 15. Resultados de reação-difusão utilizando o mecanismo de crescimento conforme descrito no texto para $s = 0.005$, $D_b = 0.031$. Os resultados da primeira linha não possuem condições de contorno circulares, enquanto que os da segunda apresentam estas condições. A primeira coluna apresenta os resultados da simulação padrão, sem crescimento; já a segunda mostra os resultados utilizando o mecanismo de crescimento.

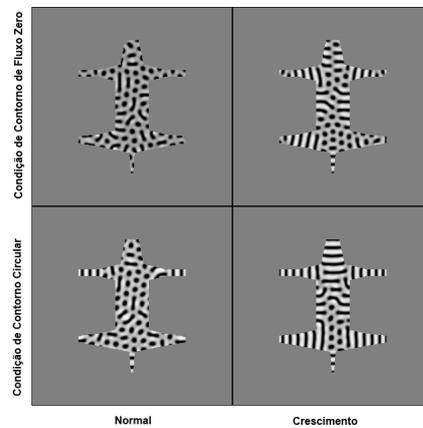


Figura 16. Resultados de reação-difusão utilizando o mecanismo de crescimento conforme descrito no texto para $s = 0.005$, $D_b = 0.020$. Os resultados da primeira linha não possuem condições de contorno circulares, enquanto que os da segunda apresentam estas condições. A primeira coluna apresenta os resultados da simulação padrão, sem crescimento; já a segunda mostra os resultados utilizando o mecanismo de crescimento.

5 Discussão

Nossos resultados variando os valores de D_a e D_b (Fig. 4) demonstram a necessidade de que a proporção entre as taxas de difusão dos morfógenos deve situar-se dentro de um determinado intervalo para que haja a formação do padrão, conceito já conhecido na literatura (por exemplo, no modelo de ativador-inibidor proposto por Meinhardt; para mais detalhes sobre ele, consulte [23] ou [24]). No nosso modelo, se por um lado uma baixa relação D_a/D_b não forma padrão, por outro lado um valor alto para esta relação forma listras ao invés de pintas, e é possível observar na Fig. 4 que há um “contínuo” entre pintas e listras, com a possibilidade de formas intermediárias (pintas alongadas ou listras “quebradas”). Os resultados de experimentos de cruzamento realizados por Eizirk [25] com gatos domésticos listrados e pintados mostra a presença dessas formas intermediárias (Fig. 17).

Quanto à análise da correlação entre o valor de s e o tamanho médio das pintas \bar{A} (Figs. 5 e 6), observamos que a relação encontrada corrobora a análise realizada por Bard e Lauder [18]. Nesta análise, considera-se que o gráfico de concentração por posição espacial forma uma “onda” de comprimento de onda γ , cujos picos correspondem a regiões de maior concentração de um morfógeno. Foi encontrado por eles que $\gamma \propto 1/\sqrt{s}$, o que está de acordo com a relação que nós encontramos ($\bar{A} \propto 1/s$), levando em consideração que medidas de área são proporcionais ao quadrado das de comprimento. Do ponto de vista da geração de texturas em computação gráfica, a existência desta relação facilita o controle do tamanho das pintas ou listras obtida algorítmicamente por reação-difusão através da “calibragem” do valor do parâmetro s , que no nosso programa pode ser definido pela interface de usuário.

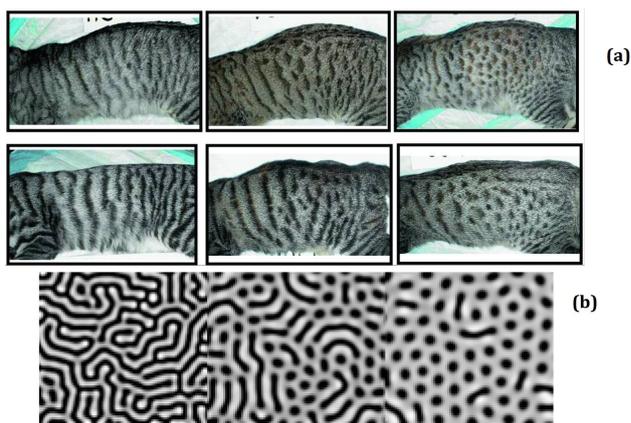


Figura 17. Comparação dos resultados experimentais de cruzamentos de gatos listrados e pintados obtidos por [25], em (a), com os resultados de simulações variando o coeficiente de difusão D_b mostradas anteriormente na Fig. 4, em (b). Imagem dos resultados de cruzamento (a) extraída de [25].

As simulações com o modelo de animal bidimensional (Fig. 7) e sobre os cones planificados (Fig. 9) mostram o efeito da forma sobre a transformação de pintas em listras, particularmente quando há a presença das condições de contorno circulares. Este efeito também está de acordo com os trabalhos de Murray e Bard já citados. Observamos também que um menor valor do parâmetro s , além de aumentar o tamanho das pintas, permite o aparecimento de listras em regiões mais largas do animal (Fig. 8), o que indica que a espessura do corpo necessária para esta transformação é dependente do tamanho básico das pintas. Uma dúvida a respeito deste resultado é se a natureza destas listras de fato representa uma estrutura qualitativamente diferente das pintas ou se são meramente um trecho de uma pinta, cujo resto não aparece por estar fora de trechos de pequena largura. Analisando as imagens, pode-se observar que há (dependendo dos parâmetros) mais de uma listra presente na cauda, e que estas listras possuem uma

largura muito pequena em comparação com as pintas presentes na mesma simulação, indicando que de fato há uma mudança qualitativa sobre estas estruturas.

O uso de diferentes concentrações iniciais dos morfógenos para cada região do corpo do animal conseguiu não apenas obter padrões com um alto grau de regularidade, como listras retilíneas paralelas (Fig. 10), pintas alinhadas em fileiras (Fig. 11), e um retângulo (Fig. 12a), como também um resultado que apresenta uma grande robustez no padrão gerado, que não se altera mesmo quando as condições iniciais aleatórias são recalculadas (Fig. 12b). Tais resultados mostram a capacidade de sistemas de reação-difusão de se auto-organizarem e sua capacidade para gerar desenhos de geometria mais regulares. O efeito que obtivemos é similar ao que Bard obteve usando anisotropia (Fig. 1b). Além disso, considerar que a concentração inicial não é homogênea para todo o domínio torna a simulação mais plausível do ponto de vista biológico, visto existirem casos como as já citadas células produtoras de pigmento derivadas da crista neural nas quais as entidades responsáveis pelo padrão encontram-se inicialmente concentradas em uma determinada área.

Quanto aos resultados da nossa análise a respeito do efeito do tamanho do sistema sobre o tamanho das pintas (Fig. 13), encontramos uma relação sutil entre estes fenômenos, com um ligeiro aumento no tamanho das pintas quando o sistema como um todo cresce. Isso indica que, ao contrário do que é afirmado por Bard e Lauder [18], o sistema de reação-difusão não-linear de Turing (as equações utilizadas em nosso trabalho) não apresenta total independência das estruturas geradas em comparação ao tamanho do domínio. No entanto, como a curva encontrada possui uma inclinação baixa, a proporção dos elementos não é invariante em relação ao tamanho total, e o principal efeito do aumento do domínio é o aumento da quantidade e não do tamanho de cada pinta ou listra. Este resultado é interessante porque sistemas de reação-difusão típicos não costumam gerar padrões nos quais as estruturas, como as pintas, são proporcionais ao tamanho total do domínio, e sim que estas possuem uma área que independe da dimensão do domínio. Contudo, existem na literatura sistemas que apresentam estruturas proporcionais ao tamanho total, como alguns dos modelos propostos por Meinhardt [23] e Ishihara [26]. Ressaltamos que este não é o caso dos nossos resultados, pois as pintas aumentam de tamanho a uma taxa muito menor que o aumento do domínio e por conseguinte não há uma proporcionalidade plena.

Nas simulações utilizando o modelo animal em uma escala pequena (Fig. 14), conjuntamente com um baixo valor de s , encontramos um padrão similar ao de animais bicolors, como certas raças de cabra (Fig. 18), assim como previsto por Murray para sistemas de tamanho pequeno. No entanto, uma limitação deste resultado é este não ser robusto quanto às condições iniciais, pois a organização do padrão obtido (ou seja, qual parte do corpo corresponde a cada cor) varia quando os valores de β são recalculados.

Por fim, nossos últimos resultados, envolvendo o crescimento da superfície (Figs. 15 e 16), demonstram de forma clara o quanto este fenômeno é capaz de afetar o padrão resultante, principalmente para valores mais baixos de D_b (Fig. 16). O crescimento facilita na formação de listras, com um poder ainda maior que as condições de contorno circulares, permitindo inclusive a formação de listras na região mais externa do tronco. Nota-se que estas listras são menos retilíneas do que as obtidas em simulações sem crescimento, o que as torna mais similares às encontradas na natureza (Fig. 19). É importante observar que há uma limitação no mecanismo de crescimento que utilizamos, visto que este não procede de uma forma biologicamente plausível; no nosso mecanismo, cada novo pixel (correspondente ao crescimento de novas células) recebe os valores de concentração do ponto fixo do sistema ($a = 4$ e $b = 4$) ao invés de herdar as características de suas células “mãe”. Portanto, como explicação para a formação dos padrões de pelagem, nossos resultados com crescimento devem ser interpretados com cautela. Afirmando, contudo, que do ponto de vista do estudo teórico do comportamento de sistemas de reação-difusão e da geração de texturas em computação gráfica estes resultados são interessantes.

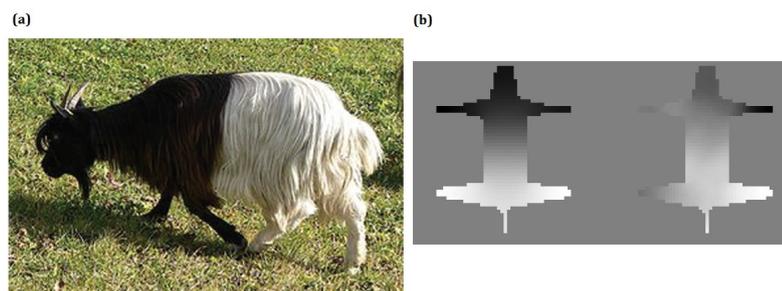


Figura 18. Comparação entre a pelagem bicolor da cabra *Valais blackneck*, em (a), e os resultados da simulação sobre o modelo de animal com condições de contorno circulares e 25% do tamanho, mostrados anteriormente na Fig. 14, em (b). Imagem (a) extraída de [13], e imagem dos resultados de reação-difusão (b) produzida pelo autor.



Figura 19. Comparação entre o padrão de pelagem observado em gatos de padrão *tabby* pintado, em (a), e os resultados da simulação sobre o modelo de animal com crescimento e condições de contorno circulares, como mostrado na Fig. 16, para $s = 0.005$ e $D_b = 0.020$, em (b). Imagem (a) obtida em <<http://www.statemaster.com/encyclopedia/Tabby-cat>>, e imagem dos resultados de reação-difusão (b) produzida pelo autor.

6 Conclusão e Trabalhos Futuros

Este trabalho apresentou vários fenômenos que podem alterar os padrões resultantes de simulações de reação-difusão, confirmando resultados encontrados na literatura e a estes adicionando resultados novos, como a possibilidade de padrões invariantes às condições iniciais, o efeito do crescimento facilitando a formação das listras, e um sutil efeito do tamanho total do sistema sobre o tamanho das estruturas geradas.

Especificamente, observamos que vários efeitos facilitam na formação de listras paralelas e regulares no lugar de pintas: superfícies estreitas, presença de condições de contorno circulares, áreas com uma diferente concentração inicial de um dos morfógenos, e o crescimento da superfície. A presença de regiões da superfície com uma concentração inicial foi particularmente capaz na formação de estruturas geometricamente regulares, incluindo, além das listras, pintas alinhadas e padrões retangulares; este fator também permitiu a obtenção de resultados invariantes às condições iniciais. Por fim, notamos que superfícies de maior tamanho possuem um pequeno efeito no sentido de aumentar o tamanho das pintas do padrão resultante.

As limitações que observamos em nosso trabalho foram, em primeiro lugar, de não termos conseguido obter um padrão bicolor que seja invariante às condições iniciais e, em segundo lugar, o mecanismo

de crescimento, no qual as novas células recebem um valor padrão para os morfógenos ao invés de um valor que possua alguma relação com as células adjacentes já existentes.

Podemos concluir que de fato há um efeito da forma, do tamanho, do crescimento e de diferentes distribuições iniciais da concentração dos morfógenos, permitindo aos sistemas de reação-difusão gerar mais tipos diferentes de texturas e servir como explicação para uma maior gama de fenômenos de formação de padrões biológicos.

Para tornar o mecanismo de crescimento mais biologicamente plausível, podemos implementar um mecanismo de herança de concentração dos morfógenos, no qual o valor correspondente à concentração destas substâncias dar-se-á pelos valores de seus vizinhos, ao invés do ponto fixo do sistema. Desta forma consideramos que uma célula que tenha uma maior concentração de uma substância poderá repassar isso às suas “filhas”, via uma maior quantidade de morfógeno repassada a elas ou pela preservação do estado celular que determinará uma maior ou menor produção da substância.

Outras possibilidades a experimentar são o uso de imagens com diferentes formatos a cada estágio, indicando um crescimento diferencial para cada região do animal, e variar os valores dos parâmetros do sistema conforme as diferentes regiões no domínio, com, por exemplo, ausência de produção de um morfógeno ou difusão em apenas um sentido (anisotropia) para determinadas partes do corpo do animal.

Por fim, após implementar o mecanismo de herança de concentrações, podemos experimentar um processo com um estágio de crescimento posterior à formação do padrão via reação-difusão, com as novas células herdando valores das antigas mas sem a ocorrência de processos químicos, tendo como inspiração a teoria de Bard [5] para explicar as diferenças nos tamanhos e quantidades de listras das diferentes espécies de zebra.

7 Contribuição dos Autores

-Davi Padilha Mesquita: Revisão bibliográfica, extensões no programa de reação-difusão, execução do programa, interpretação dos resultados, escrita do artigo.

-Marcelo Walter: Orientação do trabalho, revisão bibliográfica, desenvolvimento inicial do programa de reação-difusão.

Referências

- [1] TURING, A. The chemical basis of morphogenesis. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.*, v. 237, n. 641, p. 37–72, 1952.
- [2] KONDO, S.; MIURA, T. Reaction-diffusion model as a framework for understanding biological pattern formation. *Science*, v. 329, n. 5999, p. 1616–1620, 2010.
- [3] MURRAY, J. A pre-pattern formation mechanism for animal coat markings. *Journal of Theoretical Biology*, v. 88, n. 1, p. 161–199, 1981.
- [4] BARD, J. A model for generating aspects of zebra and other mammalian coat patterns. *Journal of Theoretical Biology*, v. 93, n. 2, p. 363–385, 1981.
- [5] BARD, J. A unity underlying the different zebra striping patterns. *Journal of Zoology*, London, v. 183, n. 4, p. 527–539, 1977.

- [6] Dougoud, M. et al. Extending the mathematical palette for developmental pattern formation: Piebaldism. *ArXiv e-prints*, 2017.
- [7] MURRAY, J. On pattern formation mechanisms for lepidopteran wing patterns and mammalian coat markings. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.*, v. 295, n. 1078, p. 473–496, 1981.
- [8] TURK, G. Generating textures on arbitrary surfaces using reaction-diffusion. *SIGGRAPH Comput. Graph.*, v. 25, n. 4, p. 289–298, 1991.
- [9] WITKIN, A.; KASS, M. Reaction-diffusion textures. *SIGGRAPH Comput. Graph.*, v. 25, n. 4, p. 299–308, 1991.
- [10] SCHNEIDER, J. T. *Perfect stripes from a general Turing model in different geometries*. Dissertação (Master Thesis) — Boise State University - Master of Science in Mathematics, 2012.
- [11] SANDERSON, A. R.; JOHNSON, C. R.; KIRBY, R. M. Display of vector fields using a reaction-diffusion model. *Proceedings of the Conference on Visualization '04*, Washington, DC, USA, p. 115–122, 2004.
- [12] SANDERSON, A. R. et al. Advanced reaction-diffusion models for texture synthesis. *Journal of Graphics, GPU, and Game Tools*, v. 11, n. 3, p. 47–71, 2006.
- [13] MURRAY, J. Why are there no 3-headed monsters? mathematical modeling in biology. *Notices of the AMS*, v. 59, n. 6, p. 785–795, 2012.
- [14] WALTER, M.; FOURNIER, A.; MENEVAUX, D. Integrating shape and pattern in mammalian models. *Proceedings of the 28th Annual Conference on Computer Graphics and Interactive Techniques, SIGGRAPH '01*, New York, NY, USA, p. 317–326, 2001.
- [15] WALTER, M.; FOURNIER, A.; REIMERS, M. Clonal mosaic model for the synthesis of mammalian coat patterns. *Proceedings of Graphics Interface*, Vancouver, BC, Canada, p. 82–91, 1998.
- [16] OPENGL. 1992. <<http://www.opengl.org/>>. Acessado em 24/10/2017.
- [17] ANTTWEAKBAR. 2005. <<http://antweakbar.sourceforge.net/doc/>>. Acessado em 24/10/2017.
- [18] BARD, J.; LAUDER, I. How well does turing's theory of morphogenesis work? *Journal of Theoretical Biology*, v. 45, n. 2, p. 501–531, 1974.
- [19] MESQUITA, D. *Estudo e Modelagem dos Efeitos da Forma e do Crescimento em Processos de Formação de Padrões de Pelagem via Reação-Difusão*. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso) — Instituto de Informática - UFRGS - TCC em Biotecnologia com ênfase em Bioinformática, 2014.
- [20] OTSU, N. A threshold selection method from gray-level histograms. *Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on*, v. 9, n. 1, p. 62–66, 1979.
- [21] KAELIN, C. B. et al. Specifying and sustaining pigmentation patterns in domestic and wild cats. *Science*, v. 337, n. 6101, p. 1536–1541, 2012.
- [22] KNOSPE, C. Periods and stages of the prenatal development of the domestic cat. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, v. 31, n. 1, p. 37–51, 2002.
- [23] GIERER, A.; MEINHARDT, H. A theory of biological pattern formation. *Kybernetik*, v. 12, n. 2, p. 30–39, 1972.

[24] MEINHARDT, H. Turing's theory of morphogenesis of 1952 and the subsequent discovery of the crucial role of local self-enhancement and long-range inhibition. *Interface Focus*, v. 2, n. 4, p. 407–416, 2012.

[25] EIZIRIK, E. et al. Defining and mapping mammalian coat pattern genes: Multiple genomic regions implicated in domestic cat stripes and spots. *Genetics*, v. 184, n. 1, p. 267–275, 2010.

[26] ISHIHARA, S.; KANEKO, K. Turing pattern with proportion preservation. *Journal of Theoretical Biology*, v. 238, n. 3, p. 683–693, 2006.