

Formación de patrones en sistemas de reacción-difusión en dominios crecientes

Libardo A. González, Juan C. Vanegas, Diego A. Garzón

Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica
Universidad Nacional de Colombia
Carrera 30 Calle 45 Ciudad Universitaria - Edificio 407 Oficina 103A
Tel.: 57 1 316 5000 extensión 11216
Bogotá, D.C., Colombia
e-mail: landresg@unal.edu.co; jcvanegasa@unal.edu.co; dagarzona@unal.edu.co

Resumen

Los sistemas de reacción-difusión con inestabilidades de Turing han sido usados para representar diversos fenómenos biológicos que pueden involucrar el crecimiento de órganos o tejidos. En este artículo se estudia la influencia del crecimiento y de la escala espacial sobre la evolución de los patrones espacio-temporales que se generan en sistemas de este tipo. Se realiza un estudio computacional usando el método de los elementos finitos para resolver un sistema de reacción-difusión con inestabilidades de Turing en un dominio cuadrado creciendo a distintas velocidades. Se encontró que la variación de los parámetros propios del sistema y la magnitud de la velocidad de crecimiento modifican la forma, heterogeneidad y evolución de los patrones generados. Los resultados confirman la robustez de los sistemas de reacción-difusión, en términos de la independencia respecto a las condiciones iniciales, y sugieren la existencia de una velocidad de crecimiento límite, por arriba de la cual no se forman patrones espacio-temporales heterogéneos.

Palabras clave: Formación de patrones, sistemas de reacción-difusión, método de los elementos finitos, dominios crecientes.

PATTERN FORMATION IN REACTION-DIFFUSION SYSTEMS ON GROWING DOMAINS

Summary

Reaction-diffusion systems with Turing instabilities have been used to represent several biological phenomena, which may involve growth of organs or tissues. This article studies the influence of growth rate and the spatial scale in the evolution of spatial-temporal patterns generated in this kind of systems. A computational study using the finite element method is performed in order to solve a reaction-diffusion system with Turing instabilities using a square domain which grows at different rates. It was found that variations in the parameters related to the system and in the growth rate change the shape, heterogeneity and evolution of the generated patterns. The results confirm the robustness of the reaction-diffusion systems, in the terms of the independence regarding the initial conditions, and suggest the existence of a limit growth rate above which heterogeneous spatial-temporal patterns are not generated.

Keywords: Pattern formation, reaction-diffusion systems, finite element method, growing domains.

INTRODUCCIÓN

Existe una amplia variedad de fenómenos biológicos que involucran la dispersión y la interacción de individuos, de células o de especies químicas dentro de una región determinada^{1,2,8}. Ejemplos de estos fenómenos son: el crecimiento de poblaciones⁹, la regeneración de tejidos¹⁰ y la formación de tumores¹¹. Generalmente, los modelos matemáticos de tales fenómenos utilizan sistemas de reacción-difusión, en los cuales la parte difusiva ($\mathbf{D}\nabla^2\mathbf{u}$) representa la dispersión y la parte reactiva ($\gamma\cdot\mathbf{F}(\mathbf{u},\mathbf{v})$) la interacción de las especies (células o individuos) involucrados^{1,2}, como se explica en el segundo apartado.

Un sistema de reacción-difusión puede ser estudiado observando la evolución de la distribución de las especies en el dominio o lo que es lo mismo, de sus patrones espacio-temporales⁷. Los patrones espacio-temporales pueden presentar comportamientos estables o inestables en el tiempo y el espacio, dependiendo de las características de cada sistema¹². Alan Turing demostró teóricamente que, debido a las denominadas *inestabilidades por difusión* o *inestabilidades de Turing*, un sistema de reacción-difusión puede generar espontáneamente patrones heterogéneos en el espacio desde un estado uniforme, en respuesta a perturbaciones infinitesimales^{13,14}.

A partir de las conclusiones presentadas por Turing los sistemas con inestabilidades por difusión han sido asociados con los procesos físicos y químicos que generan la formación de patrones espacio-temporales de especies dentro de organismos vivos y que controlan procesos biológicos complejos como la formación de extremidades^{2,4}, la aparición de patrones de pigmentación de piel de algunos animales^{15,16,17} (Figura 1).

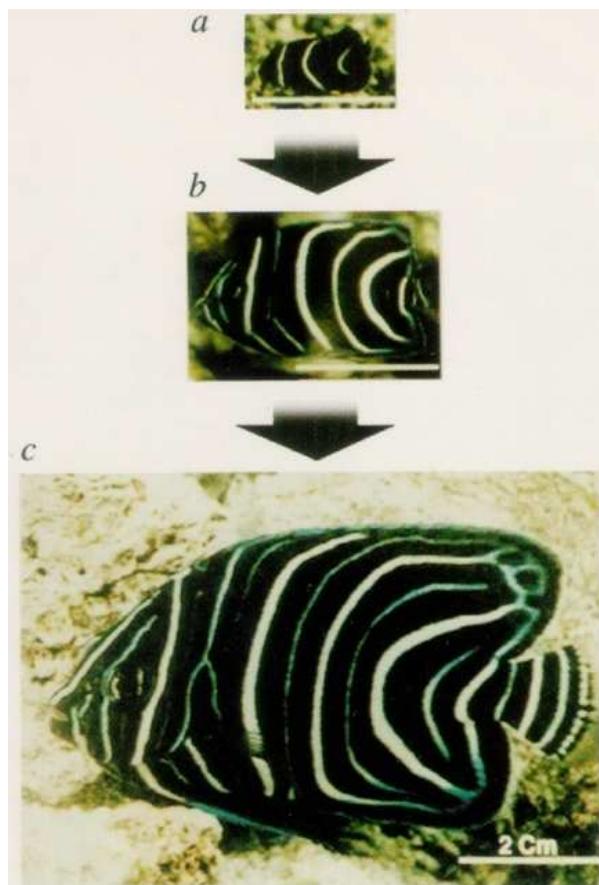


Figura 1. Evolución de la patrón de colores en la piel del pez pomacanthus *semitcirculatus*⁷

Las expresiones matemáticas de los sistemas de reacción-difusión en las aplicaciones citadas, contienen términos no lineales. Este hecho junto con la complejidad de las geometrías biológicas, motivan el uso de técnicas numéricas para la implementación computacional de los sistemas con inestabilidades de Turing. Desde este enfoque en las últimas décadas se han llevado a cabo diversos trabajos: Philip Maini *et al.*, han estudiado de forma teórica^{18,19} y computacional la formación de patrones en aplicaciones embrionológicas²⁰ y en morfogénesis²¹, por otra parte Kevin Painter *et al.* han estudiado entre otros temas la formación de patrones de pigmentación de la piel de animales²². Edmund Crampin⁶ y Anotida Madzvamuse⁷ abordaron en sus tesis doctorales la formación de patrones en dominios fijos y crecientes, enfocando su trabajo hacia aplicaciones biológicas, y mostrando que el crecimiento de dominio afecta la forma de los patrones espacio-temporales de los sistemas, como es observado en la naturaleza (Figura 1).

Teniendo en cuenta el marco anterior, en el presente trabajo se estudia desde un enfoque computacional la evolución de sistemas de reacción-difusión con inestabilidades de Turing en un dominio creciente, para evaluar el efecto de la variación de parámetros característicos y de la velocidad de crecimiento, sobre la forma de los patrones espacio-temporales generados. En adelante el artículo está distribuido de la siguiente manera. En el segundo apartado se realiza una descripción de las ecuaciones diferenciales de los sistemas, en el tercero se describe el método numérico usado, en el cuarto se presentan los resultados y en el quinto se concluye con una discusión sobre dichos resultados.

ECUACIONES DE REACCIÓN- DIFUSIÓN

Considerando la *difusión* como aquel proceso generado por el movimiento aleatorio de una sustancia y la *reacción* como la variación de la concentración de dicha sustancia a causa de las interacciones con otras especies y consigo misma, las ecuaciones diferenciales de un sistema de reacción-difusión de dos sustancias u y v en un dominio móvil, pueden ser escritas en su forma adimensional como⁵:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} + \nabla \cdot (\tilde{a}u) &= \nabla^2 u + \gamma \cdot f(u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} + \nabla \cdot (\tilde{a}v) &= d\nabla^2 v + \gamma \cdot g(u, v) \end{aligned} \quad (1)$$

en el dominio $\Omega(t) \in R^2$, para $t \geq 0$, donde t representa el tiempo, f y g son las funciones que definen el término reactivo, ∇^2 es el laplaciano y $d = \frac{D_u}{D_v}$ es la relación de difusividades D_u y D_v , coeficientes de los que depende la velocidad de difusión de cada sustancia en el dominio. Por otra parte, \tilde{a} representa el campo de velocidad del flujo, que en dos dimensiones y en un sistema de coordenadas cartesianas es definido por $\tilde{a} = \left[\frac{\partial x}{\partial t}, \frac{\partial y}{\partial t} \right]$. γ es un parámetro de escala del sistema⁶.

El término $\nabla \cdot (\tilde{a} \cdot u)$ en (1), puede ser desarrollado como $\nabla \cdot (\tilde{a} \cdot u) = \tilde{a} \cdot \nabla u + u \nabla \tilde{a}$. Intuitivamente, el término $\tilde{a} \cdot \nabla u$ representa el transporte de material a través del dominio y, puesto que $\nabla \tilde{a}$ es la tasa local de incremento de volumen, el término $u \nabla \tilde{a}$ representa la dilución de u debida al aumento de volumen. Se observa que el sistema (1) es válido en dominios fijos donde la velocidad de crecimiento es nula ($\tilde{a} = 0$).

Las condiciones iniciales y las condiciones de frontera o de contorno son necesarias para completar la definición del sistema. Las condiciones de contorno se tomaron como homogéneas de Neumann (de flujo nulo) sobre todo el contorno para considerar únicamente

el efecto de la auto-organización de las especies en el interior del dominio:

$$\begin{aligned} n \cdot \nabla u &= 0 \\ n \cdot \nabla v &= 0 \end{aligned} \quad (2)$$

en $\partial\Omega(t)$, para todo instante t . $\partial\Omega(t)$ representa la frontera del dominio $\Omega(t)$.

Las condiciones iniciales se definieron como concentraciones perturbadas alrededor del denominado *estado estacionario* (u_s, v_s):

$$\begin{aligned} u(t=0) &= u_s + p_1(x, y) \\ v(t=0) &= v_s + p_2(x, y) \end{aligned} \quad (3)$$

para todo punto en el dominio inicial Ω_0 . Las perturbaciones p_1 y p_2 fueron generadas aleatoriamente con valores entre el 0 y el 10 % de las concentraciones del estado estacionario, así:

$$\begin{aligned} |p_1| &< 10\%u_s \\ |p_2| &< 10\%v_s \end{aligned} \quad (4)$$

La justificación de esta selección y la definición del estado estacionario (u_s, v_s) se presentan en subapartado siguiente. A continuación se presenta el modelo matemático utilizado en el análisis de parámetros y la técnica numérica elegida.

Modelo de Schnakenberg

El modelo de Schnakenberg es ampliamente difundido por ser uno de los modelos más sencillos y más utilizados en el estudio de la formación de patrones espacio-temporales^{6,7}. El modelo describe el comportamiento de un químico activador u en presencia de un químico inhibidor v . En su forma adimensional, el modelo usa como términos reactivos de la ecuación (1) los definidos por:

$$\begin{aligned} f(u, v) &= a - u + u^2v \\ g(u, v) &= b - u^2v \end{aligned} \quad (5)$$

En (5), las constantes positivas a y b representan la producción de u y v , respectivamente, el término $-u$ el consumo de u , y el término de catálisis no-lineal u^2v la activación de u y el consumo v ²³. El modelo de Schnakenberg ha sido usado como base matemática para análisis de estabilidad y formación de patrones^{12,24}, y en la morfogénesis de formación y crecimiento de hueso³, y es considerado en todos los sistemas estudiados en el presente trabajo.

Inestabilidad por difusión (*Diffusion-Driven Instability*)

Aunque en un sistema difusivo la concentración de especies tiende a homogeneizarse en el espacio, en un sistema reactivo-difusivo se pueden generar las denominadas *inestabilidades por difusión* o *inestabilidades de Turing*, que causan la organización de las especies en patrones heterogéneos⁶.

La teoría de estabilidad lineal permite determinar las condiciones bajo las cuales se producen estas inestabilidades⁶. En primer lugar se considera un sistema reactivo en un dominio fijo, dado por las ecuaciones (1) excluyendo el término difusivo y considerando una velocidad de crecimiento nula:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \gamma \cdot f(u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \gamma \cdot g(u, v) \end{aligned} \quad (6)$$

En (6) se calculan los valores de u y v , que no generan variación de las concentraciones, es decir para los cuales

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial v}{\partial t} = 0 \quad (7)$$

Cada par de valores (u_s, v_s) que cumple (7) se denomina un *estado estacionario* del sistema. En el modelo de Schnakenberg con $a = 0.1$ y $b = 0.9$ se presenta un estado estacionario en $(u_s = 1.0, v_s = 0.9)$.

Al incorporar los términos difusivos ($\nabla^2 u$ y $d\nabla^2 v$) en (6)

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla^2 u + \gamma \cdot f(u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= d\nabla^2 v + \gamma \cdot g(u, v) \end{aligned} \quad (8)$$

y considerar una situación cercana al estado estacionario, pero perturbada, el sistema puede ser linealizado y su solución analítica determinada. A partir de esta solución se pueden hallar las condiciones necesarias para que se produzcan inestabilidades de Turing. Estas condiciones están dadas por las siguientes desigualdades^{7,24}:

$$\begin{aligned} f_u g_v - f_v g_u &> 0 \\ f_u + g_v &< 0 \\ d f_u + g_v &< 0 \\ (d f_u + g_v)^2 &> 4d (f_u g_v - f_v g_u) \end{aligned} \quad (9)$$

donde f_X y g_X representan la derivada parcial de f y g respecto de la concentración de la sustancia X , evaluada en el estado estacionario considerado.

Las expresiones en (9) definen un espacio de valores de los parámetros d y γ , denominado *espacio de Turing*^{7,12}.

Los valores de los parámetros d y γ , determinan además las escalas espacial y temporal de un sistema de reacción-difusión⁷, pues $d = \frac{D_u}{D_v}$ y $\gamma \propto \frac{L_x^2}{D_v}$, siendo L_x alguna longitud típica del dominio estudio y $\frac{L_x^2}{D_v}$ el orden de magnitud del tiempo que tarda la sustancia v en difundirse en el dominio, lo cual indica que la selección de estos parámetros en una aplicación concreta no puede hacerse arbitrariamente y la relación entre los valores de estos parámetros y el comportamiento del sistema^{6,7}.

Crecimiento del dominio

El crecimiento fue estudiado como una deformación del dominio causada por una expansión de volumen, lo que genera la convección y la dilución del material⁶. Se considera el crecimiento de un dominio cuadrado dado por las siguientes funciones exponenciales:

$$\begin{aligned} x(x_0, y_0, t) &= x_0 e^{\lambda_1 t} \\ y(x_0, y_0, t) &= y_0 e^{\lambda_2 t} \end{aligned} \quad (10)$$

donde $x(x_0, y_0, t)$ y $y(x_0, y_0, t)$ representan las coordenadas en el instante t de un punto del dominio ubicado inicialmente en (x_0, y_0) . λ_1 y λ_2 son parámetros que determinan la tasa de crecimiento en cada dirección. En el caso de crecimiento uniforme $\lambda_1 = \lambda_2$. Se observa que las funciones de crecimiento seleccionadas son del tipo $F(X, t) = G(x)H(t)$, por simplicidad del tratamiento numérico. Como es natural $x(x_0, y_0, 0) = x_0$ y $y(x_0, y_0, 0) = y_0$.

El vector del campo de velocidad del flujo \tilde{a} queda definido como:

$$\tilde{a} = \left[\frac{\partial x}{\partial t}, \frac{\partial y}{\partial t} \right] = \left[\lambda_1 x_0 \cdot e^{\lambda_1 t} \quad \lambda_2 y_0 \cdot e^{\lambda_2 t} \right] = \left[\lambda_1 x \quad \lambda_2 y \right] \quad (11)$$

Planteamiento Lagrangiano

La solución numérica del sistema (1) se puede realizar desde un planteamiento lagrangiano, lo que simplifica el tratamiento numérico al eliminar los términos convectivos $\tilde{a} \cdot \nabla u$ y $\tilde{a} \cdot \nabla v$ del sistema de ecuaciones. Inicialmente se realiza una transformación de coordenadas desde el sistema coordenado móvil $x - y$, al sistema coordenado fijo o material $\xi - \eta$, donde la “etiqueta” que se le asigna a cada punto es dada por sus coordenadas iniciales, $(x_0, y_0) = (\xi, \eta)$. Las funciones de concentración se definen a partir de sus coordenadas materiales como las funciones \tilde{u} y \tilde{v} :

$$\begin{aligned}\tilde{u}(\xi, \eta, \tau) &= u(x(\xi, \eta, \tau), y(\xi, \eta, \tau), t) \\ \tilde{v}(\xi, \eta, \tau) &= v(x(\xi, \eta, \tau), y(\xi, \eta, \tau), t)\end{aligned}\quad (12)$$

donde $\tau = t$. Para reescribir el sistema en (1) en coordenadas materiales se deben determinar las derivadas temporales y espaciales de primer y segundo orden de \tilde{u} y \tilde{v} en el sistema coordenado $\xi - \eta$.

El procedimiento que sigue se realiza únicamente para la ecuación de (1) asociada a la sustancia u , ya que la ecuación para la sustancia v puede ser tratada de forma similar. La derivada temporal de \tilde{u} por la regla de la cadena se define como:

$$\frac{\partial \tilde{u}}{\partial \tau} = \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial u}{\partial x} \frac{\partial x}{\partial \tau} + \frac{\partial u}{\partial y} \frac{\partial y}{\partial \tau} \quad (13)$$

o:

$$\frac{\partial \tilde{u}}{\partial \tau} = \frac{\partial u}{\partial t} + \tilde{a} \cdot \nabla u \quad (14)$$

Las derivadas espaciales de u son:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial x} &= \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial x} + \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \eta} \frac{\partial \eta}{\partial x} \\ \frac{\partial u}{\partial y} &= \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial y} + \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \eta} \frac{\partial \eta}{\partial y}\end{aligned}\quad (15)$$

Y las de segundo orden:

$$\begin{aligned}\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} &= \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \xi} \frac{\partial^2 \xi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \xi^2} \left(\frac{\partial \xi}{\partial x} \right)^2 + \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \eta} \frac{\partial^2 \eta}{\partial x^2} \\ &+ \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \eta^2} \left(\frac{\partial \eta}{\partial x} \right)^2 \\ \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} &= \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \xi} \frac{\partial^2 \xi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \xi^2} \left(\frac{\partial \xi}{\partial y} \right)^2 + \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \eta} \frac{\partial^2 \eta}{\partial y^2} \\ &+ \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \eta^2} \left(\frac{\partial \eta}{\partial y} \right)^2\end{aligned}\quad (16)$$

Las funciones de crecimiento en direcciones x e y en el caso considerado pueden ser escritas como $x(\xi, \eta, \tau) = \xi e^{\lambda_1 t}$ y $y(\xi, \eta, \tau) = \eta e^{\lambda_2 t}$. Al reemplazar sus derivadas materiales en (15) se obtiene:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial x} &= \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \xi} \frac{1}{e^{\lambda_1 t}} \\ \frac{\partial u}{\partial y} &= \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \eta} \frac{1}{e^{\lambda_2 t}}\end{aligned}\quad (17)$$

Y en las ecuaciones (16):

$$\begin{aligned}\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} &= \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \xi^2} \left(\frac{1}{e^{\lambda_1 t}} \right)^2 \\ \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} &= \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \eta^2} \left(\frac{1}{e^{\lambda_2 t}} \right)^2\end{aligned}\quad (18)$$

Entonces:

$$\nabla^2 u = \left(\frac{1}{e^{\lambda_1 t}} \right)^2 \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \xi^2} + \left(\frac{1}{e^{\lambda_2 t}} \right)^2 \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \eta^2} \quad (19)$$

Reemplazando las expresiones (12), (14) y (19) en la primera ecuación de (1) se obtiene:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \tilde{u}}{\partial \tau} - \tilde{a} \cdot \nabla u + \tilde{a} \cdot \nabla u + \tilde{u} \cdot \nabla \cdot \tilde{a} &= \\ \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \xi^2} \left(\frac{1}{e^{\lambda_1 t}} \right)^2 + \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \eta^2} \left(\frac{1}{e^{\lambda_2 t}} \right)^2 + \gamma \cdot \tilde{f}(\tilde{u}, \tilde{v}) &= (20)\end{aligned}$$

Simplificando y teniendo en cuenta que $\nabla \cdot \tilde{a} = \left[\begin{array}{cc} \frac{\partial}{\partial x} & \frac{\partial}{\partial y} \end{array} \right] \cdot [\lambda_1 x \quad \lambda_2 y] = \lambda_1 + \lambda_2$:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \tilde{u}}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \xi^2} \left(\frac{1}{e^{\lambda_1 t}} \right)^2 + \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \eta^2} \left(\frac{1}{e^{\lambda_2 t}} \right)^2 &+ \gamma \cdot \tilde{f}(\tilde{u}, \tilde{v}) - \tilde{u}(\lambda_1 + \lambda_2) \\ &+ \gamma \cdot \tilde{f}(\tilde{u}, \tilde{v}) - \tilde{u}(\lambda_1 + \lambda_2) = (21)\end{aligned}$$

se obtiene la ecuación de reacción-difusión en coordenadas materiales para la sustancia u . De la misma manera la ecuación de la sustancia v :

$$\begin{aligned}\frac{\partial \tilde{v}}{\partial \tau} = d \left[\frac{\partial^2 \tilde{v}}{\partial \xi^2} \left(\frac{1}{e^{\lambda_1 t}} \right)^2 + \frac{\partial^2 \tilde{v}}{\partial \eta^2} \left(\frac{1}{e^{\lambda_2 t}} \right)^2 \right] &+ \gamma \cdot \tilde{g}(\tilde{u}, \tilde{v}) - \tilde{v}(\lambda_1 + \lambda_2) \\ &+ \gamma \cdot \tilde{g}(\tilde{u}, \tilde{v}) - \tilde{v}(\lambda_1 + \lambda_2) = (22)\end{aligned}$$

IMPLEMENTACIÓN NUMÉRICA

El sistema de ecuaciones diferenciales definido por (21) y (22) fue resuelto numéricamente usando el *método de los elementos finitos* para la discretización espacial²⁵, la técnica de *backward Euler* para la discretización temporal²⁶, y el *método de Newton-Raphson*²⁷ para solucionar el sistema no-lineal resultante. En seguida se presentan los detalles de la implementación.

Discretización espacial

El método de los elementos finitos^{25,28} busca la solución del sistema de ecuaciones en el espacio de Sobolev $H^1(\Omega)$, definido por:

$$u \in H^1(\Omega) = \{u \in L_2(\Omega) \mid \frac{\partial u}{\partial \xi}, \frac{\partial u}{\partial \eta} \in L_2\} \quad (23)$$

Siendo $L_2(\Omega)$ el conjunto de funciones integrables al cuadrado²⁸.

El primer paso en la implementación del método es la determinación de la *forma débil* de las ecuaciones diferenciales, que se obtiene realizando el producto interno, definido como $(a, b) = \int_{\Omega} ab d\Omega$, de cada ecuación del sistema por una función de prueba w y aplicando el

teorema de la divergencia sobre las expresiones resultantes. La forma débil de la ecuación (21) en el espacio $H_h^1(\Omega)$, está dada por:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial u^h}{\partial t}, w^h \right) &= \left(\frac{1}{e^{\lambda_1 t}} \right)^2 \left((u^h)_\xi, \tilde{\nabla} w^h \right) + \left(\frac{1}{e^{\lambda_2 t}} \right)^2 \left((u^h)_\eta, \tilde{\nabla} w^h \right) \\ &+ \gamma (f(u^h, v^h), w^h) - (\lambda_1 + \lambda_2) (u^h, w^h) \end{aligned} \quad (24)$$

con $u^h, v^h, w^h \in H_h^1(\Omega) \subset H^1(\Omega)$. Siendo $H_h^1(\Omega)$ un subespacio de dimensión finita de $H^1(\Omega)$, cuya base tiene tantos elementos como nodos tenga la malla usada²⁵. Las funciones u^h, v^h y w^h , pueden ser definidas como combinaciones lineales de los elementos de la base:

$$\begin{aligned} u^h(\xi, \eta, t) &= \sum_{j=1}^N u_j(t) \varphi_j(\xi, \eta) \\ v^h(\xi, \eta, t) &= \sum_{j=1}^N v_j(t) \varphi_j(\xi, \eta) \\ w^h(\xi, \eta) &= \sum_{i=1}^N w_i \varphi_i(\xi, \eta) \end{aligned} \quad (25)$$

donde N representa la cantidad de nodos de la malla y los coeficientes $u_j(t), v_j(t)$ y w_j los valores en el nodo j de las funciones $u^h(\xi, \eta, t)$, $v^h(\xi, \eta, t)$ y $w^h(\xi, \eta)$, respectivamente.

Usando la función de prueba $w^h = \varphi_i$ y las definiciones de u^h y v^h en (25), la ecuación (24) se transforma en:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial u^h}{\partial t}, \varphi_i \right) &= \\ \left(\left(\frac{1}{e^{\lambda_1 t}} \right)^2 \sum_{j=1}^N u_j \left((\varphi_j)_\xi, \tilde{\nabla} \varphi_i \right) + \left(\frac{1}{e^{\lambda_2 t}} \right)^2 \sum_{j=1}^N u_j \left((\varphi_j)_\eta, \tilde{\nabla} \varphi_i \right) \right) \\ + \gamma (f(u^h, v^h), \varphi_i) - (\lambda_1 + \lambda_2) \sum_{j=1}^N u_j (\varphi_j, \varphi_i) \end{aligned} \quad (26)$$

La ecuación asociada a la sustancia v (22) es transformada mediante un procedimiento similar en:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial v^h}{\partial t}, \varphi_i \right) &= \\ d \left(\left(\frac{1}{e^{\lambda_1 t}} \right)^2 \sum_{j=1}^N v_j \left((\varphi_j)_\xi, \tilde{\nabla} \varphi_i \right) + \left(\frac{1}{e^{\lambda_2 t}} \right)^2 \sum_{j=1}^N v_j \left((\varphi_j)_\eta, \tilde{\nabla} \varphi_i \right) \right) \\ + \gamma (g(u^h, v^h), \varphi_i) - (\lambda_1 + \lambda_2) \sum_{j=1}^N v_j (\varphi_j, \varphi_i) \end{aligned} \quad (27)$$

Por la teoría de análisis funcional²⁸, las funciones u^h y v^h que satisfacen (26) y (27) para $\varphi_1, \varphi_2, \dots$ y φ_N , son solución del sistema de ecuaciones diferenciales planteado en (1).

Discretización temporal

Para la discretización del dominio temporal se usó el método de diferencias finitas de *backward Euler*²⁶. El cual parte de la imposición de la satisfacción de las ecuaciones diferenciales en el instante de tiempo $k+1$, y de la consideración de la derivada temporal como $\frac{\partial u^h}{\partial t} = \frac{\Delta u_j^{k+1}}{\Delta t} = \frac{u_j^{k+1} - u_j^k}{t^{k+1} - t^k}$, con u_j^n y t^n representan los valores de u^h y t , respectivamente, en el nodo j y el instante de tiempo n .

Con la anterior aproximación de la derivada temporal, la ecuación de la sustancia u (26) en el instante de tiempo $k + 1$ se puede escribir como:

$$\begin{aligned} F(u_j^{k+1}, v_j^{k+1}) &= \frac{1}{\Delta t} \sum_{j=1}^N (\varphi_j, \varphi_i) \Delta u_j^{k+1} \\ &- \left(\frac{1}{e^{\lambda_1 t^{k+1}}} \right)^2 \sum_{j=1}^N \left((\varphi_j)_\xi, \tilde{\nabla} \varphi_i \right) u_j^{k+1} - \left(\frac{1}{e^{\lambda_2 t^{k+1}}} \right)^2 \sum_{j=1}^N \left((\varphi_j)_\eta, \tilde{\nabla} \varphi_i \right) u_j^{k+1} \\ &- \gamma \left(f \left((u^h)^{k+1}, (v^h)^{k+1} \right), \varphi_i \right) + (\lambda_1 + \lambda_2) \sum_{j=1}^N (\varphi_j, \varphi_i) u_j^{k+1} = 0 \end{aligned} \quad (28)$$

(28) es una ecuación no lineal independiente del tiempo, que define implícitamente los valores nodales de la función u^h en el instante de tiempo $k + 1$, u_j^{k+1} . De una forma similar se puede conseguir una expresión para la sustancia v a partir de (27):

$$\begin{aligned} G(u_j^{k+1}, v_j^{k+1}) &= \frac{1}{\Delta t} \sum_{j=1}^N (\varphi_j, \varphi_i) \Delta v_j^{k+1} \\ &- d \left(\frac{1}{e^{\lambda_2 t}} \right)^2 \sum_{j=1}^N \left((\varphi_j)_\eta, \tilde{\nabla} \varphi_i \right) v_j^{k+1} - \gamma \left(g \left((u^h)^{k+1}, (v^h)^{k+1} \right), \varphi_i \right) \\ &- d \left(\frac{1}{e^{\lambda_1 t}} \right)^2 \sum_{j=1}^N \left((\varphi_j)_\xi, \tilde{\nabla} \varphi_i \right) v_j^{k+1} + (\lambda_1 + \lambda_2) \sum_{j=1}^N (\varphi_j, \varphi_i) v_j^{k+1} = 0 \end{aligned} \quad (29)$$

Solución del sistema no lineal

Debido a la definición implícita de los valores nodales u_j^{k+1} y v_j^{k+1} , el sistema no lineal formado por las ecuaciones (28) y (29), se solucionó usando el método iterativo de Newton-Raphson²⁷. El método determina la solución en cada instante de tiempo mediante la solución del siguiente sistema²⁹:

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial F}{\partial u_j^{k+1}} & \frac{\partial F}{\partial v_j^{k+1}} \\ \frac{\partial G}{\partial u_j^{k+1}} & \frac{\partial G}{\partial v_j^{k+1}} \end{pmatrix}_I \begin{pmatrix} \Delta u_j^{k+1} \\ \Delta v_j^{k+1} \end{pmatrix}_I = - \begin{pmatrix} F \\ G \end{pmatrix}_I \quad (30)$$

o en forma matricial:

$$K_I^{k+1} \Delta U_I^{k+1} = -RHS_I^{k+1} \quad (31)$$

El subíndice I indica el número de la iteración, K_I^{k+1} es la *matriz de rigidez tangente*, ΔU_I^{k+1} el *vector de incrementos* y RHS_I^{k+1} el *vector de residuo*.

El proceso iterativo para calcular los valores nodales de u^h y v^h en el instante de tiempo $k + 1$, parte de las condiciones del sistema en el instante previo k . Inicialmente se asume un valor para el vector de incrementos (ΔU_0^{k+1}), después a partir de este vector se calcula la matriz de rigidez (K_0^{k+1}) y el vector de residuo inicial ((RHS_0^{k+1}) , lo que a su vez permite calcular un nuevo valor para el vector de incrementos (ΔU_I^{k+1}) a través de la solución del sistema (30). El proceso continúa hasta obtener un vector de residuo (cuya norma para la solución exacta debe ser cero) con una norma tan cercana a cero como se deseé. La cantidad de iteraciones necesarias depende de la forma de F y de G y de la exactitud deseada²⁹.

RESULTADOS

El método numérico expuesto en la tercer apartado fue implementado mediante una subrutina en Fortran 90. Usando esta subrutina se realizaron simulaciones de diversos sistemas de reacción-difusión en un dominio cuadrado unitario creciente, con el modelo de Schnakenberg con $a = 0.1$ y $b = 0.9$. Los valores de los parámetros de cada caso simulado se presentan en la Tabla I.

El dominio cuadrado fue discretizado en todos los casos mediante una malla regular de 10.201 nodos y 10.000 elementos cuadriláteros bilineales. Las condiciones iniciales se impusieron como perturbaciones aleatorias, alrededor del 10% de los valores del estado estacionario ($u_s=1.0$, $v_s=0.9$). Se realizaron pruebas con distintas condiciones para evaluar la influencia de las condiciones iniciales sobre la forma de los patrones espacio-temporales generados.

Caso	d	γ	λ	Δt	t_{final}
1	10	10	1×10^{-3}	5×10^{-2}	2000
2	10	10	$x:1 \times 10^{-3}$	5×10^{-2}	2000
3	10	10	$y:1 \times 10^{-3}$	5×10^{-2}	2000
4	10	10	1×10^{-2}	5×10^{-3}	200
5	10	10	1×10^{-1}	5×10^{-4}	20
6	10	10	1	5×10^{-5}	2
7	10	114	1×10^{-3}	5×10^{-3}	200
8	8.6676	230.82	1×10^{-3}	5×10^{-2}	2000
9	8.6676	230.82	1×10^{-2}	5×10^{-3}	200
10	8.6676	230.82	1×10^{-1}	5×10^{-4}	20
11	8.6676	230.82	1	5×10^{-5}	2
12	8.6676	329.20	1×10^{-3}	5×10^{-2}	2000
13	8.6676	329.20	$x:1 \times 10^{-3}$	5×10^{-2}	2000
14	8.6676	329.20	$y:1 \times 10^{-3}$	5×10^{-2}	2000
15	8.6076	535.09	1×10^{-3}	5×10^{-2}	2000

Tabla I. Casos simulados

En términos generales, se observó que a tasas de crecimiento altas (λ entre 10^{-2} y 1), se generaron configuraciones homogéneas después de un corto período de tiempo. A la tasa de crecimiento más baja ($\lambda = 10^{-3}$), se originaron patrones heterogéneos durante todo el período de simulación. En las figuras que se presentan a continuación los tonos oscuros indican las regiones donde el valor de la concentración es bajo y las zonas con tonos claros indican regiones con concentraciones altas, los diferentes tonos de grises representan las zonas con valores de concentración intermedios.

En los casos simulados con crecimiento uniforme a una tasa $\lambda = 10^{-3}$, se observó un comportamiento alternante entre patrones de líneas y patrones de “manchas” a medida que el dominio crecía (Figuras 2 y 3). Los patrones de líneas se presentaron tanto en sentido horizontal como vertical, y en algunos casos se observó la coexistencia de algunas líneas y manchas en un mismo patrón (Figura 3p). Los patrones generados en el caso con $\gamma = 10$ y $d=10$ (Figura 2) variaron de forma irregular comparándolos con los generados cuando $\gamma = 230,82$ y $d = 8.6076$ (Figura 3).

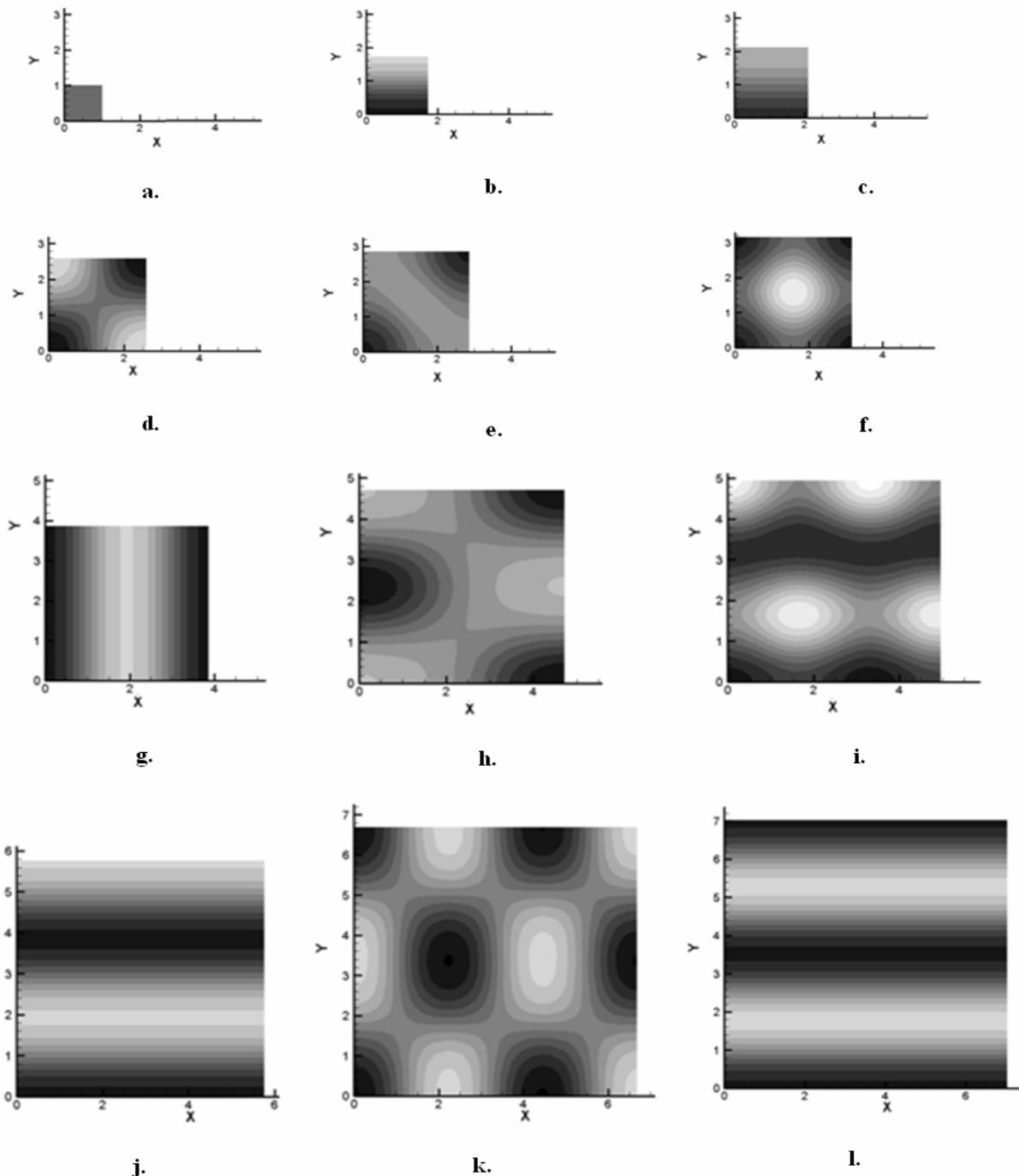


Figura 2. Patrones espacio-temporales generados por un sistema de reacción-difusión con una tasa de crecimiento uniforme, $\lambda = 10^{-3}$. Los parámetros usados en la simulación fueron $\gamma = 10$, $d = 10$ y $\Delta t = 0.05$. a) $t=0$, b) $t=500$, c) $t=750$, d) $t=950$, e) $t=1050$, f) $t=1100$, g) $t=1350$, h) $t=1500$, i) $t=1600$, j) $t=1700$, k) $t=1900$ l) $t=1950$

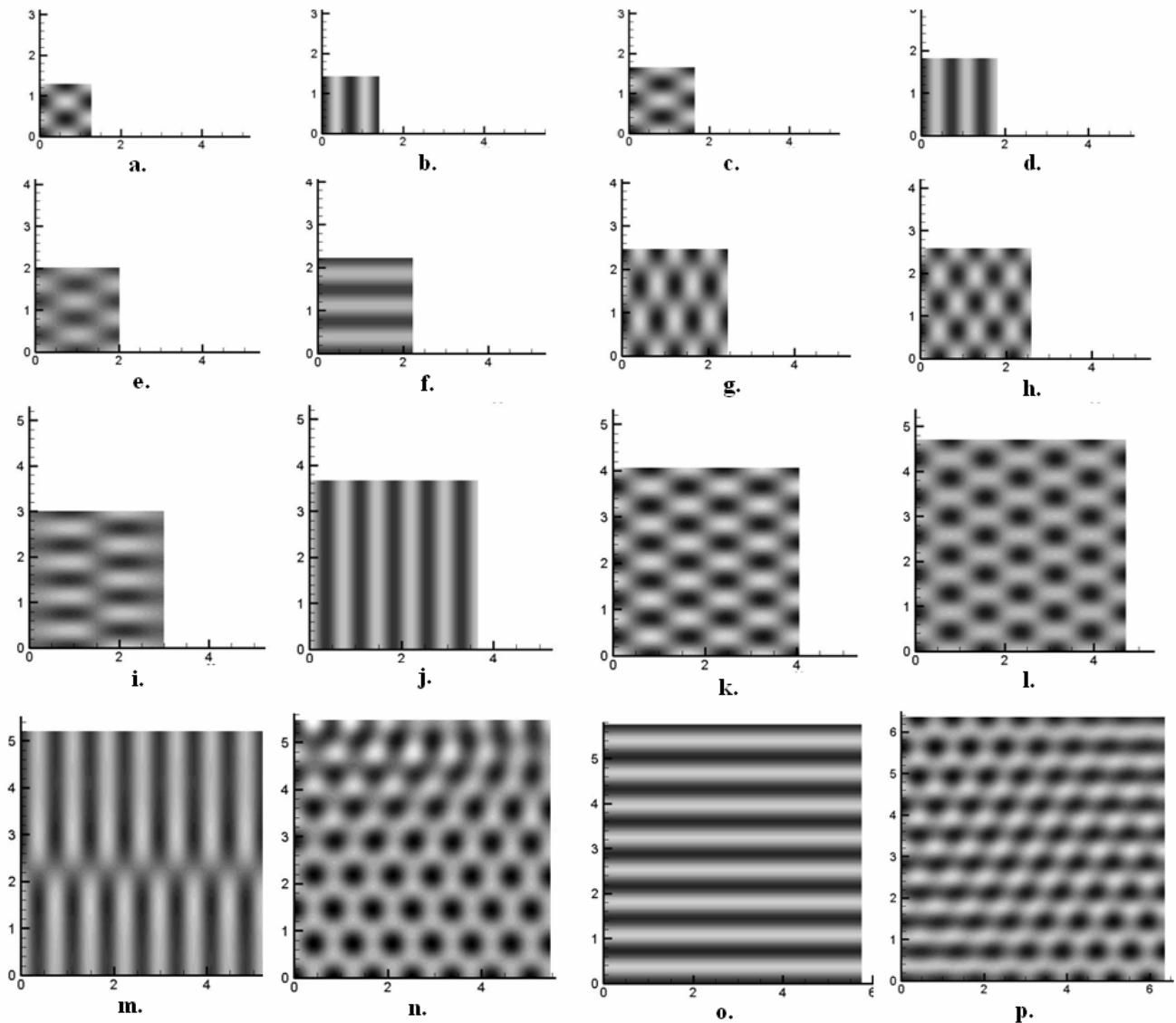


Figura 3. Patrones espacio-temporales generados por un sistema de reacción-difusión con una tasa de crecimiento uniforme, $\lambda = 10^{-3}$. Los parámetros usados en la simulación fueron $\gamma = 230,82$, $d = 8,6076$ y $\Delta t = 0.05$.
a) $t=100$, **b)** $t=350$, **c)** $t=500$, **d)** $t=600$, **e)** $t=700$, **f)** $t=800$, **g)** $t=900$, **h)** $t=950$, **i)** $t=1050$, **j)** $t=1250$, **k)** $t=1400$, **l)** $t=1550$, **m)** $t=1650$, **n)** $t=1700$, **o)** $t=1750$, **p)** $t=1800$

Cuando se consideró crecimiento unidireccional se generaron patrones con alternancia de tipo “líneas-líneas” (Figura 4a) y de tipo “líneas-manchas-líneas” (Figura 4b.). Se observó que la cantidad de líneas o manchas se aumentaba a medida que el dominio crecía, y que los patrones obtenidos considerando crecimiento en dirección vertical, fueron cualitativamente similares a los obtenidos en crecimiento en dirección horizontal, pero rotados 90° .

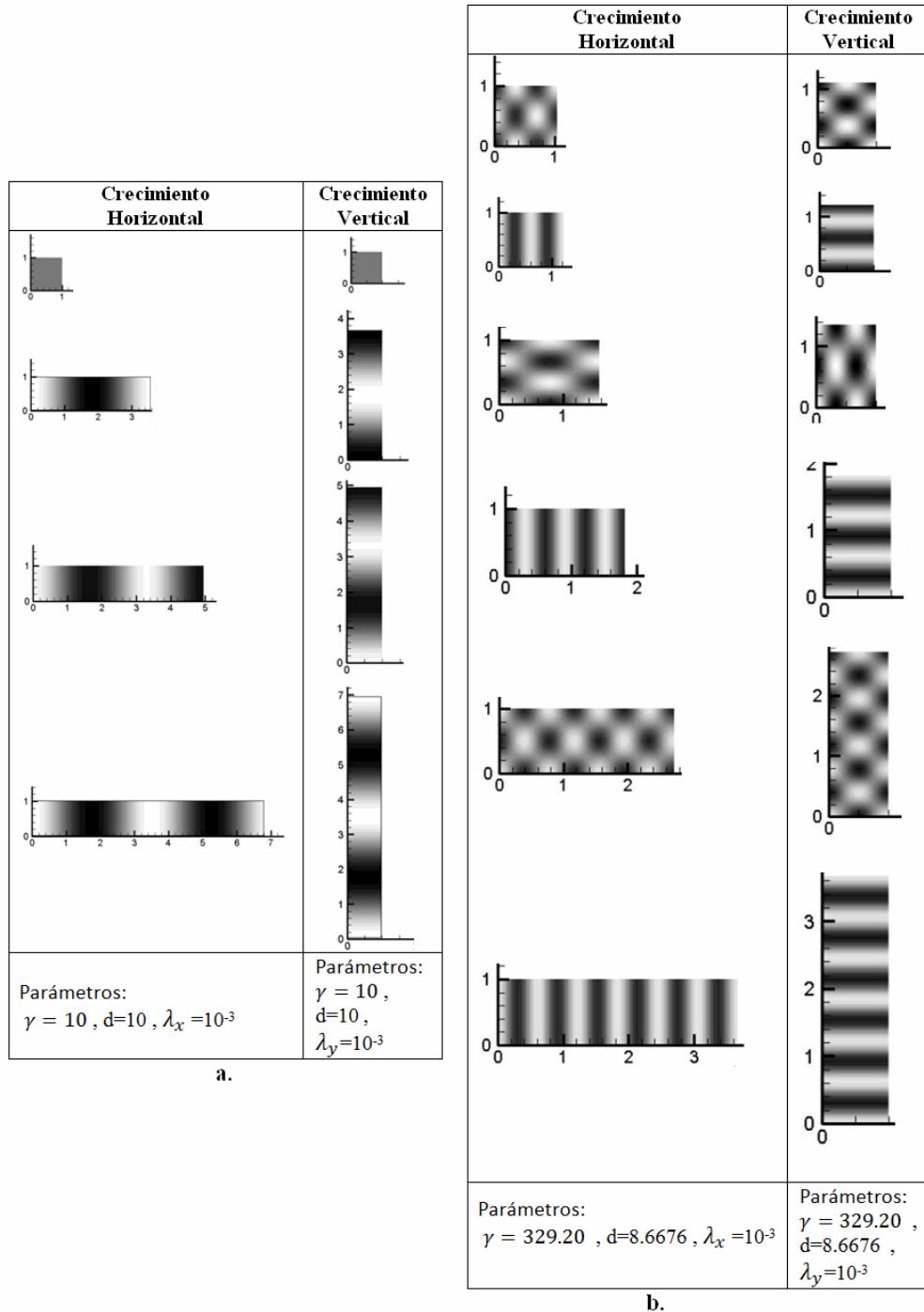


Figura 4. Patrones espacio-temporales generados por un sistema de reacción-difusión con una tasa de crecimiento unidireccional, $\lambda = 10^{-3}$. $\Delta t = 0.05$. De arriba hacia abajo las figuras corresponden a los tiempos: a) $t=0$, $t=750$, $t=1600$, $t=1900$, b) $t=50$, $t=200$, $t=250$, $t=600$, $t=1000$, $t=1300$

DISCUSIÓN

En este artículo se describe un método para la solución numérica de un sistema de reacción-difusión de dos sustancias con el modelo Schnakenberg, en dominios crecientes. A través de la implementación computacional del método se resolvieron diversos sistemas en un dominio cuadrado creciente. Los resultados de las simulaciones están de acuerdo con los reportados en trabajos previos^{6,7}.

El método numérico usado permitió plantear la solución desde un punto de vista lagrangiano, eliminando el término convectivo presente en las ecuaciones en su planteamiento espacial, y facilitando la implementación numérica mediante el uso del método de elementos finitos estándar. No fue necesario usar métodos para grillas móviles⁵. El método de Newton-Raphson arrojó resultados satisfactorios en la solución de los sistemas de reacción-difusión no lineales estudiados.

La velocidad de reacción en sistemas que crecen a velocidades altas (λ entre 10^{-2} y 1) no es suficiente para generar patrones. Por el contrario, a bajas velocidades la influencia de la reacción es alta comparada con la difusión y con la dilución propia del crecimiento del sistema. Un comportamiento similar se observa en⁶ a velocidades de crecimiento bajas.

La independencia, en términos cualitativos, de los patrones espacio-temporales generados a partir de diferentes condiciones iniciales, dadas como *pequeñas* perturbaciones del estado estacionario, confirma la robustez de los sistemas de reacción-difusión en dominios crecientes, observada en^{6,7}. Esto puede observarse en la forma de los patrones obtenidos, que fue independiente de la dirección de crecimiento (Figura 4).

La teoría de estabilidad lineal para dominios fijos permite comprender la evolución de los patrones en los sistemas estudiados. A través de ella se puede determinar la forma de los patrones de estado estable en una geometría rectangular fija (ver Anexo A). Para el sistema con los parámetros $\gamma = 10$ y $d = 10$ (Figura 2), la teoría lineal predice que dentro de un dominio cuadrado de una unidad de lado no se generan patrones (Figura 2a). Si el cuadrado tiene un lado cercano a dos unidades es permitido un único modo de oscilación (0,1) (Figuras 2b, 2c). En un cuadrado cuyo lado es mayor de cuatro unidades y menor de cinco son permitidos los modos (0,1) y (1,1), que al ser sumados generan la forma de patrón irregular observada (Figuras 2h, 2i). Por otro lado, cuando se considera el sistema con $\gamma = 230,82$, $d = 8.6076$ (Figura 3), la teoría predice un modo de oscilación para todo cuadrado de entre una y siete unidades de lado, lo que lleva a la generación de patrones regulares de la Figura 3.

Existe cierta similitud entre los patrones de pigmentación de la Figura 1 y los del sistema de la Figura 4a. En ambos casos aumenta el número de líneas cuando la geometría crece, pero no hay variación de la forma de los patrones. En otros organismos se observa el cambio de la forma de los patrones de pigmentación¹⁵, similar a lo observado en los sistemas de las Figuras 2 y 3. Estas observaciones permiten concluir que los patrones de pigmentación están relacionados con los patrones espacio-temporales de los sistemas de reacción-difusión con inestabilidades de Turing, como ha sido propuesto en diversos trabajos^{15,16,17}.

En conclusión, el crecimiento de dominio afecta la forma y la cantidad de patrones que se generan en un sistema de reacción-difusión con inestabilidades de Turing. Los patrones espacio-temporales son independientes de las condiciones iniciales impuestas, siempre que estas correspondan a estados estacionarios perturbados. A velocidades de crecimiento bajas no se forman patrones, debido presumiblemente a la importancia del término de dilución. La teoría de estabilidad lineal, es útil para estudiar algunos aspectos de sistemas con tasas de crecimiento bajas, no obstante en su forma actual no permite el estudio de los patrones en un dominio creciente desde un punto de vista teórico. Un estudio más profundo en este campo es requerido. Es necesario el estudio computacional en geometrías y funciones de crecimiento biológicas para corroborar la relación de los patrones generados en los sistemas

de reacción difusión y los patrones observados en la naturaleza (como los presentados en la Figura 1).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la División de Investigación de Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia por financiar el trabajo del grupo GNUM. Este trabajo hace parte del proyecto de investigación QUIPU-DIB-UN-202010011662 titulado Modelado Matemático y Simulación de Procesos en Ingeniería Mecánica y Biomédica.

REFERENCIAS

- 1 J.D. Murray, “*Mathematical Biology II. Spatial models and biomedical applications*”, Springer-Verlag, (1993).
- 2 H. Meinhardt, “*Models of Biological Pattern Formation*”, Academic Press, (1982).
- 3 D.A. Garzón, “*Simulación de procesos de reacción-difusión: aplicación a la morfogénesis del tejido óseo*”, Tesis Doctoral, Centro politécnico Superior, Universidad de Zaragoza, España, (2007).
- 4 R. Dillon y H.G. Othmer, “A mathematical model for outgrowth and spatial patterning of the vertebrate limb bud”, *J. Theor. Biol.*, Vol. **197**, No 3, pp. 295-330, (1999).
- 5 A. Madzvamuse y P.K. Maini, “Velocity-induced numerical solutions of reaction-diffusion systems on continuously growing domains”, *J Comput Phys*, Vol. **225**, No 1, pp. 100-119, (2007).
- 6 E.J. Crampin, “*Reaction-Diffusion Patterns on growing Domains*”, Tesis Doctoral, University of Oxford, Inglaterra, (2000).
- 7 A. Madzvamuse, “*A numerical approach to the study of spatial pattern formation*”, Tesis Doctoral, University of Oxford, Inglaterra, (2000).
- 8 J.D. Murray, “*Mathematical Biology: I. An Introduction*”, Springer, (2002).
- 9 R.S. Cantrell y C. Cosner, “*Spatial ecology via reaction-diffusion equations*”, Wiley, (2003).
- 10 J.M. García-Aznar, J.H. Kuiper, M.J. Gómez-Benito, M. Doblaré y J. Richardson, “Computational simulation of fracture healing: Influence of interfragmentary movement on the callus growth”, *Journal of Biomechanics*, Vol. **40**, No 7, pp. 1467-1476, (2007).
- 11 S.C. Ferreira, M.L. Martins y M.J. Vilela, “Reaction-diffusion model for the growth of avascular tumor”, *Physical Review E. Stat. Nonlin. Soft. Matter Phys.*, Vol. **65**, No 2, (2002).
- 12 J.C. Vanegas, N. Landinez y D.A. Garzón, “Análisis de la inestabilidad de Turing en modelos biológicos”, Artículo en revisión.
- 13 A.M. Turing, “The chemical basis of morphogenesis”, *Philos. Trans. Roy. Soc.*, Vol. **237**, pp. 37-72, (1952).
- 14 Z. Wang, S. Li y S. Ruan. “Travelling wave fronts in reaction-diffusion systems with spatio-temporal delays”, *J. Differential Equations*, Vol. **222**, pp. 185-232, (2006).
- 15 A. Madzvamuse, P.K. Maini, A.J. Wathen y T. Sekimura, “A predictive model for color pattern formation in the butterfly wing of *Papilio dardanus*”, *Hiroshima Mathematical Journal*, Vol. **2**, pp. 325-336, (2002).
- 16 K.J. Painter, “*Chemotaxis as a mechanism for morphogenesis*”, Tesis Doctoral, University of Oxford, Inglaterra, (1997).

- 17 S. Kondo y R. Asay, "A reaction-diffusion wave on the skin of the marine angel fish Pomacanthus", *Nature*, Vol. **376**, pp. 765-768, (2002).
- 18 D.L. Benson, P.K. Maini y J.A. Sherratt, "Unravelling the Turing bifurcation using spatially varying diffusion coefficients", *J. Math. Biol.*, Vol. **37**, pp. 381-417, (1998).
- 19 K. Page, P.K. Maini y N. Monk, "Pattern formation in spatially heterogeneous Turing reaction-diffusion models", *Physica D. Nonlinear Phenomena*, Vol. **18**, pp. 80-101, (2003).
- 20 K. Page, P.K. Maini y N. Monk y C. Stern, "A model of primitive streak initiation in the chick embryo", *J. Theor. Biol.*, Vol. **208**, pp. 419-438, (2001).
- 21 R.A. Barrio, P.K. Maini, J.L. Aragón y M. Torres, "Size dependent symmetry breaking in models for morphogenesis", *Physica. D. Vol.* **168-169**, pp. 61-72, (2002).
- 22 K.J. Painter, "Modelling of pigment patterns in fish", *Mathematical Models for Biological Pattern Formation, IMA Volumes in Mathematics and its Applications*, Vol. **121**, pp. 59-82, Springer-Verlag, (2000).
- 23 J. Schnakenberg, "Simple chemical reaction systems with limit cycle behavior", *J. Theor. Biol.*, Vol. **81**, № 3, pp. 349-400, (1979).
- 24 P.K. Maini, "Mathematical models in morphogenesis", *Mathematics Inspired by Biology*, Springer Berlin-Heidelberg, (1999).
- 25 T.J.R. Hughes, "The Finite Element Method: Linear Static and Dynamic Finite Element Analysis", Dover Publications, (2000).
- 26 A. Madzvamuse, "Time-stepping schemes for moving grid finite elements applied to reaction-diffusion systems on fixed and growing domains", *J. Comput. Phys.*, Vol. **214**, № 1, pp. 239-263, (2006).
- 27 P. Mira, "Análisis por elementos finitos de problemas de rotura de geomateriales", Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Madrid, España, (2001).
- 28 L.P. Lebedev y I.I. Vorovich, "Functional Analysis in Mechanics", Springer, (2002).
- 29 M. Ortiz, E.P. Popov, "Accuracy and stability of integration algorithms for elastoplastic constitutive relations", *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, Vol. **9**, pp. 1561-1576, (1985).

ANEXO A. MODOS DE OSCILACIÓN EN DOMINIOS FIJOS

La teoría de estabilidad lineal en sistemas de reacción-difusión en dominios fijos⁷, permite determinar los posibles modos de oscilación en el espacio de los patrones finales, para determinados valores de los parámetros γ y d , cuando las condiciones iniciales (u_0, v_0) son cercanas al estado estacionario (u_s, v_s) . Estos modos se denotan comúnmente mediante dos números entre paréntesis (m, n) que en el caso de un dominio rectangular, indican la cantidad de oscilaciones que tendrá el patrón final en las direcciones paralelas a los lados del rectángulo, ' $m/2$ ' será el número de oscilaciones en dirección horizontal y ' $n/2$ ' el número en dirección vertical. Así, un modo $(2,4)$ por ejemplo, indica que en dirección horizontal se presentarán $2/2=1$ oscilación en dirección horizontal y $4/2=2$ oscilaciones en dirección vertical.

En ciertos casos un conjunto de valores para γ y d , pueden originar dos o más modos posibles de oscilación. Por ejemplo, en un dominio cuadrado, siempre que se pueda presentar el modo (i, j) es posible también el modo (j, i) ,⁷. Esto se debe a la simetría del dominio.

Modo (m,n)	D	γ
(1,0)	10	29
(1,1)	11.5776	70.6
(2,0)	10	114
(2,1)	9.1676	176.72
(2,2)	8.6676	230.82
(3,0)	8.6176	265.22
(3,1)	8.6676	329.20
(3,2)	8.8676	379.21
(3,3)	8.6076	535.09
(4,0)	8.6676	435.99
(4,1)	8.5876	492.28
(4,2)	8.7176	625.35
(4,3)	8.6676	666.82
(4,4)	8.6076	909.66

Tabla A1. Valores de γ y d para lograr distintos modos de oscilación en un cuadrado unitario, usando el término reactivo de Schnakenberg⁷

Los valores de γ y d que permiten aislar diversos modos de oscilación en un cuadrado unitario usando el término reactivo de Schnakenberg, son presentados en la Tabla A1. Un estudio más detallado de los modos de oscilación puede encontrarse en¹².