

**Formação de padrões espaciais em  
sistemas biológicos**

Marina Filipa Amado Ferreira





# Formação de padrões espaciais em sistemas biológicos

Marina Filipa Amado Ferreira

Dissertação para a obtenção do Grau de **Mestre em Matemática**  
Área de Especialização em **Análise Aplicada e Matemática Computacional**

## Júri

**Presidente:** Prof. Dr. José Augusto Mendes Ferreira

**Orientador:** Prof. Dra. Maria Paula Martins Serra de Oliveira

**Vogal:** Prof. Dra. Ercília Cristina da Costa e Sousa

**Data:** Setembro de 2013



# Resumo

A formação de padrões na Natureza é atualmente um tópico central de investigação em várias áreas, incluindo na biologia teórica, isto é na área da biologia que utiliza modelos matemáticos de modo intensivo. Neste trabalho, estudamos vários modelos de sistemas de equações com derivadas parciais que pretendem explicar este fenómeno.

As principais questões que abordamos são relativas ao estabelecimento de condições que levam à formação de padrões e ao tipo de imagem que esses padrões poderão exibir. Começamos por estabelecer o modelo pioneiro de reação-difusão proposto por Alan Turing, no seu trabalho pioneiro "The chemical basis of morphogenesis" [1] para explicar a formação de padrões durante o desenvolvimento do embrião. Analisamos as instabilidades de Turing e apresentamos simulações numéricas que ilustram o conceito para uma classe de reações químicas.

Motivados por questões recentes, surgidas no âmbito da biologia, apresentamos modelos que incluem outro tipo de fenómenos para além da difusão e da reacção: afinidades químicas ou presença de fluxos. No primeiro caso, é analisado um sistema de reação-difusão que inclui afinidades químicas e no segundo caso, é explorado um sistema de reação-difusão-convecção. Alguns dos resultados relativos a estes modelos resultaram de desenvolvimentos de abordagens apresentadas na bibliografia consultada. Para cada um dos modelos estudados foi desenvolvida uma análise linear e exibidas simulações numéricas ilustrativas.

**Palavras Chave:** sistema de reação-difusão, convecção, afinidades químicas, padrão de Turing, reação de Schnakenberg.

# Abstract

Pattern formation in Nature is nowadays an intense research topic in several areas, including mathematical biology. In this master thesis we consider some models based on systems of partial differential equations that pretend to explain this phenomenon. Our main concern is to understand which conditions lead to a pattern formation and how that patterns would look like. We start by deducing the pioneer reaction-diffusion model proposed by Alan Turing in his seed paper "The chemical basis of morphogenesis" [1] to explain the pattern formation during the early stages of embryo development. We analyze Turing instabilities and present numerical simulations for a class of chemical reactions. Motivated by recent biological issues, we present and analyze other models which include binding effects of chemicals and the presence of a flux. In the first case, we analyze a three species reaction-diffusion system and, in the second case, we explore a reaction-diffusion-advection system. Some of the results concerning these models are developments of mathematical arguments found in the consulted works. For each case a linear analysis is developed and numerical simulations are exhibited.

**Keywords:** reaction-diffusion system, convection, binding effect, Turing pattern, Schnakenberg reaction.







# Agradecimentos

*Em primeiro lugar, agradeço à minha orientadora, Professora Paula Oliveira, por me ter introduzido no fascinante tópico da biologia matemática, pela sua orientação científica e pela fé e motivação que sempre me transmitiu. Sobretudo, agradeço-lhe pela total disponibilidade e carinho com que me apoiou ao longo de todo o ano.*

*Ao Professor Philip Maini, pelas sugestões, discussões e simpatia. Ao Professor Adérito Araújo e ao Professor José Augusto Ferreira por algumas sugestões de carácter computacional.*

*À minha família que me acompanhou sempre e me transmitiu uma enorme força e motivação para continuar.*

*Finalmente, ao Filipe, pela paciência, amizade e amor.*



# Conteúdo

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Um modelo de reação-difusão: padrões de Turing</b>	<b>3</b>
2.1	Um modelo de reação-difusão . . . . .	3
2.2	A formação de padrões . . . . .	6
2.3	Análise linear . . . . .	9
2.3.1	Estabilidade na ausência de difusão . . . . .	9
2.3.2	O efeito destabilizador da difusão . . . . .	10
2.3.3	Aproximação linear da solução . . . . .	13
2.4	Uma abordagem numérica . . . . .	16
2.5	Considerações finais . . . . .	25
<b>3</b>	<b>Difusão e afinidades químicas</b>	<b>27</b>
3.1	Descrição de uma experiência laboratorial . . . . .	27
3.2	Modelação do fenómeno de afinidade química . . . . .	29
3.3	Análise linear e resultados numéricos . . . . .	31
3.3.1	Complexidade da análise do sistema de três equações . . . . .	33
3.3.2	Uma abordagem alternativa . . . . .	36
3.4	Considerações finais . . . . .	40
<b>4</b>	<b>Modelo de reação-difusão acoplado com convecção</b>	<b>41</b>
4.1	Um modelo de reação-difusão-convecção . . . . .	42
4.2	Simulações numéricas . . . . .	45
4.3	Considerações finais . . . . .	47
<b>5</b>	<b>Conclusão</b>	<b>51</b>
<b>Apêndice A Dedução do tipo de solução para o sistema com convecção linearizado</b>		<b>53</b>
<b>Apêndice B Códigos em <i>Matlab</i></b>		<b>57</b>
B.1	Implementação do método das diferenças finitas IMEX para o sistema de reação-difusão com a reação de Schnakenberg . . . . .	57
B.2	Implementação do método das diferenças finitas IMEX para o sistema de três equações de reação-difusão com afinidade química . . . . .	58
B.3	Implementação do método das diferenças finitas IMEX para o sistema de reação-difusão-convecção com a reação de Schnakenberg . . . . .	60



# Capítulo 1

## Introdução

Ao olharmos à nossa volta observamos que a Natureza não é monótona. Vemos cores e formas em constante dinâmica. Em particular, na pele dos animais, encontramos os mais diversos padrões que são o resultado de um longo processo de evolução. E as perguntas surgem naturalmente: Como se formam esses padrões? Que processos químicos, físicos e biológicos estão envolvidos? Cientistas de diferentes áreas trabalham atualmente em colaboração para tentarem responder a essas questões. Este problema insere-se na embriologia, ramo da biologia que estuda a formação e o desenvolvimento do embrião, e, mais concretamente, na morfogénese que estuda o desenvolvimento dos padrões e da forma [2].

Um dos modelos mais estudados de um mecanismo para a morfogénese foi proposto em 1952 por Alan Turing [1]. Em "The Chemical Basis of Morphogenesis", Turing provou matematicamente que duas substâncias químicas, designadas morfogenos, reagindo entre si e difundindo-se por um tecido, podem levar à formação de um padrão espacial de concentrações, estacionário, que permanece portanto em equilíbrio dinâmico. Esse pré-padrão de concentrações, também conhecido por padrão de Turing, seria fundamental no processo de diferenciação ou migração das células. Esta ideia teve um grande impacto na comunidade científica, tendo desde então motivado uma intensa pesquisa na tentativa de, por um lado, se tentar perceber como de facto ocorre a morfogénese e, por outro, se perceber teoricamente em que condições existe uma tal solução no sistema de equações e que propriedades poderá ter. Apesar da grande atividade científica, a primeira observação experimental deste fenómeno só ocorreu em 1990 pelo grupo De Kepper em Bordeaux, sendo conhecida por reação CIMA<sup>1</sup> [3]. Esta descoberta veio aumentar o interesse e intensificar a pesquisa nesta área. Recentemente, têm sido descobertos vários morfogenos, no entanto, é ainda uma questão em aberto saber se os padrões espaciais que se observam

---

<sup>1</sup>Chlorite-iodide-malonic acid-starch reaction.

no desenvolvimento de alguns seres vivos são, de facto, originados por mecanismos de Turing. Há casos em que se sabe que a formação de padrões não é devida a estes mecanismos, mas sim a interações complexas de gradientes, como é o caso da mosca da fruta *Drosophila* [4]. O modelo de Turing tem ainda sido aplicado à formação de padrões na pele dos animais, nomeadamente, do leopardo, da zebra, da girafa e de borboletas [2]. Alguns autores utilizaram o modelo de Turing, adaptando-o a um domínio espacial crescente ao longo do tempo. Citamos como exemplo Kondo que explicou o aparecimento de padrões que ocorrem na pele de alguns peixes [5]. Os resultados experimentais têm mostrado que os mecanismos que estão na origem da formação de padrões podem ser bastante mais complexos, podendo incluir também, para além da reação e da difusão, a convecção, a elasticidade, a viscosidade ou as forças exercidas por proteínas [6]. Têm, por isso, sido sugeridos outros tipos de modelos como o modelo do gradiente [7] (também conhecido pelo *French Flag Model*, Wolpert 1969), da quimiotaxia ou modelos mecânicos (Oster-Murray-Harris 1983) que incluem a interação das células com o meio extra-celular [2]. Sabe-se ainda que, no regime linear, todos os modelos dão resultados idênticos, ao mesmo tempo que, de um ponto de vista prático, todos são plausíveis de se aplicarem a umas ou outras situações. É nesse sentido que optámos por direccionar este trabalho para o modelo de Turing, por ser a base de todos os outros e, naturalmente, o mais simples.

Nos próximos capítulos será estudada a formação de padrões de um ponto de vista matemático, em vários modelos químicos baseados no modelo de Turing. No capítulo 2, são apresentados os fundamentos teóricos da formação de padrões de Turing, em particular, deduzimos condições necessárias à formação de padrões espaciais. No capítulo 3, analisamos a violação de uma dessas condições: a desigualdade entre os coeficientes de difusão dos morfogenos envolvidos. No capítulo 4, estudamos a formação de padrões na presença de convecção e, no último capítulo, apresentamos algumas conclusões. Por fim gostaríamos de observar que alguns dos resultados dos capítulos 3 e 4, resultaram de desenvolvimentos de abordagens apresentadas na bibliografia consultada. Todas as simulações numéricas incluídas nesta dissertação foram diretamente implementadas por nós utilizando o software *Matlab*.

## Capítulo 2

# Um modelo de reação-difusão: padrões de Turing

A teoria de Turing designada por teoria da reação-difusão da morfogênese teve um grande impacto em vários ramos da ciência uma vez que motivou a criação de diferentes linhas de investigação tanto em matemática como em biologia, física e química. É atualmente um tópico de intensa investigação e representa um modelo teórico que permite explicar a gênese da forma no âmbito da biologia.

Nesta secção será apresentada esta teoria e a sua aplicação à formação de padrões.

A. Turing [1] sugere que o mecanismo da formação de padrões se desenvolve em duas fases:

1. formação do pré-padrão de concentrações de morfogenos<sup>1</sup>: dois morfogenos difundem-se e reagem, até que as suas concentrações atingem um equilíbrio dinâmico;
2. diferenciação ou migração das células em função das concentrações dos morfogenos.

O modelo de reação-difusão que descrevemos neste capítulo explica a formação do pré-padrão.

### 2.1. Um modelo de reação-difusão

Este modelo baseia-se em apenas dois fenómenos: a reação entre duas substâncias químicas e a sua difusão num tecido. Para o descrever matematicamente usamos, por isso, um sistema de reação-difusão, contínuo relativamente ao espaço e ao tempo, que será deduzido de seguida. Consideramos, ainda, um domínio espacial  $\Omega$  limitado e homogéneo.

---

<sup>1</sup>Um morfogeno é uma molécula sinalizadora que atua diretamente sobre as células de um tecido, induzindo uma resposta por parte dessas células.

Começemos por considerar duas funções  $u, v : \Omega \times (0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ , em que  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^3$  é um conjunto aberto, que representam a concentração dos morfogenos  $U$  e  $V$  no tecido  $\Omega$  (conjunto limitado) e ao longo do tempo. Para qualquer subconjunto virtual  $K$  de  $\Omega$ , compacto e com fronteira seccionalmente suave verifica-se que

*Variação da massa em  $K$  = Fluxo que passa através da fronteira de  $K$  + Taxa de produção em  $K$ ,*

isto é,

$$\frac{\partial}{\partial t} \iiint_K u dx dy dz = - \iint_S (J|n) dS + \iiint_K f(u) dx dy dz, \quad (2.1)$$

onde  $S$  representa a fronteira de  $K$ ,  $J$  representa o fluxo,  $n$  a normal unitária exterior a  $S$  e  $f$  a função que representa a taxa de produção de  $U$ .

Notemos que se o fluxo  $J$  está a entrar em  $K$ , então a massa  $\iiint_K u dx dy dz$  aumenta, logo o membro esquerdo de ( 2.1) é positivo. Mas se o fluxo  $J$  está a entrar em  $K$ , então  $(J|n) \leq 0$ , o que explica o sinal menos no termo do fluxo na equação ( 2.1). Um argumento análogo poder-se-ia apresentar para o caso do fluxo a sair de  $K$ .

Supondo que  $J$  é continuamente diferenciável, pelo teorema da divergência vem

$$\iint_S (J|n) dS = \iiint_K \operatorname{div}(J) dx dy dz \quad (2.2)$$

e aplicando a primeira lei de Fick obtemos

$$\iint_S (J|n) dS = - \iiint_K \operatorname{div}(d_u \nabla u) dx dy dz,$$

onde  $d_u$  representa o coeficiente de difusão do morfogeno  $U$ . De ( 2.1) e ( 2.2), atendendo à regularidade das funções, vem então

$$\iiint_K \frac{\partial u}{\partial t} - \operatorname{div}(d_u \nabla u) - f(u) dx dy dz = 0. \quad (2.3)$$

Fazendo  $K = \bar{B}(P_0, \epsilon)$ , isto é, considerando que  $K$  é a bola fechada de centro  $P_0$  e raio  $\epsilon$ ,  $\epsilon > 0$  e admitindo a regularidade da função integranda, podemos estabelecer a partir de ( 2.3) que

$$\exists \bar{P} \in \bar{B}(P_0, \epsilon) : \frac{\partial u}{\partial t} - \operatorname{div}(d_u \nabla u) - f(u)|_{P=\bar{P}} = 0$$

e calculando então o limite quando  $\epsilon \rightarrow 0$  deduzimos

$$\frac{\partial u}{\partial t} = d_u \Delta u + f(u, v), \quad P \in \Omega, t > 0, \quad (2.4)$$



em que  $d_u$  é considerado constante. Como estamos interessados na formação de padrões sem que haja influência do meio exterior vamos assumir, neste estudo, que o tecido é isolado relativamente aos morfogenos. Usaremos, por isso, condições de fronteira de Neumann homogêneas. Acrescentando a equação que modela a concentração do morfogeno  $V$  obtemos o sistema de reação-difusão com condições de fronteira Neumann homogêneas e que iremos explorar nas próximas secções,

$$\begin{cases} \partial_t u = d_u \Delta u + f(u, v) & \text{em } \Omega \times (0, \infty) \\ \partial_t v = d_v \Delta v + g(u, v) & \text{em } \Omega \times (0, \infty) \\ \partial_n u = \partial_n v = 0 & \text{em } \partial\Omega \times (0, \infty) \\ u(P, 0) = u_0(P) & \text{em } \Omega \times \{0\} \end{cases}$$

em que  $\partial\Omega$  representa a fronteira de  $\Omega$ ,  $n$  representa a normal unitária exterior a  $\partial\Omega$  em cada ponto e as condições iniciais são dadas próximas do estado de equilíbrio homogêneo. As funções  $f$  e  $g$  representam, respectivamente, a taxa de variação de  $U$ , resultante da sua interacção com  $V$ , e taxa de variação de  $V$  resultante da sua interacção com  $U$ . O sistema designa-se por autónomo se as funções  $f$  e  $g$  não dependem do tempo.

Para resolvermos o sistema, falta somente definir as funções  $f$  e  $g$  que, como veremos na secção 2.3.3, têm de ser não lineares para que se possa formar um padrão. Há na literatura diversos modelos que poderemos considerar [2]. Em 1972, Gierer e Meinhardt sugeriram vários modelos do tipo ativador-inibidor, como por exemplo,

$$f(u, v) = k_1 - k_2 u + \frac{k_3 u^2}{v}, \quad g(u, v) = k_4 u^2 - k_5 v.$$

Neste modelo  $U$  é o ativador, já que contribui para o aumento da taxa de produção de  $V$ , enquanto que  $V$  é o inibidor, por inibir a produção de  $U$ .

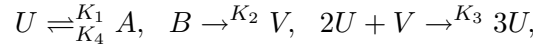
No modelo de Thomas,

$$f(u, v) = k_1 - k_2 u - \frac{k_5 uv}{k_6 + k_7 u + k_8 u^2}, \quad g(u, v) = k_3 - k_4 v - \frac{k_5 uv}{k_6 + k_7 u + k_8 u^2},$$

proposto em 1975,  $v$  atua como inibidor, enquanto que  $u$  atua como ativador quando a sua concentração é baixa, caso a sua concentração seja alta passa a inibir a redução de  $v$ . Este modelo não é portanto do tipo ativador-inibidor e foi obtido experimentalmente por Thomas a partir de uma reação entre o oxigénio e o ácido úrico.

Uma terceira forma de deduzir um modelo para a reação é através da Lei de

Ação das Massas<sup>2</sup>. Um dos exemplos mais utilizados é o modelo de Schnakenberg proposto em 1979 e baseado no seguinte conjunto de reações químicas



em que as concentrações das substâncias  $A$  e  $B$  são mantidas constantes. Denotando as concentrações de  $A$ ,  $B$ ,  $U$  e  $V$  por  $a$ ,  $b$ ,  $u$  e  $v$  respetivamente e fazendo  $K_1 = k_1$ ,  $K_2b = k_2$ ,  $K_3 = k_3$  e  $K_4a = k_4$ , em que  $K_i$ ,  $i = 1, \dots, 4$  representam velocidades de reação, obtemos pela Lei de Ação das Massas

$$f(u, v) = k_4 - k_1u + k_3u^2v, \quad g(u, v) = k_2 - k_3u^2v.$$

Neste trabalho será usado essencialmente o modelo de Schnakenberg, uma vez que é um dos mais simples e ilustra a formação de diferentes tipos de padrão.

Com o objetivo de diminuir o número de constantes e tornar, assim, o problema da procura de padrões em função dos parâmetros menos complexo, procedemos a uma adimensionalização através das seguintes mudanças de variáveis

$$u^* = u \left( \frac{k_3}{k_1} \right)^{1/2}, \quad v^* = v \left( \frac{k_3}{k_1} \right)^{1/2}, \quad t^* = \frac{d_u t}{L^2}, \quad x = \frac{P}{L}, \quad d = \frac{d_v}{d_u},$$

$$a = \frac{k_4}{k_1} \left( \frac{k_3}{k_1} \right)^{1/2}, \quad b = \frac{k_2}{k_1} \left( \frac{k_3}{k_1} \right)^{1/2}, \quad \gamma = \frac{L^2 k_1}{d_u}$$

onde  $1/L$  denota a escala espacial típica do sistema em análise.

Retirando os asteriscos, obtemos o sistema autónomo adimensionalizado

$$\begin{cases} \partial_t u = \Delta u + \gamma(a - u + u^2v) = \Delta u + \gamma f(u, v) \\ \partial_t v = d \Delta v + \gamma(b - u^2v) = d \Delta v + \gamma g(u, v) \end{cases}$$

Mediante mudanças de variáveis apropriadas é possível escrever na forma anterior os sistema de reação-difusão correspondentes às reações de Gierer e Meinhardt e de Thomas apresentadas anteriormente.

A formação de padrões espaciais depende agora de  $f$ ,  $g$ ,  $\gamma$  e  $d$ .

## 2.2. A formação de padrões

Na secção anterior, estabelecemos um sistema de equações de reação-difusão adimensionalizado do tipo

$$\begin{cases} \partial_t u = \Delta u + \gamma f(u, v) \\ \partial_t v = d \Delta v + \gamma g(u, v) \end{cases}, \quad t > 0, x \in \Omega \quad (2.5)$$

---

<sup>2</sup>A Lei de Ação das Massas estabelece que a taxa de reação é diretamente proporcional ao produto dos reagentes.

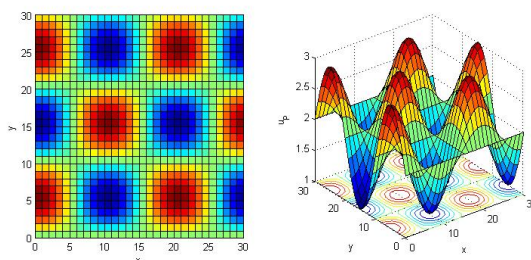


Figura 2.1: Representação gráfica de uma possível solução  $u_P$ , com  $\Omega = (0, 30) \times (0, 30)$ .

$$\partial_n u = \partial_n v = 0, \quad t > 0, x \in \partial\Omega$$

$$u(x, 0) = u_0(x), v(x, 0) = v_0(x), x \in \Omega$$

em que as soluções  $u$  e  $v$  representam as concentrações dos morfogenos em cada posição espacial e temporal,  $\partial\Omega$  a fronteira de  $\Omega$  e  $n$  a normal unitária exterior a  $\partial\Omega$  em cada ponto. Consideremos  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^2$  limitado e aberto.

Estamos interessados em concluir se realmente existe algum padrão, isto é, alguma solução estacionária e espacialmente heterogénea  $(u_P, v_P)$  do sistema ( 2.5) (ver Figura 2.1).

Como devemos proceder? Turing, além de ter criado ferramentas de grande importância para a biologia teórica, mostrou também uma nova perspectiva da difusão no âmbito da matemática: o seu efeito destabilizador. É este conceito que iremos abordar e que explicaremos no que se segue. Começemos por notar que a difusão é normalmente um processo homogenizador, como está ilustrado na figura 2.2.

No entanto, Turing observou que nem sempre isso acontece. Ele mostrou que a solução de um sistema pode tender para um estado espacialmente homogéneo quando  $t \rightarrow \infty$  na ausência de difusão e não tender para um estado homogéneo na sua presença, mas sim para uma solução heterogénea caracterizada por um padrão de "riscas", "bolas" ou outro. Este facto motiva as denominações solução de equilíbrio homogénea (constante) e solução de equilíbrio heterogénea (depende apenas

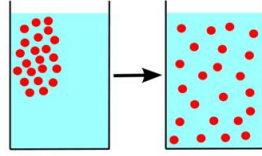


Figura 2.2: Ilustração do efeito estabilizador do processo de difusão.

do espaço). Antes de explorarmos esta ideia, introduzimos as definições de solução estável, assintoticamente estável e instável.

**Definição 1** A solução de equilíbrio  $(u^*, v^*)$  do sistema de reação-difusão ( 2.5) é

- *estável se*

$$\forall \epsilon > 0 \exists \delta > 0 :$$

$$\|u(0) - u^*\| < \delta, \|v(0) - v^*\| < \delta \Rightarrow \|u(t) - u^*\| < \epsilon, \|v(t) - v^*\| < \epsilon,$$

$$\forall (u, v) \text{ solução de ( 2.5),}$$

- *assintoticamente estável se é estável e se*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|(u(t), v(t))\| = \|(u^*, v^*)\|,$$

- *instável se não é estável.*

Segue-se a definição do conceito de instabilidade causada pela difusão, também denominada instabilidade de Turing.

**Definição 2** Diz-se que o modelo de reação-difusão apresenta instabilidade causada pela difusão<sup>3</sup> em  $(u^*, v^*)$ , se  $(u^*, v^*)$  for uma solução de equilíbrio homogénea assintoticamente estável na ausência de difusão e instável na sua presença.

Este fenómeno implica, de facto, sob certas condições, a existência de uma solução de equilíbrio, espacialmente heterogénea e assintoticamente estável, que designaremos por padrão. Com efeito, na ausência de perturbações espaciais, se  $(u^*, v^*)$  é estável, as soluções que se iniciem suficientemente próximas deste ponto estarão confinadas a um conjunto limitado. É expectável que, se incluirmos o espaço, as soluções continuem a ser limitadas para todo o  $t$ . Prova-se [8] que isso é na verdade o que acontece. Se

---

<sup>3</sup>Em língua inglesa "diffusion-driven instability."

além disso,  $(u^*, v^*)$  for instável na presença de difusão, então restam duas hipóteses: as soluções do sistema terão de tender para uma solução heterogénea de equilíbrio ou para uma solução periódica no tempo. Como veremos mais à frente na secção 2.3.3, o segundo caso nunca acontece.

Outro aspeto relevante, de um ponto de vista biológico, é a não-negatividade das soluções cujas condições iniciais sejam igualmente não-negativas. Este resultado é verdadeiro e a sua demonstração rigorosa pode também ser encontrada em [8].

## 2.3. Análise linear

Estando garantidas a existência e a não-negatividade das soluções, interessa-nos agora perceber, de um ponto de vista matemático, que valores dos parâmetros levam à formação de um padrão e que aspeto terá esse padrão. Note-se que o facto das reações serem não lineares, impossibilita a resolução analítica do sistema. Esta constatação leva-nos a ter de recorrer a uma aproximação linear do problema para identificar um conjunto de parâmetros adequado que permita obter uma aproximação numérica da solução para um dado conjunto de parâmetros. Para isso, precisamos do seguinte teorema.

**Teorema 1** <sup>4</sup> *Se  $(u^*, v^*)$  é uma solução constante assintoticamente estável (instável) do sistema linearizado, então é uma solução assintoticamente estável (instável) do sistema ( 2.5).*

O teorema anterior permite-nos trabalhar com o sistema linearizado, deduzindo condições nos parâmetros que garantam a instabilidade causada pela difusão em  $(u^*, v^*)$ . Apresentamos, de seguida, uma análise detalhada do procedimento, seguindo em linhas gerais a análise feita em [2].

### 2.3.1. Estabilidade na ausência de difusão

Consideremos o sistema ( 2.5) sem difusão,

$$\begin{cases} \partial_t u = \gamma f(u, v) \\ \partial_t v = \gamma g(u, v) \end{cases}, t > 0, x \in \Omega$$

<sup>4</sup>A desmonstração deste teorema pode ser encontrada em [9] e [10].

Procedendo à linearização de  $f$  e  $g$  através da fórmula de Taylor de primeira ordem em torno da solução constante  $(u^*, v^*)$ , obtemos

$$\begin{bmatrix} f \\ g \end{bmatrix}_{(u,v)} \approx \begin{bmatrix} f \\ g \end{bmatrix}_{(u^*,v^*)} + \nabla[f \ g] \begin{bmatrix} u - u^* \\ v - v^* \end{bmatrix},$$

para  $u$  e  $v$  suficientemente próximos de  $u^*$  e  $v^*$ . Substituindo no sistema (2.5) esta aproximação linear e fazendo  $w = \begin{bmatrix} u - u^* \\ v - v^* \end{bmatrix}$  obtemos o sistema linearizado

$$\partial_t w = \gamma A w, \quad A = \begin{bmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{bmatrix},$$

em que  $A$  representa a matriz jacobiana de  $(f, g)$  calculada no ponto  $(u^*, v^*)$ .

O estado de equilíbrio homogêneo  $(0, 0)$  é linearmente estável, se e só se os valores próprios da matriz  $A$  forem negativos, isto é,

$$\text{tr}A < 0, \quad \det A > 0$$

e portanto,

$$\begin{aligned} f_u + g_v &< 0 \\ f_u g_v - f_v g_u &> 0. \end{aligned}$$

### 2.3.2. O efeito destabilizador da difusão

Consideremos agora o sistema linearizado completo,

$$\partial_t w = \gamma A w + D \Delta w, \quad D = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & d \end{bmatrix}.$$

Queremos encontrar condições para que  $(0, 0)$  seja linearmente instável, o que pelo teorema 1 implicará que seja instável no sistema original.

Começamos por considerar soluções da forma

$$w(x, t) = \begin{bmatrix} T(t)X_1(x) \\ T(t)X_2(x) \end{bmatrix}, \quad x \in \Omega, t > 0 \quad (2.6)$$

onde  $W = (X_1, X_2)$  é a solução do problema espacial de valor próprio  $k$

$$\begin{aligned} \Delta W + k^2 W &= 0, \quad x \in \Omega \\ \partial_n X_i &= 0, \quad x \in \partial\Omega, \quad i = 1, 2 \end{aligned} \quad (2.7)$$

e  $n$  é a normal unitária exterior à fronteira do domínio  $\Omega$  em cada ponto.

Como  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^2$  é limitado, há um conjunto discreto de possíveis valores próprios, por exemplo, se  $\Omega = (0, p) \times (0, q)$  então  $k_{m,n}^2 = \pi^2 \left( \frac{m^2}{p^2} + \frac{n^2}{q^2} \right)$  e as correspondentes funções próprias <sup>5</sup> são

$$W_{m,n} = C_{m,n} \cos\left(\frac{m\pi x}{p}\right) \cos\left(\frac{n\pi y}{q}\right),$$

onde  $m, n \in \mathbb{Z}$  e  $C_{m,n} = (c_1, c_2)_{m,n}$  são os coeficientes calculados em função da expansão em série de Fourier das condições iniciais.

Substituindo ( 2.6) no sistema linearizado obtemos

$$T = \lambda T' \iff T(t) = e^{\lambda t},$$

em que  $\lambda$  é o valor próprio que determina o crescimento temporal. Como o problema é linear, a solução será da forma

$$w(x, t) = \sum_{m,n \in \mathbb{Z}} C_{m,n} e^{\lambda_{m,n} t} W_{m,n}(x).$$

Substituimos, agora, esta expressão no sistema linearizado e pela independência linear das funções  $e^{\lambda_{m,n} t}$  obtemos para cada módulo a seguinte relação

$$\partial_t(e^{\lambda t} W(x)) = \gamma A e^{\lambda t} W(x) + D e^{\lambda t} \Delta W(x). \quad (2.8)$$

Por ( 2.7) e fazendo  $w = e^{\lambda t} W(x)$  obtemos o sistema linear de primeira ordem

$$\partial_t w = (\gamma A - k^2 D) w.$$

O nosso objetivo é impor condições que tornem a solução  $(0, 0)$  instável. Queremos portanto que pelo menos um valor próprio de  $B = \gamma A - k^2 D$  seja positivo, para  $k > 0$ . Isto é,  $\text{tr} B > 0$  ou  $\det B < 0$  para algum  $k > 0$ . Escrevendo a matriz

$$B = \begin{bmatrix} \gamma f_u - k^2 & \gamma f_v \\ \gamma g_u & \gamma g_v - dk^2 \end{bmatrix}$$

observamos que, pelas condições impostas para garantir a estabilidade na ausência de difusão, o traço é sempre negativo. Resta-nos, por isso, garantir que exista pelo menos um  $k > 0$  que satisfaça

$$\det B = \gamma^2 \det(A) - k^2 \gamma (df_u + g_v) + k^4 d < 0, \quad (2.9)$$

onde  $f_u$  e  $g_u$  são as derivadas parciais de  $f$  e  $g$  calculadas no ponto  $(u^*, v^*)$ . Ora, o gráfico de  $\det B := h(k^2)$  em função de  $k^2$  é uma parábola com a concavidade voltada

<sup>5</sup>Para obter as funções próprias e os correspondentes valores próprios foi seguido um procedimento idêntico ao descrito no anexo A.

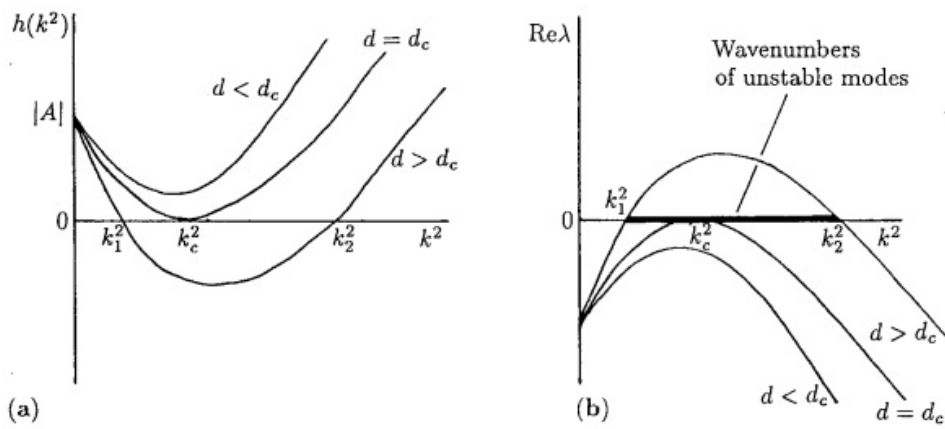


Figura 2.3: a) Representação da função  $h$  de  $k^2$  para diferentes valores do parâmetro  $d$ . b) Representação da função  $\lambda$  de  $k^2$  para os mesmos valores de  $d$ . Observe-se que os valores de  $k^2$  tais que  $h(k^2) < 0$  verificam  $Re(\lambda(k^2)) > 0$  e vice-versa, como seria de esperar. Esta relação será explorada na secção 2.3.3. Esta imagem foi retirada de [2] p. 86.

para cima (ver fig. 2.3). Para que a condição anterior seja satisfeita,  $df_u + g_v$  tem de ser positivo e as duas raízes

$$k_{\pm}^2 = \frac{\gamma(df_u + g_v) \pm \sqrt{\gamma^2(df_u + g_v)^2 - 4d\gamma^2 \det(A)}}{2d}$$

têm de ser reais, isto é,

$$(df_u + g_v)^2 > 4d \det(A).$$

Portanto,

$$df_u + g_v > 2\sqrt{d \det(A)}. \quad (2.10)$$



Mas  $k^2$  apenas toma valores discretos, temos por isso de acrescentar uma última condição, nomeadamente,

$$S = \left\{ k^2 = \pi^2 \left( \frac{n^2}{p^2} + \frac{m^2}{q^2} \right) \mid n, m \in \mathbb{Z} \text{ e } k_1^2 < k^2 < k_2^2 \right\} \neq \emptyset,$$

sendo  $k_1^2$  e  $k_2^2$  os zeros da função  $h$ . Esta última condição é satisfeita se ( 2.10) se verificar e se, para algum  $k^2$ ,

$$d > d_c(k^2) := \frac{-\gamma^2 \det A + k^2 \gamma g_v}{k^4 - k^2 \gamma f_u}. \quad (2.11)$$

Esta expressão foi obtida a partir da desigualdade ( 2.9) e usando as relações  $f_u > 0$ ,  $g_v < 0$ ,  $trA < 0$  e  $d > 1$ , que são facilmente deduzidas de  $df_u + g_v > 0$  e  $trA < 0$ ;  $d$  é, portanto, um parâmetro de bifurcação, como se ilustra na figura 2.3.

Está assim provado o seguinte teorema.

**Teorema 2** *Sejam  $(u^*, v^*)$  uma solução de equilíbrio homogénea do sistema de reação-difusão ( 2.5) com condições de fronteira Neumann homogéneas e*

$$A = \begin{bmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{bmatrix}$$

*a matriz Jacobiana de  $(f, g)$  calculada no ponto  $(u^*, v^*)$ . Se os parâmetros pertencem ao espaço de Turing, isto é, se*

- $trA < 0$ ,
- $\det A > 0$ ,
- $df_u + g_v > 2\sqrt{d \det A}$

*e se, para algum  $k$  da forma  $k^2 = \pi^2 \left( \frac{m^2}{p^2} + \frac{n^2}{q^2} \right)$ ,  $m, n \in \mathbb{Z}$ ,  $d > d_c(k^2)$ , definido em ( 2.11), então o sistema ( 2.5) apresenta instabilidade causada pela difusão em  $(u^*, v^*)$ .*

### 2.3.3. Aproximação linear da solução

Na secção anterior deduzimos condições que garantem a existência de um padrão  $(u_P, v_P)$ . Mas como encontrá-lo? Com as ferramentas matemáticas que temos atualmente não é possível resolver o sistema ( 2.5) e chegar a uma forma analítica para a solução  $(u_P, v_P)$ . Teremos, por isso, de o resolver numericamente (secção 2.4). Mas antes de o fazermos, indagamos se a abordagem linear nos poderá dar alguma

informação sobre o aspeto dessa ou dessas soluções. Observe-se que se simplificarmos os fatores  $e^{\lambda t}$  em ( 2.8) e passarmos todos os termos para o mesmo membro vem

$$(\lambda I - \gamma A + k^2 D)W(x) = 0$$

e para que exista uma solução não trivial, então

$$\det(\lambda I - \gamma A + k^2 D) = 0 \iff \lambda^2 + \lambda[k^2(1+d) - \gamma(f_u + g_v)] + \det B = 0.$$

Sendo  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$  as soluções da equação anterior com  $\Re(\lambda_1) < \Re(\lambda_2)$  verifica-se que

$$\Re(\lambda_1) < 0$$

e

$$k \in S \iff \det B < 0 \iff \Re(\lambda_2(k)) > 0, \quad (2.12)$$

isto é, as condições de instabilidade deduzidas anteriormente implicam que algum  $\lambda$  seja positivo. Mais ainda, esse  $\lambda$  é sempre real, já que a condição  $\det B < 0$  implica que o binómio discriminante da equação ( 2.12) seja sempre positivo. A existência de instabilidade de Turing implica portanto a não existência de soluções periódicas no tempo linearmente estáveis.

Ora, a solução do sistema linearizado completo é uma aproximação da solução do sistema original ( 2.5)

$$\begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} \simeq \begin{bmatrix} u^* \\ v^* \end{bmatrix} + \sum_{m,n \in \mathbb{Z}} C_{m,n} e^{\lambda_{m,n} t} W_{m,n}(x),$$

e a solução estacionária que procuramos é assintoticamente estável. Será portanto o limite quando  $t$  tende para infinito da expressão anterior, mas como algum  $\lambda_{m,n}$  é positivo, a expressão diverge e não existe padrão! Recordemos que a aproximação linear foi feita usando a expansão em série de Taylor das reações  $f$  e  $g$  em torno de  $(u^*, v^*)$ , sendo por isso válida apenas quando  $u$  e  $v$  estão próximos de  $u^*$  e  $v^*$ , respetivamente, isto é, quando  $t < T$ , para algum valor  $T$  positivo. Este raciocínio não nos permite chegar a uma aproximação da solução  $(u_P, v_P)$ , mas leva-nos à seguinte constatação: as reações  $f$  e  $g$  têm de ser não lineares, caso contrário não existirá nenhuma solução heterogénea de equilíbrio.

Tentemos uma outra abordagem. Sendo  $(u_P, v_P)$  solução estacionária do sistema ( 2.5) não linear, então satisfaz

$$\begin{cases} 0 = \Delta u_P + \gamma f(u_P, v_P) \\ 0 = d \Delta v_P + \gamma g(u_P, v_P) \end{cases}$$

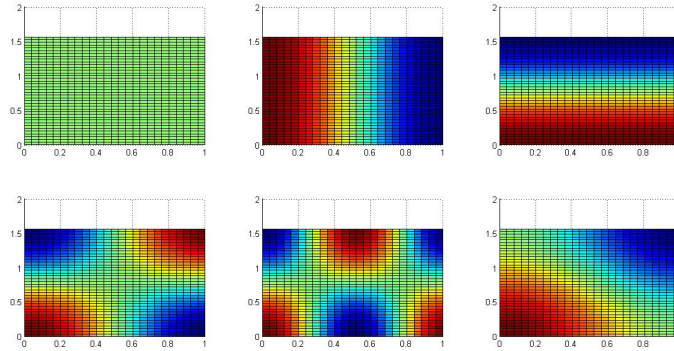


Figura 2.4: Para  $p = 1$ ,  $q = \pi/2$  e  $c_{1,m,n} = 1$  temos da esquerda para a direita e de cima para baixo:  $U_{0,0} = 1$ ,  $U_{1,0} = \cos(\pi x)$ ,  $U_{0,1} = \cos(2y)$ ,  $U_{1,1} = \cos(\pi x)\cos(2y)$ ,  $U_{2,1} = \cos(2\pi x)\cos(2y)$ ,  $U_{1,0} + U_{0,1} = \cos(\pi x) + \cos(2y)$ .

e

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (u, v)(x, t) = (u_P, v_P)(x), x \in \Omega$$

onde  $(u, v)$  é a solução do sistema ( 2.5) correspondente às condições iniciais dadas, próximas de  $(u^*, v^*)$ . Ora, se  $(u_P, v_P)$  estiver suficientemente próxima de  $(u^*, v^*)$ , então podemos aproximar linearmente  $f$  e  $g$  usando a expansão em série de Taylor em torno de  $(u^*, v^*)$  e, usando o raciocínio da secção 1.2.2, obtemos

$$(u_P, v_P) \simeq (u^*, v^*) + \sum_{k_{m,n} \in S} C_{m,n} W_{m,n}$$

onde  $C_{m,n} = (c_1, c_2)_{m,n}$  são calculados em função dos coeficientes de Fourier das condições iniciais e  $S$  é o conjunto dos  $k$  correspondentes a módulos instáveis. Podemos observar que no caso concreto de  $\Omega = (0, p) \times (0, q)$ , temos  $W_{m,n}(x, y) = \cos(\frac{m\pi x}{p})\cos(\frac{n\pi y}{q})$ ,  $(x, y) \in \Omega$  e uma aproximação linear de  $u_P - u^*$  resultará da sobreposição de vários módulos instáveis  $U_{m,n} = c_{1,m,n}\cos(\frac{m\pi x}{p})\cos(\frac{n\pi y}{q})$ . Alguns estão representados na figura 2.4. Esta conclusão dá-nos uma ideia dos verdadeiros

padrões que se poderão obter. No entanto, observe-se que esta aproximação só é válida se  $(u_P, v_P)$  estiver suficientemente próxima de  $(u^*, v^*)$ .

## 2.4. Uma abordagem numérica

Não sendo possível resolver o sistema de reação-difusão não linear analiticamente, recorreremos à sua resolução numérica para determinados conjuntos de parâmetros.

As simulações numéricas que veremos de seguida foram obtidas com o software *Matlab*, encontrando-se os programas no apêndice ( B). Utilizámos o método das diferenças finitas, tendo sido usado um esquema explícito para o termo reativo e um esquema implícito (diferenças centradas implícitas) para o termo difusivo (esquema IMEX). Este método traz mais estabilidade e permite trabalhar com um intervalo temporal maior do que o método explícito. Para além deste aspeto, observamos que o método explícito pode por vezes levar a soluções não corretas, devido a efeitos da malha. De facto, considere-se condições iniciais dependentes apenas de  $x$ . Na figura 2.5 podemos observar um exemplo em que a solução obtida numericamente pelo método IMEX varia com  $y$ . Enquanto que se usarmos o método explícito, a solução final dependerá sempre apenas de  $x$ , como podemos constatar procedendo ao seguinte raciocínio.

Consideremos condições iniciais independentes de  $y$  e partições do domínio espacial  $\Omega = (0, p) \times (0, q)$ :

$$0 = x_0 < \dots < x_i < \dots < x_{n+1} = p,$$

$$0 = y_0 < \dots < y_j < \dots < y_{m+1} = q,$$

e do domínio temporal:

$$0 = t_0 < \dots < t_k < \dots,$$

em que os passos temporal e espacial se representam respetivamente por  $\Delta t$  e  $\Delta x$ . O laplaciano num ponto interior de  $\Omega$  e num instante  $t_k$ , em que  $u$  seja independente de  $y$ , é aproximado explicitamente por

$$\begin{aligned} \Delta u(x_i, y_j, t_k) &\approx \frac{-4u_{i,j}^k + u_{i-1,j}^k + u_{i+1,j}^k + u_{i,j-1}^k + u_{i,j+1}^k}{(\Delta x)^2} \\ &= \frac{-2u_{i,j}^k + u_{i-1,j}^k + u_{i+1,j}^k}{(\Delta x)^2}. \end{aligned} \tag{2.13}$$

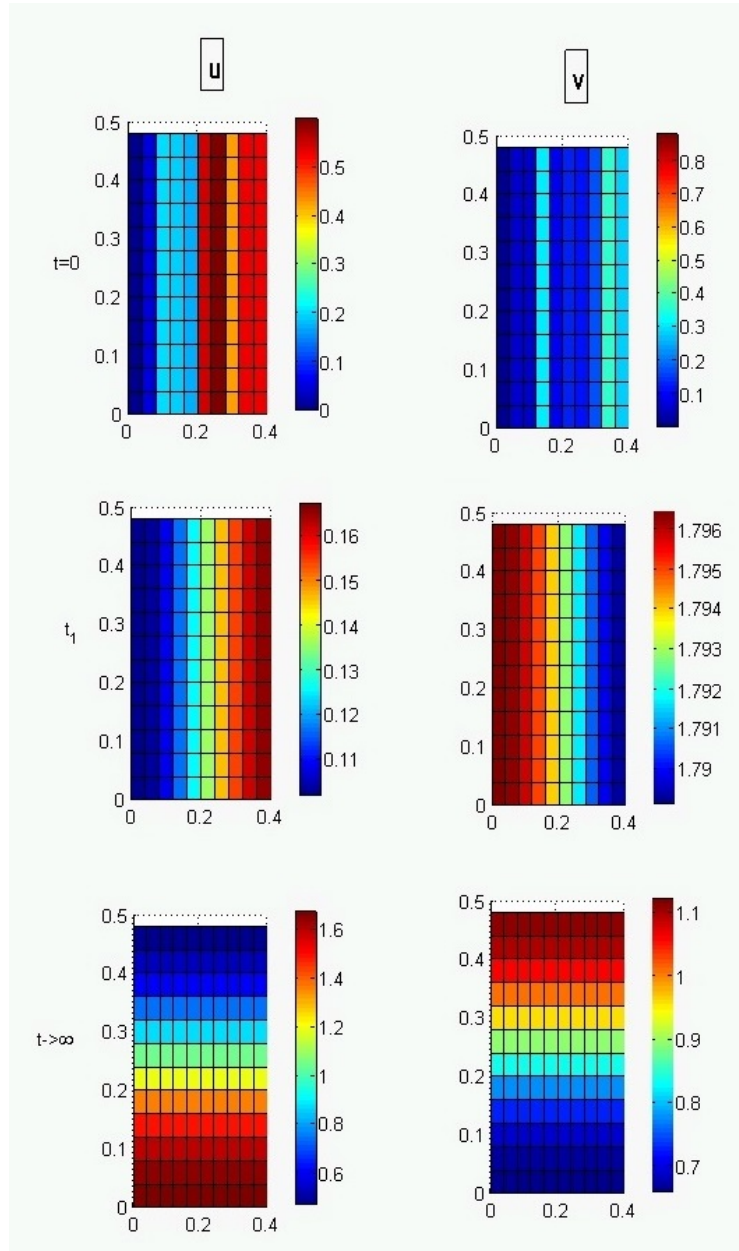


Figura 2.5: Representação de uma solução de ( 2.15), calculada em vários instantes, usando o método das diferenças finitas IMEX com condições iniciais dadas aleatoriamente em função de  $x$ . O conjunto de parâmetros usado é  $d = 10$ ,  $\gamma = 120$ ,  $a = 0.05$ ,  $b = 1$ . Foi utilizada uma malha de  $10 \times 12$  pontos, sendo o passo espacial  $0.04$ , o passo temporal  $10^{-4}$  e a tolerância do critério de paragem  $\epsilon = 10^{-12}$ .

Suponhamos agora que a aproximação da solução  $u_{i,j}^{k-1}$  calculada na iteração  $k-1$  é independente de  $y$ , então para qualquer  $s$  inteiro tal que  $0 < s + j < m + 1$  vem,

$$\begin{aligned} u_{i,j}^k &= u_{i,j}^{k-1} + \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} \left( -2u_{i,j}^{k-1} + u_{i-1,j}^{k-1} + u_{i+1,j}^{k-1} \right) + \Delta t f(u_{i,j}^{k-1}, v_{i,j}^{k-1}) \\ &= u_{i,j+s}^{k-1} + \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} \left( -2u_{i,j+s}^{k-1} + u_{i-1,j+s}^{k-1} + u_{i+1,j+s}^{k-1} \right) + \Delta t f(u_{i,j+s}^{k-1}, v_{i,j+s}^{k-1}) \\ &= u_{i,j+s}^k \end{aligned} \tag{2.14}$$

isto é,  $u_{i,j}^k$  é também independente de  $y$ . Finalmente, por indução, a solução final será sempre independente de  $y$ . Usando o método das diferenças finitas estaríamos portanto, inequivocamente, a considerar o problema numa dimensão espacial em vez de duas.

Consideremos agora a reação de Schnakenberg

$$\begin{cases} \partial_t u = \Delta u + \gamma(a - u + u^2 v) \\ \partial_t v = d \Delta v + \gamma(b - u^2 v) \end{cases} \tag{2.15}$$

em que todos os parâmetros são positivos. Pretendemos deduzir o espaço de Turing descrito no Teorema 2. Começamos então por determinar a solução homogênea de equilíbrio do sistema, que corresponde à solução de

$$\begin{cases} 0 = f(u, v) \\ 0 = g(u, v) \end{cases}$$

e que é dada por  $(u^*, v^*) = (a + b, \frac{b}{(a+b)^2})$ . Note-se que para que estes valores representem concentrações, têm de ser positivos, o que se verifica, pois  $a > 0$  e  $b > 0$ .

Calculamos a matriz jacobiana de  $(f, g)$  em  $(u^*, v^*)$

$$A = \begin{bmatrix} \frac{b-a}{a+b} & (a+b)^2 \\ -\frac{2b}{a+b} & -(a+b)^2 \end{bmatrix}$$

e escrevemos as condições que definem o espaço de Turing dos parâmetros  $a$ ,  $b$  e  $d$ , nomeadamente,

- $tr A < 0 \Rightarrow \frac{b-a}{a+b} < (a+b)^2$ ,
- $det A > 0 \Rightarrow (a+b)^2 > 0$ ,
- $df_u + g_v > 2\sqrt{d det A} \Rightarrow d\frac{b-a}{a+b} - (a+b)^2 > 2\sqrt{d}(a+b)$ .

Como  $f_u$  tem de ser positivo,  $b$  tem de ser maior do que  $a$ .

Em sistemas biológicos a robustez face a pequenas perturbações nos parâmetros é um aspeto importante, daí a necessidade de se estudar a forma e o tamanho do espaço de Turing. Murray apresentou esse estudo em [11], para vários modelos e concluiu que para o modelo Schnakenberg o espaço de Turing é relativamente grande, logo o comportamento do modelo não será muito sensível a ruído nos valores dos parâmetros.

Consideramos  $\Omega = (0, 1) \times (0, \Pi/2)$  e escolhemos o conjunto de parâmetros  $a = 0.05$ ,  $b = 1$ ,  $d = 10$  que pertence ao espaço de Turing e  $\gamma = 120$ . Como se pode observar na figura 2.6 foi de facto possível obter uma solução estacionária heterogénea. Se correremos outra vez o programa, com outras condições iniciais, poderemos obter uma solução diferente, já que, como se pode confirmar na figura 2.6 existem neste sistema e para este conjunto de parâmetros múltiplos estados de equilíbrio heterogéneos.

As condições iniciais foram escolhidas suficientemente próximas do estado de equilíbrio homogéneo, de modo a garantir a convergência para uma solução heterogénea próxima de  $(u^*, v^*)$ . A condição de paragem é dada por  $\|u_{n+1} - u_n\|_\infty < \epsilon$ , sendo que a tolerância,  $\epsilon$ , usada nem sempre foi a mesma, devido à diferença na rapidez de convergência dos diferentes sistemas, observada numericamente. Na verdade, é ainda um problema em aberto, saber quão pequeno  $\epsilon$  deve ser de modo a garantir que a solução obtida é, de facto, uma boa aproximação da solução do sistema contínuo.

Fazendo variar os parâmetros dentro do espaço de Turing, também se podem induzir variações no padrão obtido. Analisaremos de seguida vários padrões correspondentes apenas à variável  $u$ , já que para a variável  $v$  as conclusões são idênticas. Na figura 2.7 observamos vários padrões obtidos para diferentes valores de  $d$ . É fácil de verificar que o conjunto de parâmetros usado no primeiro exemplo não satisfaz as condições que garantem a instabilidade de Turing: a solução de equilíbrio homogénea é estável na presença de difusão, logo não há padrão. À medida que  $d$  aumenta, observamos que o morfogeno  $U$  se vai concentrando cada vez mais nalgum ponto do domínio: ocorrem picos cada vez mais acentuados e mais escassos. Este fenómeno demonstra uma maior agregação espacial.

Por outro lado, ao aumentarmos o parâmetro  $\gamma$  parece observar-se um fenómeno inverso (ver figura 2.8): aparentemente há cada vez mais picos. No entanto, observe-se que a amplitude desses picos não varia muito de gráfico para gráfico. Este fenómeno não traduz portanto uma desagregação espacial, mas sim um aumento de

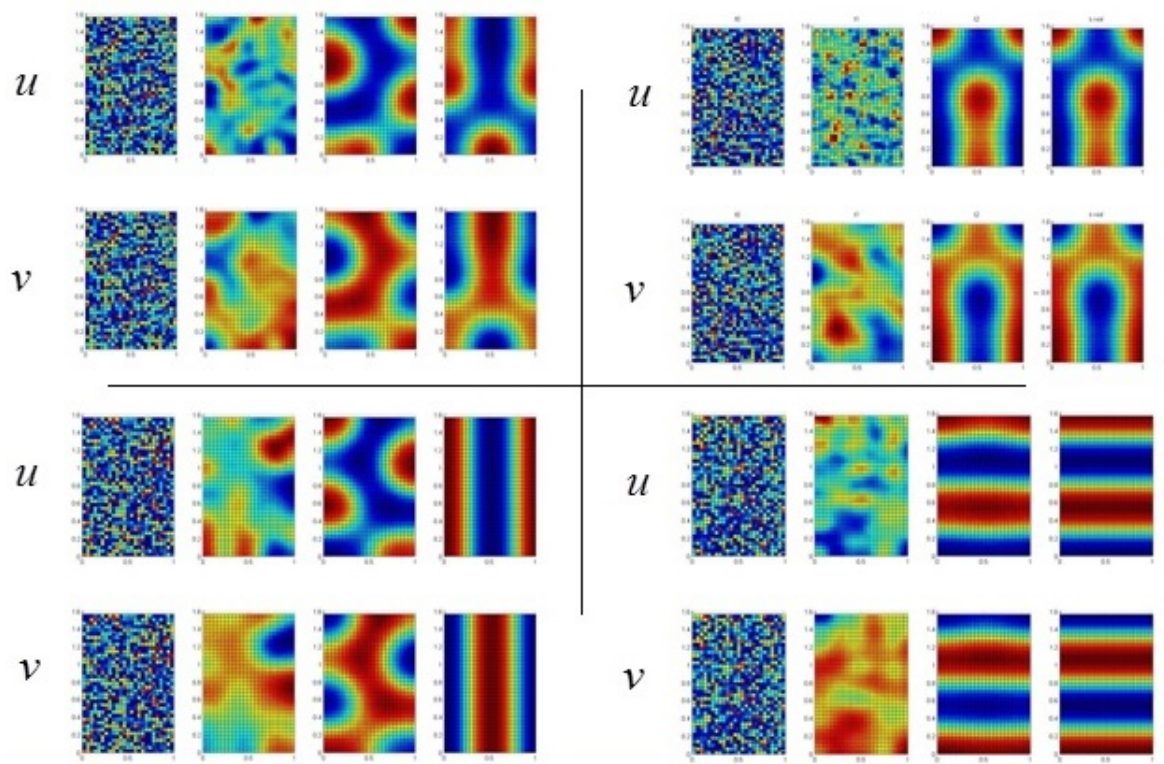


Figura 2.6: Representação numérica , usando o método das diferenças finitas IMEX, de várias soluções estacionárias de ( 2.15) correspondentes a diferentes condições iniciais dadas próximas do estado de equilíbrio homogêneo para  $d = 10$ ,  $\gamma = 120$ ,  $a = 0.05$ ,  $b = 1$ . Foi utilizada uma malha de  $25 \times 39$  pontos, sendo o passo espacial  $0.04$ , o passo temporal  $10^{-3}$  e a tolerância  $\epsilon = 10^{-12}$ .



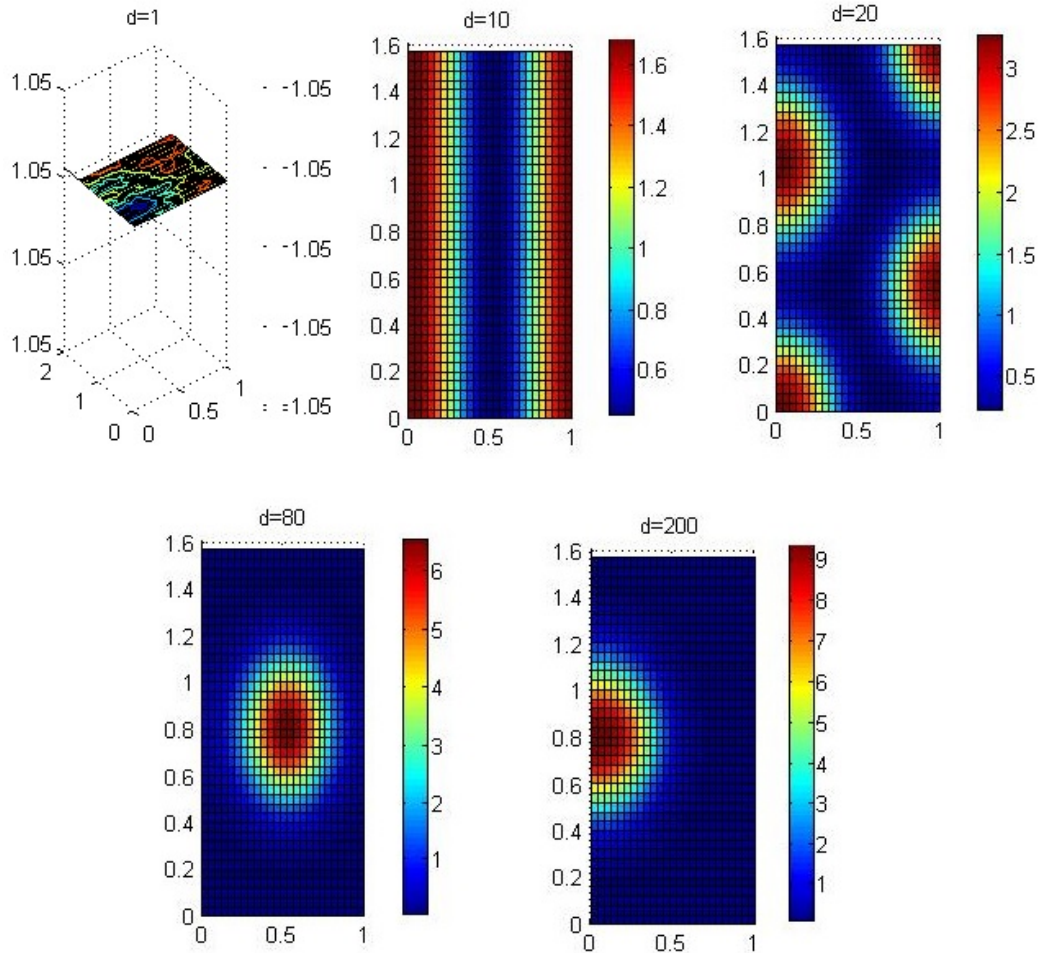


Figura 2.7: Representação de várias soluções estacionárias  $u$  correspondentes a  $d = 1$ ,  $d = 10$ ,  $d = 20$ ,  $d = 80$  (da esquerda para a direita e de cima para baixo). As condições iniciais são dadas por  $u_0(x, y) = a + b + 10^{-2}e^{-x}\sin(y)$ ,  $v_0(x, y) = b/(a + b)^2 + 10^{-2}e^{-x}\cos(y)$ ,  $(x, y) \in \Omega$ . O conjunto de parâmetros usado é  $\gamma = 120$ ,  $a = 0.05$ ,  $b = 1$ . Foi usado o método das diferenças finitas IMEX com uma malha de  $25 \times 39$  pontos, sendo o passo espacial  $0.04$ , o passo temporal  $10^{-3}$  e a tolerância  $\epsilon = 10^{-12}$ .

heterogeneidade. Recordemos que  $\gamma = \frac{L^2 k_1}{d_u}$  é diretamente proporcional ao quadrado do inverso da escala espacial (escala:  $1/L$ ), isto significa que ao aumentarmos  $\gamma$  estaremos eventualmente a diminuir a escala e, portanto, a aumentar o tamanho ou a visualizar uma área maior, daí vemos mais bolas. Se pensarmos num embrião a desenvolver-se, por exemplo, à medida que cresce, é espectável que haja cada vez mais complexidade.

Para quantificar o grau de heterogeneidade de um sistema utiliza-se a função de heterogeneidade não negativa, que é definida por

$$H(u, v) = \int_0^p \int_0^q |\nabla u|^2 + |\nabla v|^2 dy dx,$$

em que  $|\cdot|$  é a norma euclidiana. Admitindo que  $u$  e  $v$  são funções com derivada até à segunda ordem contínua, então  $H$  é uma funcional de energia definida em  $C^2(\Omega) \times C^2(\Omega)$ . Se  $(u, v)$  for homogénea, então  $\nabla u = \nabla v = 0$  e, por isso,  $H = 0$ . Por outro lado, se  $(u, v)$  for muito heterogénea, isso significa que varia muito com o espaço, logo o valor do integral do seu gradiente em  $\Omega$  é elevado e, conseqüentemente, o valor de  $H$  será também elevado. Sendo  $(u, v)$  uma solução de equilíbrio do sistema (2.15), satisfaz

$$\begin{cases} 0 &= \Delta u + \gamma f(u, v) \\ 0 &= d \Delta v + \gamma g(u, v) \end{cases} \quad (2.16)$$

e

$$\partial_n u = \partial_n v = 0, \quad t > 0, x \in \partial\Omega,$$

em que  $n$  é a normal unitária exterior a  $\partial\Omega$ . Usando este facto e fazendo a integração por partes em  $H$  obtemos,

$$H(u, v) = \frac{\gamma}{d} \int_0^p \int_0^q du f(u, v) + v g(u, v) dy dx.$$

Vemos que  $H$  aumenta com  $\gamma$  e que poderá diminuir ligeiramente com  $d$ , o que justifica as observações feitas a partir da análise das simulações.

Outros padrões mais complexos podem ser obtidos usando outras reações. De facto, o modelo de Turing tem revelado ser capaz de produzir praticamente todos os padrões observados na Natureza. A título de exemplo, observe-se os padrões da figura 2.9 que foram obtidos usando a cinética retirada de [12]

$$f(u, v) = \alpha u(1 - r_1 v^2) + v(1 - r_2 u)$$

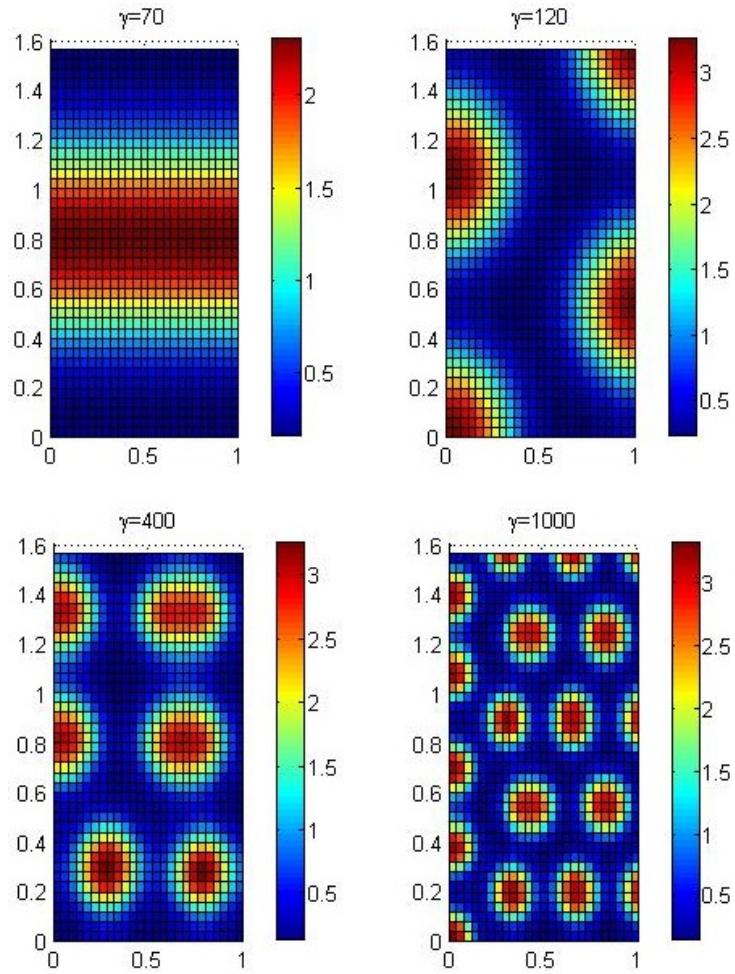


Figura 2.8: Representação de várias soluções estacionárias  $u$  correspondentes a  $\gamma = 120$ ,  $\gamma = 200$ ,  $\gamma = 400$ ,  $\gamma = 2000$  (da esquerda para a direita e de cima para baixo). As condições iniciais são dadas por  $u_0(x, y) = a + b + 10^{-2}e^{-x}\sin(y)$ ,  $v_0(x, y) = b/(a + b)^2 + 10^{-2}e^{-x}\cos(y)$ ,  $(x, y) \in \Omega$ . O conjunto de parâmetros usado é  $d = 20$ ,  $a = 0.05$ ,  $b = 1$ . Foi usado o método das diferenças finitas IMEX com uma malha de  $25 \times 39$  pontos, sendo o passo espacial  $0.04$ , o passo temporal  $10^{-3}$  e a tolerância  $\epsilon = 10^{-12}$ .

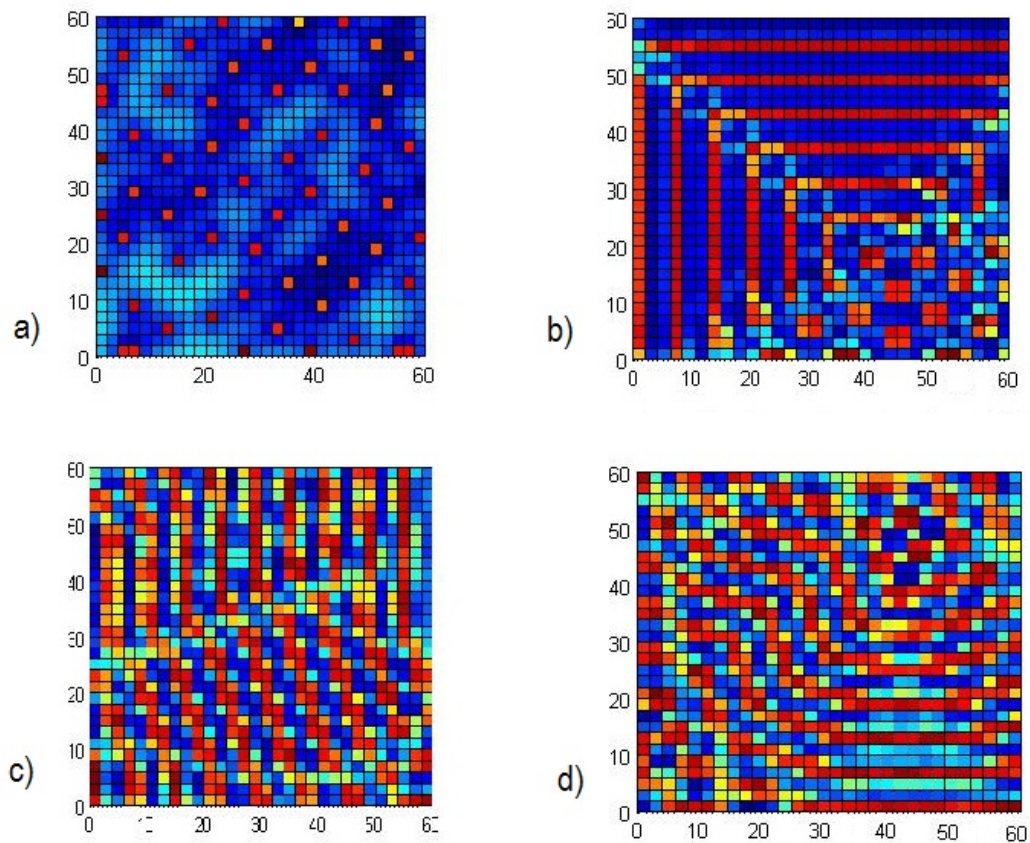


Figura 2.9: Representação de várias soluções estacionárias  $u$  correspondentes à cinética retirada de [12], usando o método das diferenças finitas explícito. As condições iniciais são pequenas perturbações aleatórias do equilíbrio. Os parâmetros usados são  $\alpha = 0.398$ ,  $\beta = -0.4$ ,  $\gamma = -0.398$ ,  $d_u = 2$ ,  $d_v = 0.122$  e, ainda, em a)  $r_1 = 0.02$ ,  $r_2 = 0.2$ , em b)  $r_1 = 3.5$ ,  $r_2 = 0.2$  e em c) e d)  $r_1 = 3.5$ ,  $r_2 = 0$ . Foi utilizada uma malha de  $30 \times 30$  pontos, sendo o passo espacial 2, o passo temporal 0.05 e a tolerância  $\epsilon = 10^{-12}$ .

$$g(u, v) = \beta v \left( 1 + \frac{\alpha r_1}{\beta} uv \right) + u(\gamma + r_2 v),$$

em que  $r_1$ ,  $r_2$ ,  $\alpha$ ,  $\beta e \gamma$  são parâmetros reais. Neste artigo foi feito um estudo que relaciona as não-linearidades de  $f$  e  $g$  com a ocorrência de "bolhas" ou "riscas".

## 2.5. Considerações finais

Neste capítulo foi deduzido um sistema de equações de reação-difusão não linear com condições de fronteira Neumann homogêneas. Apesar de não ser possível resolvê-lo analiticamente, este sistema é autônomo (i.e. as funções  $f$  e  $g$  não dependem do tempo) e as não linearidades apresentam-se nas variáveis dependentes e não nas suas derivadas parciais, o que facilita a sua análise. Mais especificamente, as equações dizem-se semilineares, já que são lineares no termo que contém as derivadas parciais de maior ordem.

Devido à impossibilidade de resolver o sistema analiticamente, procedeu-se à sua linearização. Deste modo, foi possível obter condições nos parâmetros que garantem a existência de instabilidade de Turing numa solução de equilíbrio homogênea  $(u^*, v^*)$ , o que, por sua vez garante a existência de uma solução heterogênea de equilíbrio não negativa no sistema original, desde que as condições iniciais sejam também não negativas e suficientemente próximas de  $(u^*, v^*)$ . Mais ainda, foi possível obter uma aproximação linear da solução. Outras aproximações podem ser obtidas numericamente ou usando uma análise linear fraca, nomeadamente, a teoria das perturbações [13] [14]. Concretamente, nesta última referência, foi feito um estudo teórico que relaciona as não-linearidades com a ocorrência de "bolhas" ou "riscas".

Foram, por fim, apresentadas algumas simulações numéricas da solução do sistema não linear, usando parâmetros escolhidos do espaço de Turing. Vimos que as soluções obtidas podem nem sempre estar corretas, devido a efeitos da malha. Existe ainda a dificuldade em saber se a solução obtida numericamente com uma tolerância  $\epsilon$ , já é uma boa aproximação da solução real; e ainda, que diferenças existem entre o modelo discreto no espaço (usado nas simulações numéricas) e o modelo contínuo que deduzimos no início do capítulo. Estas são questões em aberto, podemos, no entanto, tentar justificar os resultados numéricos usando técnicas analíticas, nomeadamente, a função de heterogeneidade ou a aproximação linear da solução descrita na secção 2.3.3.

As simulações numéricas permitiram-nos desenvolver alguma sensibilidade relativamente à influência dos parâmetros no tipo de padrão obtido. Constatamos que

no caso de haver múltiplas soluções de equilíbrio homogêneas, as condições iniciais determinam o padrão final. Esta análise motiva várias questões que não serão exploradas neste trabalho e para as quais ainda não existe resposta; nomeadamente, quantas soluções heterogêneas de equilíbrio o sistema possui e para umas dadas condições iniciais, como prever que padrão iremos obter. Em [15] pode ser encontrado um exemplo em que, mediante uma escolha apropriada de condições iniciais, foi possível seleccionar cada módulo instável individualmente. Seria de esperar que cada módulo instável correspondesse a um padrão diferente. No entanto, as simulações mostraram que o número de padrões diferentes encontrados é inferior ao número de módulos instáveis, o que indica que a análise linear nem sempre é uma boa aproximação: neste caso, poderá ser devido ao grande número de módulos instáveis que indicam maior complexidade provocada pela não linearidade e que não pode ser descrita linearmente.

Nos próximos capítulos serão analisados outros modelos, baseados no modelo de Turing, e que pretendem descrever de forma mais realista algumas situações concretas que ocorrem em sistemas biológicos.

## Capítulo 3

# Difusão e afinidades químicas

No capítulo anterior foi apresentado um dos modelos mais bem estudado da formação de padrões que se baseia na interação entre dois morfogenos, o ativador e o inibidor, que em certas condições leva à formação de pré-padrões espaciais. Em alguns sistemas biológicos foram já propostos morfogenos concretos que de facto seguem este modelo, como por exemplo, na formação das penas das aves [16]: a molécula FGF<sup>1</sup> corresponde ao ativador e a molécula BMP<sup>2</sup> ao inibidor. Acontece que neste caso, como em outros citados na literatura, os coeficientes de difusão não satisfazem a relação  $d_u < d_v$  estabelecida no capítulo 2, sendo aproximadamente iguais. Como explicar então a formação de pré-padrões neste âmbito?

### 3.1. Descrição de uma experiência laboratorial

Consideremos duas matrizes de um polímero designado por matrigel que simula o meio extracelular [16]. Em cada uma é introduzida uma matriz de gel de poliácridamida, designado de PAG, contendo a proteína fluorescente BMP4 numa e a proteína fluorescente FGF10 na outra. Ao fim de 60 minutos de cultura obtiveram-se os resultados experimentais apresentados na figura 3.1. Pode observar-se que aparentemente as moléculas de BMP se difundem de modo Fickiano, enquanto que as moléculas de FGF não se movem da mesma maneira, apesar dos coeficientes de difusão serem semelhantes. Ao contrário do esperado, observa-se uma alta concentração na interface entre o matrigel e o PAG. Isto leva a que o FGF se difunda mais lentamente do que o BMP, que atua como inibidor. Como podemos explicar o comportamento da molécula FGF? Sabe-se que esta molécula tem afinidade com um tipo de proteína da matriz extracelular, o HSPG<sup>3</sup>, ligando-se a ela e ficando imobilizada. Este fenómeno de afinidade química, designado em língua inglesa por "binding", é o responsável

---

<sup>1</sup>Fator de crescimento fibroblástico

<sup>2</sup>Proteína morfogenética óssea

<sup>3</sup>Heparan sulfate proteoglycan.

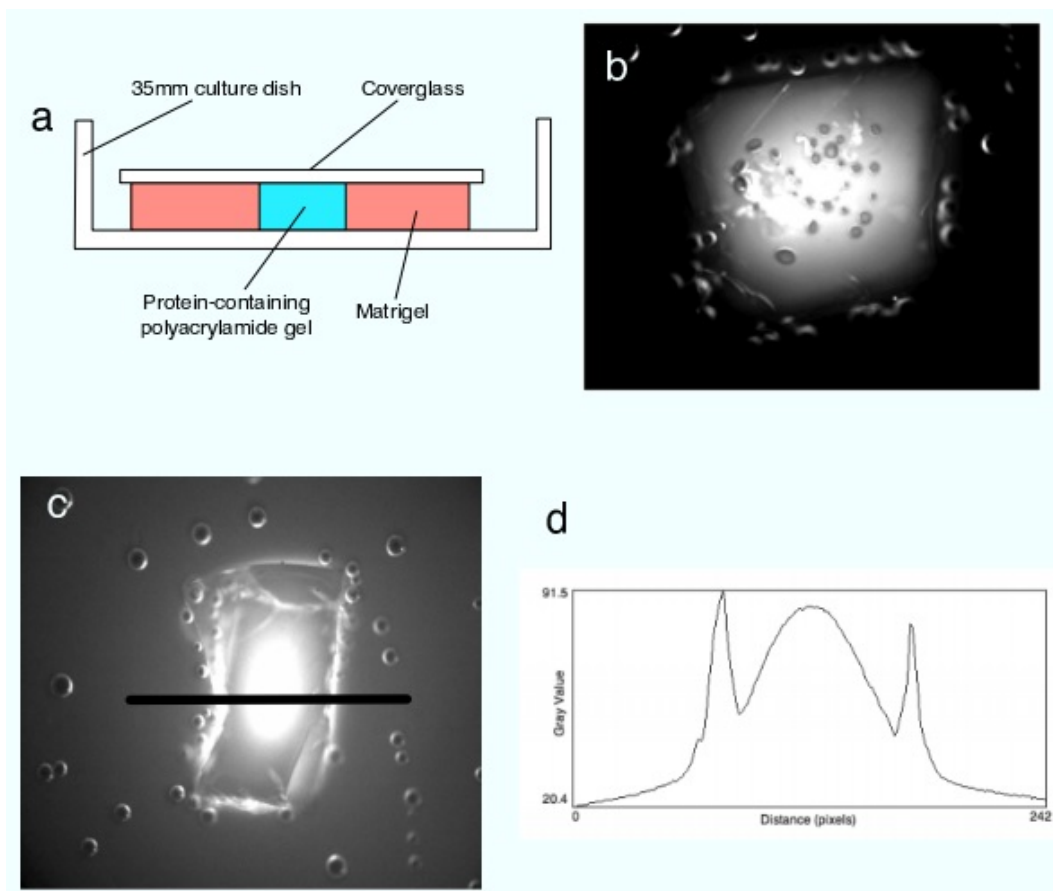


Figura 3.1: a) Representação esquemática da experiência. b) Dispersão da molécula BMP4 (representada por  $V$ ) ao fim de 60 minutos de cultura. c) Distribuição da molécula FGF10 (representada por  $U$ ) no matrigel após 60 minutos de cultura. d) Concentração de FGF10 em cada posição da zona correspondente à barra preta da primeira imagem. Esta figura foi amavelmente cedida de [16].



pelo "atraso" da molécula FGF no matrigel.

### 3.2. Modelação do fenómeno de afinidade química

Como vimos, o morfogeno BMP difunde-se de modo Fickiano, ao passo que o morfogeno FGF fica retido em proteínas com as quais tem afinidade, o que se pode traduzir matematicamente através de um coeficiente de difusão do FGF inferior no matrigel.

Por outro lado, ao pensarmos na concentração de FGF como a soma da concentração de FGF livre com a concentração de FGF retido, obtemos um modelo diferente e igualmente aceitável, que compreende três equações e três funções incógnitas:  $u$  descreve a concentração de FGF livre,  $w$  de FGF retido e  $v$  a concentração de BMP.

Começemos por explorar o segundo modelo, já que tem em conta especificamente o fenómeno de afinidade química e é, por isso, mais fiel à realidade.

Para modelar o comportamento do FGF, consideremos os seguintes fenómenos: a difusão da parte livre e a passagem do estado livre ao estado retido e vice-versa. Sendo  $k_a > 0$  e  $k_d > 0$  as taxas com que o FGF se associa e dissocia de uma proteína e  $d_u$  o seu coeficiente de difusão, a concentração de FGF em cada posição  $(x, y)$  do seu domínio espacial  $\Omega = (0, L) \times (0, L)$  e em cada instante  $t > 0$  é descrita por  $(u + w)(x, y, t)$ , tal que  $(u, w)$  é solução do sistema

$$\begin{cases} \partial_t u = d_u \Delta u + k_d w - k_a e u \\ \partial_t w = -k_d w + k_a e u, \end{cases} \quad (3.1)$$

em que  $e$  é uma função do espaço que toma o valor 0 em todo o domínio, exceto na zona do matrigel, onde toma o valor 1. Considerando o sistema fechado, usaremos as condições de fronteira Neumann homogéneas.

Na figura 3.2 está representada uma simulação numérica da função  $u+w$  calculada em vários instantes, com as condições iniciais dadas por

$$u_0(x, y) = \begin{cases} 0, & \text{na região do matrigel} \\ (10.5 + 10^{-4} \cos(\pi x/30) \cos(\pi y/30)), & \text{na região do PAG} \end{cases}$$

e

$$w_0 = 0.$$

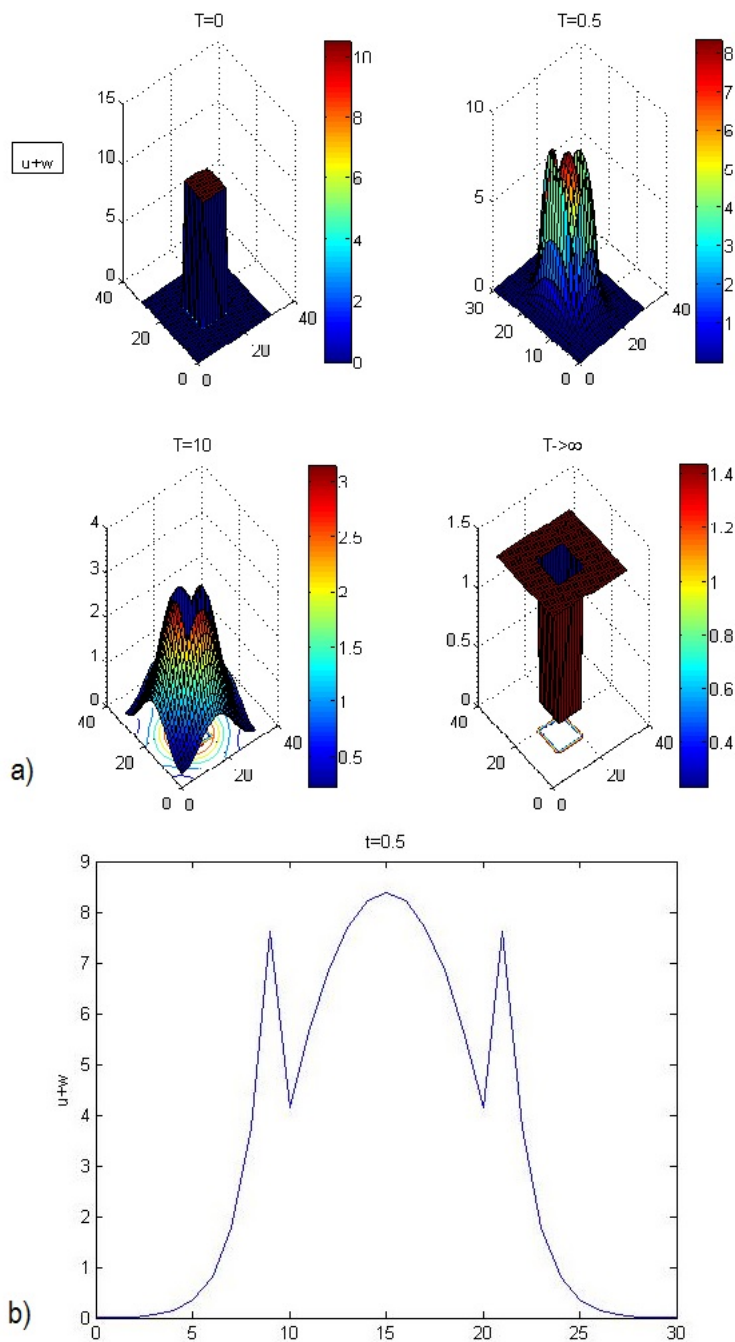


Figura 3.2: a) Representação da função  $u + w$  em vários instantes, calculada numericamente com o software *Matlab*, usando o método das diferenças finitas explícito. Os parâmetros usados são  $k_a = 5$ ,  $k_d = 1$ ,  $d_u = 10$  e as condições iniciais, para  $(x, y) \in (0, 30) \times (0, 30)$ ,  $u_0(x, y) = (10.5 + 10^{-4} \cos(\pi x/30) \cos(\pi y/30)) \bar{e}(x, y)$  e  $w_0 = 0$ , com  $\bar{e} = 1$  no PAG e  $\bar{e} = 0$  no matrigel. O passo espacial é 1, o passo temporal é 0.01 e a tolerância  $\epsilon = 10^{-10}$ . b) Perfil correspondente a um corte transversal do segundo gráfico.

Podemos observar que o FGF inicialmente existe apenas no PAG, que é representado por um quadrado no interior do domínio. Com o passar do tempo, tal como no resultado experimental, o morfogeno vai saindo e ficando bastante concentrado na interface, como se pode observar em 3.2 b). Por fim, é representada a solução estacionária estável homogênea, como seria de esperar, já que a difusão é normalmente um processo homogeneizador. Podemos concluir que este modelo descreve bem o fenômeno da afinidade química observado experimentalmente, no entanto a dúvida persiste: sendo os coeficientes de difusão iguais, poderá este efeito originar padrões espaciais?

Observe-se ainda que no estado de equilíbrio homogêneo as funções  $u^*$  e  $w^*$  não variam com o tempo nem com o espaço, temos por isso  $\partial_t w = 0$  que é equivalente a

$$-k_d w^* + k_a e u^* = 0 \iff w^* = \begin{cases} k_a/k_d u^*, & \text{na região do matrigel} \\ 0, & \text{na região do PAG.} \end{cases}$$

Isto indica-nos que no matrigel a concentração  $u^* + w^*$  será maior, o que está em concordância com o que se observa no último gráfico.

### 3.3. Análise linear e resultados numéricos

Recordemos o nosso objetivo inicial: modelar a interação das duas substâncias num meio extracelular tendo em conta a afinidade química do FGF e verificar se será ou não possível a formação de um pré-padrão. As substâncias têm um coeficiente de difusão aproximadamente igual, vamos por isso assumir que  $du = dv := d$ . Acrescentamos agora a interação com o BMP ao modelo deduzido anteriormente, usando para o efeito a reação de Schnakenberg, que permitiu obter resultados numéricos que ilustram bem a experiência apresentada. Procedendo a uma adimensionalização apropriada obtemos o seguinte sistema

$$\begin{cases} \partial_t u = \Delta u + \gamma f(u, v) + \alpha w - \beta u \\ \partial_t v = \Delta v + \gamma g(u, v) \\ \partial_t w = -\alpha w + \beta u. \end{cases} \quad (3.2)$$

As constantes  $\alpha$  e  $\beta$  deste sistema são dadas por  $\alpha := \frac{L^2 k_a}{d_u} > 0$  e  $\beta := \frac{L^2 k_a^2}{d_u k_d} > 0$ ;  $1/L$  representa a escala típica do domínio espacial e  $\gamma$  é agora dado por  $\gamma := \frac{L^2 k_1 k_a}{d_u k_d}$ , em que  $k_1$  advém da reação de Schnakenberg (ver capítulo 2). As funções  $f$  e  $g$  representam a reação de Schnakenberg e são dadas por

$$f(u, v) = a - u + u^2 v$$

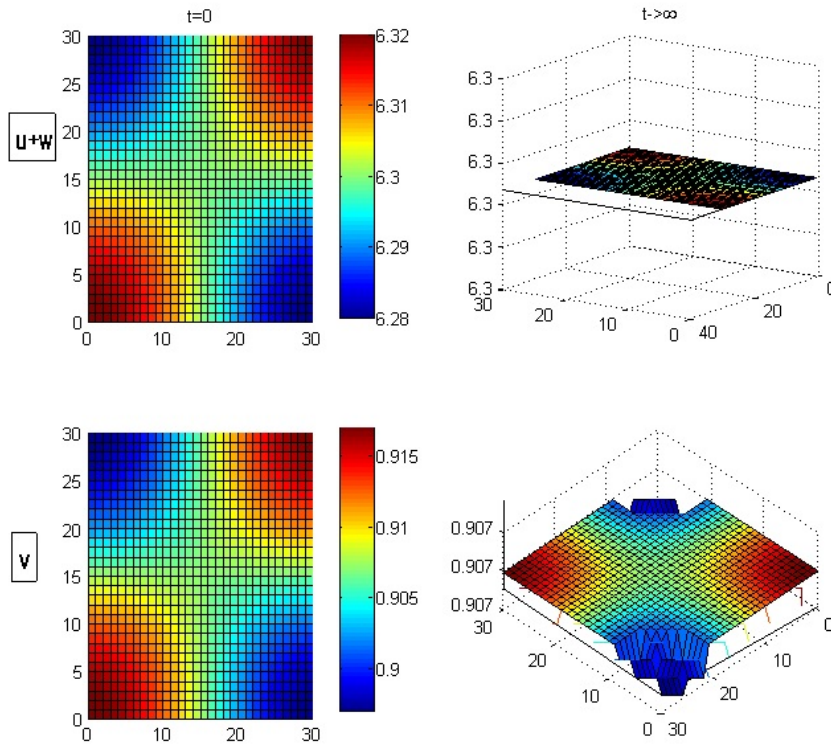


Figura 3.3: Representação das soluções  $u + w$  e  $v$  do sistema ( 3.2) com a reação de Schnakenberg, calculadas numericamente no *Matlab* usando o método das diferenças finitas IMEX. Os parâmetros usados são  $\beta = 5$ ,  $\alpha = 1$ ,  $a = 0.05$ ,  $b = 1$ ,  $\gamma = 0.1$  e as condições iniciais, para  $(x, y) \in (0, 30) \times (0, 30)$ ,  $u_0(x, y) = (a + b) + 10^{-2} \cos(\pi x/30) \cos(\pi y/30)$ ,  $v_0(x, y) = b/(a + b)^2 + 10^{-2} \cos(\pi x/30) \cos(\pi y/30)$  e  $w_0 = \beta(a + b)/\alpha + 10^{-2} \cos(\pi x/30) \cos(\pi y/30)$ . O passo espacial é 1, o passo temporal é 0.1 e a tolerância  $\epsilon = 10^{-10}$ .

$$g(u, v) = b - u^2v$$

Como  $d_u \approx d_v$  o fenômeno de afinidade química será o responsável pelo "atraso" do FGF, que levará eventualmente à formação de um pré-padrão. Escolhendo um conjunto de parâmetros que produz instabilidade de Turing no modelo original apresentado no capítulo 2, observamos que surpreendentemente nunca se forma um padrão, como se ilustra na figura 3.3. Nem mesmo quando se aumenta a taxa de associação do FGF,  $k_a$ , que deveria acentuar a diferença entre os dois coeficientes de difusão e eventualmente conduzir à formação de um padrão.

Procedamos então a uma análise linear deste problema, seguindo um raciocínio idêntico ao do capítulo 2.

### 3.3.1. Complexidade da análise do sistema de três equações

A abordagem apresentada nesta secção foi desenvolvida por nós, completando o tratamento heurístico de [16].

A solução de equilíbrio homogénea de (3.2)

$$(u^*, v^*, w^*) = (a + b, \frac{b}{(a + b)^2}, \frac{\beta}{\alpha}(a + b))$$

é obtida resolvendo o sistema

$$\begin{cases} 0 = \bar{f} =: \gamma(a - u + u^2v) + \alpha w - \beta u \\ 0 = \bar{g} =: \gamma(b - u^2v) \\ 0 = \bar{h} =: -\alpha w + \beta u. \end{cases}$$

Para aproximar as reações linearmente, começamos por estabelecer a matriz  $\bar{A}$  das derivadas parciais de  $\bar{f}$ ,  $\bar{g}$  e  $\bar{h}$  calculadas em  $(u^*, v^*, w^*)$  que é dada por

$$\bar{A} = \begin{bmatrix} \gamma f_u - \beta & \gamma f_v & \alpha \\ \gamma g_u & \gamma g_v & 0 \\ \beta & 0 & -\alpha \end{bmatrix},$$

onde  $f_u$ ,  $f_v$ ,  $g_u$  e  $g_v$  representam as derivadas parciais de  $f$  e  $g$  calculadas no ponto de equilíbrio homogéneo  $(u^*, v^*)$ .

Para deduzir as condições que levam à instabilidade de Turing seguimos um raciocínio idêntico ao usado no capítulo 2. Começamos por definir  $Z : [0, L] \times [0, L] \times [0, \infty[ \rightarrow \mathbb{R}^3$  como sendo uma pequena perturbação de  $(u^*, v^*, w^*)$ , isto é,

$$Z := (u - u^*, v - v^*, w - w^*)$$

e

$$D = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

O problema linearizado e na forma matricial é então

$$Z_t = D \Delta Z + \bar{A}Z.$$

A solução  $Z$  será da forma  $Z(x, y, t) \propto e^{\lambda t} X(x, y)$  com  $\Delta X = -k^2 X$  e  $k^2 = \frac{\pi^2}{L^2}(n^2 + m^2)$ ,  $m, n \in \mathbb{Z}$ . Substituímos no problema anterior e obtemos o seguinte sistema

$$BZ = 0,$$

com  $B = \lambda I + k^2 D - \bar{A}$ . Para que existam soluções não triviais, a matriz  $B$  tem de ser não singular, isto é,

$$\det B = 0. \quad (3.3)$$

A relação ( 3.3) permite-nos escrever  $\lambda$  em função de  $k^2$ . Queremos impor que  $(u^*, v^*, w^*)$  seja estável na ausência de difusão e instável na sua presença, isto é,  $\Re(\lambda(0)) < 0$  e  $\Re(\lambda(k^2)) > 0$ , para algum valor próprio  $k^2 > 0$ . Contudo, a equação ( 3.3) em ordem a  $\lambda$  assume grande complexidade pelo facto de se tratar de uma equação de terceiro grau. Ao explicitar as suas soluções, não é possível prever que parâmetros verificam as condições anteriores. Depois de alguma manipulação algébrica foi possível obter a seguinte expressão para a função  $h := \det(B)$  de  $\lambda$ ,

$$h(k^2) = \lambda^3 + \lambda^2 h_2(k^2) + \lambda h_1(k^2) + h_0(k^2)$$

com

$$h_0(k^2) = \alpha(\gamma^2 |A| - k^2 \gamma \text{tr}(A) + k^4)$$

$$h_1(k^2) = \gamma^2 |A| - \gamma(\alpha + \beta)(c f_u + g_v) + k^2(-\gamma \text{tr}(A) + 2\alpha + \beta) + k^4$$

$$h_2(k^2) = 2k^2 - \gamma \text{tr}(A) + \alpha + \beta,$$

onde  $c := \frac{\alpha}{\alpha + \beta} = \frac{k_d}{k_a + k_d}$  e

$$A = \begin{bmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{bmatrix},$$

é a matriz jacobiana de  $(f, g)$  calculada em  $(u^*, v^*)$ . Daqui podemos concluir que se  $\text{tr}(A) < 0$ ,  $|A| > 0$  e  $(c f_u + g_v) < 0$  então os  $h_i$ ,  $i = 0, 1, 2$  são funções não negativas qualquer que seja o  $k^2$ , o que implica que para o polinómio se anular o  $\lambda$  tem de ser negativo. Neste caso, não existem, portanto, soluções heterogéneas de equilíbrio estáveis. Compreendemos agora por que razão, não encontramos pré-padrão no início desta secção (ver fig. 3.3): os parâmetros do espaço de Turing satisfazem todas estas três condições.

Observe-se que para  $k^2 = 0$ , se  $|A| > 0$ ,  $c f_u + g_v < 0$  e  $\gamma \text{tr}(A) - \alpha - \beta < 0$ , então as raízes de  $h$  são negativas, pelo mesmo argumento usado no parágrafo anterior. Por outro lado, se  $h_0 < 0$ , para algum  $k^2 > 0$ , então uma das raízes será de certeza positiva. De facto, por contra-recíproco, considere-se sem perda de generalidade um polinómio de terceiro grau na forma

$$(\lambda - (\alpha_1 + i\beta))(\lambda - (\alpha_2 - i\beta))(\lambda - \alpha_3),$$

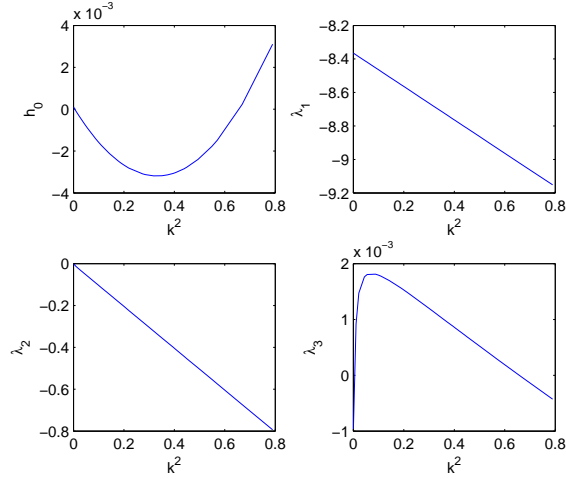


Figura 3.4: Representação de  $\bar{h}_0$  e das raízes de  $h$ ,  $\lambda_i, i = 1, 2, 3$ , em função de  $k^2$  para os parâmetros  $a = 0.01$ ,  $b = 0.05$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\beta = 9$ ,  $\alpha = 0.03$ .

em que  $\alpha_i, \beta \in \mathbb{R}$ ,  $i = 1, 2, 3$ . Considere-se ainda que a parte real de todas as raízes é negativa, isto é,  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3 < 0$ . Daqui segue que a parte real do termo independente é positiva, nomeadamente,

$$-\alpha_3(\alpha_1\alpha_2 + \beta^2) > 0.$$

Encontramos, assim, condições suficientes para a ocorrência de instabilidade de Turing,

- condições que garantem a estabilidade na ausência de difusão:

$$|A| > 0,$$

$$cf_u + g_v < 0,$$

$$\gamma tr(A) - \beta - \alpha < 0,$$

- condição que garante a instabilidade na presença de difusão:

$$\bar{h}_0(k^2) := \gamma^2|A| - k^2\gamma tr(A) + k^4 < 0, \text{ para algum valor próprio } k^2 > 0.$$

Observe-se que a última condição implica que  $tr(A) > 2\sqrt{|A|}$  e, portanto,  $tr(A) > 0$ . Mais, para a reação de Schnakenberg verifica-se

$$tr(A) = \frac{b-a}{a+b} - (a+b)^2 > 0 \iff b-a > (a+b)^3 \Rightarrow a+b < 1.$$

E, portanto, as constantes  $a$  e  $b$  terão de ser pequenas.

O conjunto de parâmetros  $a = 0.01$ ,  $b = 0.05$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\beta = 9$ ,  $\alpha = 0.03$  pertence ao domínio definido pelas condições anteriores. De facto, podemos confirmar na figura

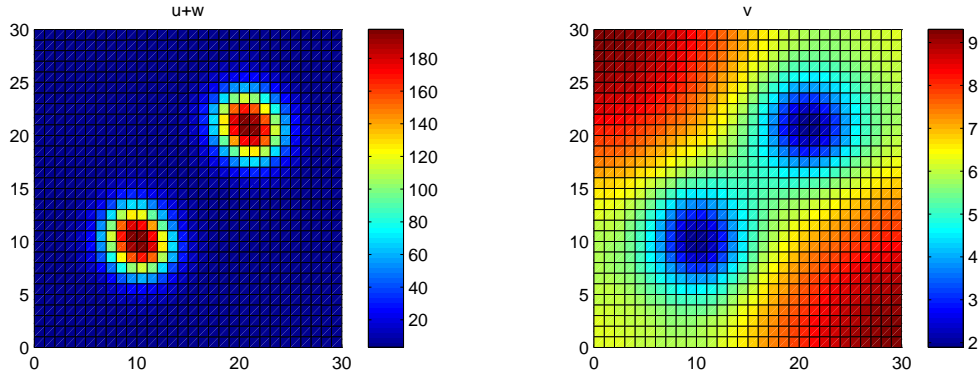


Figura 3.5: Representação das soluções  $u + w$  e  $v$  do sistema ( 3.2) com a reação de Schnakenberg, calculadas numericamente no *Matlab* usando o método das diferenças finitas IMEX. Os parâmetros usados são  $\alpha = 0.03, \beta = 9, a = 0.01, b = 0.05, \gamma = 1$  e as condições iniciais, para  $(x, y) \in (0, 30) \times (0, 30)$ ,  $u_0 = (a + b) + 10^{-2} \cos(\pi x/30) \cos(\pi y/30)$ ,  $v_0 = b/(a + b)^2 + 10^{-2} \cos(\pi x/30) \cos(\pi y/30)$ ,  $w_0 = \beta(a + b)/\alpha + 10^{-2} \cos(\pi x/30) \cos(\pi y/30)$ . O passo espacial é 1, o passo temporal é 0.01 e a tolerância é de  $\epsilon = 10^{-12}$ .

3.4 que a função  $\bar{h}_0$  toma valores negativos para alguns  $\bar{k}^2 > 0$  e, conseqüentemente,  $\lambda(\bar{k}^2) > 0$ .

Este conjunto de parâmetros permite, assim, obter a solução estacionária heterogênea que se pode observar na figura 3.5. Exploraremos, na próxima seção, uma abordagem diferente do problema.

### 3.3.2. Uma abordagem alternativa

Começemos por considerar novamente o sistema ( 3.2) dimensional,

$$\begin{cases} \partial_t u = d \Delta u + f(u, v) + k_d w - k_a u \\ \partial_t v = d \Delta v + g(u, v) \\ \partial_t w = -k_d w + k_a u, \end{cases} \quad (3.4)$$

onde  $k_a$  e  $k_d$  são as taxas de associação e dissociação, respectivamente, e  $d_u = d_v := d$  é o coeficiente de difusão das substâncias.

Se as taxas de associação e dissociação do FGF são muito maiores do que a velocidade de reação entre o FGF e o BMP, a última equação deste sistema deverá chegar rapidamente ao equilíbrio, o que é biologicamente plausível [16]. Usaremos, então, a teoria das perturbações para fazer uma aproximação que permitirá reduzir este sistema a duas equações diferenciais. Concretamente, faremos uma análise multi-escala, considerando duas escalas temporais diferentes: uma rápida e uma lenta.



Seja  $\epsilon$  uma constante muito pequena,  $0 < \epsilon \ll 1$ , tal que

$$k_d = \frac{1}{\epsilon} \text{ e } k_a = \frac{r}{\epsilon},$$

sendo  $r := k_a/k_d$  uma contante positiva. Reescrevendo a última equação de ( 3.4), vem

$$\epsilon \partial_t w = -w + ru. \quad (3.5)$$

Note-se que, como  $\epsilon \ll 1$ , então a derivada de  $w$  em ordem a  $t$  é muito elevada quando comparada com a de  $v$ , a última equação do sistema( 3.4) chegará, portanto, muito mais depressa ao equilíbrio;  $w$  designa-se por variável rápida, enquanto que  $v$  e  $u + w$  são designadas por variáveis lentas. Interessa-nos considerar o problema na escala de tempo lenta. Para  $\epsilon$  suficientemente pequeno, podemos estabelecer a aproximação de estado quasi-estacionário <sup>4</sup>, nomeadamente,

$$\epsilon \partial_t w = 0. \quad (3.6)$$

De ( 3.5) obtemos

$$-w + ru = 0 \iff w = ru \iff w = \frac{k_a}{k_d} u.$$

Sendo  $c := k_d/(k_a + k_d)$  e  $\hat{u}$  a concentração total de FGF, temos que

$$\hat{u} := u + w = u + ru = \frac{u}{c}. \quad (3.7)$$

O sistema ( 3.4) será então aproximado por

$$\begin{cases} \partial_t \hat{u} = d \Delta (c\hat{u}) + f(c\hat{u}, v) \\ \partial_t v = d \Delta v + g(c\hat{u}, v) \end{cases} \quad (3.8)$$

com  $w = ru$ , em que a primeira equação resulta da soma da primeira e da última equações em ( 3.4). Diz-se que  $w$  é um estado quasi-estacionário.

Este sistema é mais simples do ponto de vista da análise linear e numérica e descreve a concentração total de cada morfogeno ao longo do tempo e em cada posição do espaço. Note-se ainda que  $w$  evolui ao longo do tempo sempre em função de  $u$ .

A partir deste modelo, podemos constatar que apenas a parte móvel do FGF, cuja concentração é descrita por  $c\hat{u}$ , se difunde e reage. O que indica, assim como já tinha sido observado experimentalmente (ver figura 3.1), que a difusão do FGF não

<sup>4</sup>Em língua inglesa "quasi-steady state assumption".

segue a Lei de Fick. De um ponto de vista matemático, como  $c < 1$ , os coeficientes de difusão já satisfazem a condição requerida para a formação de padrão:  $dc < d$ . No entanto, observe-se que há menos moléculas de FGF disponíveis na reação, o que poderá ser a causa da não obtenção de padrão no caso da figura 3.3. Ao escrevermos a matriz das derivadas parciais de  $f$  e  $g$  no estado de equilíbrio homogéneo  $(\hat{u}^*, v^*)$ ,

$$\begin{bmatrix} cf_u & f_v \\ cg_u & g_v \end{bmatrix} \Big|_{(\hat{u}^*, v^*)},$$

constatamos que, de facto, as derivadas parciais em ordem a  $u$  perdem relevância, isto é, no caso da reação de Schnakenberg, o FGF não estimula tanto a sua autocatálise, nem a produção do morfogeno BMP, será, por isso, eventualmente necessário aumentar  $f_u$  relativamente ao caso do sistema sem afinidade química, tratado no capítulo 2.

Antes de fazermos uma análise linear para confirmarmos as ideias intuídas no parágrafo anterior, procedemos a uma adimensionalização do sistema ( 3.7). Considerando as mesmas mudanças de variáveis usadas em ( 3.2), obtemos

$$\begin{cases} \partial_t \hat{u} = \Delta(\hat{c}\hat{u}) + \gamma f(\hat{c}\hat{u}, v) \\ \partial_t v = \Delta v + \gamma g(\hat{c}\hat{u}, v). \end{cases} \quad (3.9)$$

No capítulo 2 foi já feita a análise linear para um sistema desta forma. Estabelecendo as condições de instabilidade de Turing, vem

- condições que garantem a estabilidade na ausência de difusão:

$$cf_u + g_v < 0,$$

$$|A| > 0,$$

- condição que garante a instabilidade na presença de difusão:

$$\bar{h}_0(k^2) := \gamma^2 |A| - k^2 \gamma \text{tr}(A) + k^4 < 0, \text{ para algum } k^2 > 0,$$

sendo  $A$  a matriz jacobiana de  $(f, g)$  calculada no ponto de equilíbrio homogéneo  $(u^*, v^*) = (c\hat{u}^*, v^*)$ ,

$$A = \begin{bmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{bmatrix}.$$

Deduz-se facilmente da última condição que o traço de  $A$  tem de ser positivo, assim como no modelo de três equações (ver secção 3.3.1). Esta condição, necessária à obtenção de padrão nos modelos com afinidade química, é incompatível com as

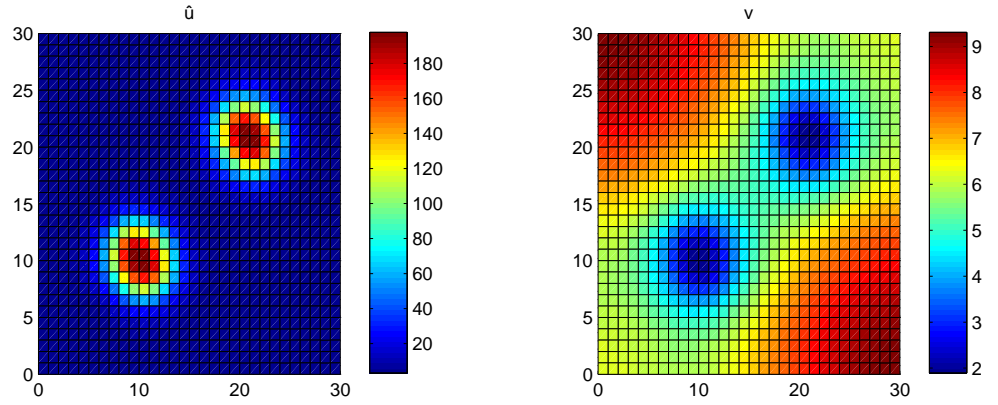


Figura 3.6: Representação das soluções  $\hat{u}$  e  $v$  do sistema ( 3.8) calculadas numericamente no *Matlab* usando o método das diferenças finitas IMEX. São usados os mesmos parâmetros e condições iniciais do modelo com três equações, nomeadamente,  $c = \alpha/(\alpha + \beta) \approx 0.003$ ,  $a = 0.01$ ,  $b = 0.05$ ,  $\gamma = 1$  e  $\hat{u}_0 = (a + b)/c + 2 \times 10^{-2} \cos(\pi x/30) \cos(\pi y/30)$ ,  $v_0 = b/(a + b)^2 + 10^{-2} \cos(\pi x/30) \cos(\pi y/30)$ , para  $(x, y) \in (0, 30) \times (0, 30)$ . O passo espacial é 1, o passo temporal é 1 e a tolerância  $\epsilon = 10^{-11}$ .

condições deduzidas no capítulo 2 para o modelo sem afinidade química. Dito de outro modo, se obtivermos um padrão nos modelos sem afinidade química, então não obteremos padrão no modelo com afinidade química e vice-versa. Adicionalmente, esta condição implica que  $f_u$  tenha de ser maior relativamente ao caso sem afinidade química, para a reação de Schnakenberg (recorde-se que  $f_u > 0$  e  $g_v < 0$ ).

Ao compararmos as condições obtidas pela análise linear nos dois modelos abordados neste capítulo, podemos verificar que são iguais, mas o modelo de três equações possui uma condição adicional,  $\gamma \text{tr}(A) - \alpha - \beta < 0$ . Observe-se ainda que para a aproximação ser válida, as taxas de associação e dissociação devem ser grandes e  $\gamma$  deve ser pequeno, pelo que a desigualdade adicional é facilmente verificada e os dois conjuntos de parâmetros que levam à instabilidade de Turing deverão coincidir. De facto, os parâmetros usados na abordagem da secção 3.3.1 também satisfazem estas condições. Usando-os neste modelo, obtemos a simulação numérica apresentada na figura 3.6. Finalmente, ao compararmos com os padrões da figura 3.5, obtidos pelo modelo de três equações, verificamos que são idênticos, tal como seria de esperar.

### 3.4. Considerações finais

No modelo proposto por Turing, para que ocorra a formação de um padrão, é necessário que  $d_v > d_u$  como exposto no capítulo 2. Contudo, em sistemas biológicos, esta condição normalmente não se verifica, já que os coeficientes de difusão dos morfogenos são análogos. Observa-se, no entanto, que as duas substâncias não se dispersam da mesma maneira, o que leva a concluir que existem outros fenómenos biológicos, para além da difusão, que influenciam a sua dispersão; como a afinidade química, que exploramos neste capítulo, ou a convecção, que abordaremos no próximo.

Do ponto de vista matemático, foram analisados e comparados dois modelos distintos da interação do BMP e do FGF tendo em conta o efeito de afinidade química do FGF. A aproximação usada para deduzir o segundo modelo, nomeadamente, a aproximação de estado quasi-estacionário (QSSA), foi inicialmente proposta por Lengyel e Epstein em [17] e posteriormente aplicada, por exemplo, por Miura [16]. Esta aproximação conduziu a um sistema de duas equações em que os coeficientes de difusão já satisfazem a condição requerida para a formação de padrão. Analisando o sistema, observamos que o facto de haver menos moléculas disponíveis na reação, torna impossível a formação de padrão para parâmetros do espaço de Turing do modelo sem afinidade química.

Ao compararmos os modelos de duas e três equações, concluímos que os espaços dos parâmetros que levam à formação de padrão coincidem, bem como os padrões gerados pelos dois modelos. Considerando que o tempo de cálculo para resolver numericamente o sistema de três equações é superior ao tempo de cálculo do sistema com duas equações, a aproximação quasi-estacionária apresenta claras vantagens.

## Capítulo 4

# Modelo de reação-difusão acoplado com convecção

As reações químicas são fenômenos locais. Para se formar um padrão de concentrações as reações químicas deverão ser acopladas com um fenômeno que transmita à totalidade do domínio informação sobre o comportamento local. Mas a distância percorrida por uma molécula, no âmbito do movimento browniano subjacente à difusão, é proporcional a  $\sqrt{dt}$ , em que  $d$  representa a difusão e  $t$  o tempo. Uma questão que se coloca hoje [2] [6] é saber se a difusão transmite a informação com a velocidade adequada para formar padrões. Nos casos em que o desenvolvimento do tecido ou do órgão é lento, de modo que a velocidade de difusão transporta os morfogenos em "tempo útil", a formação de padrões pode explicar-se com recurso à difusão, i.e., ao movimento a nível microscópico. Se o desenvolvimento do tecido ou do órgão for muito rápido, a velocidade de difusão não é suficiente para transportar a informação a todo o domínio. Surge assim a necessidade de se considerarem outros fenômenos que originem convecção, por exemplo, e permitam o transporte da informação a uma velocidade adequada. Também Turing, no seu artigo [1], tinha já reconhecido a importância de tais fenômenos originados por aspectos mecânicos do meio envolvente (elasticidade e movimento), considerando mesmo que tanto a difusão como a convecção deveriam ser tidos em conta no estudo da formação de padrões.

Num sistema de reação-difusão-convecção, importa saber qual dos dois - convecção ou difusão- domina o processo de transporte. O indicador que se utiliza para quantificar este aspeto é o número de Péclet que se define por  $vL/d$  em que  $v$  é a velocidade de convecção e  $1/L$  é a escala espacial do domínio em que ocorre o fenómeno em análise: se o número de Péclet for superior a 1, o fenómeno é dominado pela convecção; se for inferior a 1, o fenómeno é dominado pela difusão. No primeiro caso, citamos como exemplo células de grandes dimensões, como os oócitos, em que existem fluxos de citoplasma produzidos pelo movimento de proteínas na membrana

da célula e dando origem a números de Péclet da ordem de 15 unidades; ou ainda, em tecidos multicelulares em que o líquido intersticial tem uma velocidade de convecção. Uma outra forma de se criarem campos convectivos é através do stress que o exoesqueleto da célula exerce sobre o seu interior. As diferenças de pressão que originam fluxos de materiais que têm um papel determinante na formação de padrões. Alguns autores têm estudado o problema da formação de padrões quando estão presentes fenômenos convectivos. Citamos, por exemplo, [18] [19].

Neste capítulo, será feita uma abordagem sucinta a este problema. Será usada uma análise linear para comparar o efeito dos dois fenômenos de transporte, em função do número de Péclet. Serão, posteriormente, apresentados alguns resultados numéricos ilustrativos.

### 4.1. Um modelo de reação-difusão-convecção

Consideremos o sistema de reação-difusão e introduzamos os termos convectivos que são dados pelos gradientes das substâncias multiplicados pelo vetor velocidade  $\mathbf{v} = (v_1, v_2)$  associado ao campo convectivo que existe no meio. Neste estudo supomos que  $\mathbf{v}$  não varia com o espaço nem com o tempo. Considerando ainda condições de fronteira fluxo de nulo, obtemos o seguinte sistema,

$$\begin{cases} \partial_t u = d_u \Delta u + \mathbf{v} \cdot \nabla u + f(u, v) & \in \Omega \times (0, t) \\ \partial_t v = d_v \Delta v + \mathbf{v} \cdot \nabla v + g(u, v) & \in \Omega \times (0, t) \\ (d_u \nabla u + \mathbf{v}u) \cdot \mathbf{n} = 0 & \in \partial\Omega \times (0, t) \\ (d_v \nabla v + \mathbf{v}v) \cdot \mathbf{n} = 0 & \in \partial\Omega \times (0, t) \end{cases} \quad (4.1)$$

em que "." denota o produto escalar,  $d_u$  e  $d_v$  representam os coeficientes de difusão de duas substâncias químicas,  $f$  e  $g$  as taxas de produção de  $U$  e  $V$ , respetivamente, e  $\mathbf{n}$  é a normal unitária exterior a  $\delta\Omega$ , sendo  $\Omega$  o domínio espacial e  $(0, \infty)$  o domínio temporal. Usaremos neste modelo a reação de Schnakenberg apresentada no segundo capítulo. Procedendo à adimensionalização do sistema anterior obtemos

$$\begin{cases} \partial_t u = \Delta u + \mathbf{v} \cdot \nabla u + \gamma(a - u + u^2v) \\ \partial_t v = d \Delta v + \mathbf{v} \cdot \nabla v + \gamma(b - u^2v), \end{cases}$$

em que  $d = d_v/d_u$ , o vetor velocidade passa a ser definido por  $\mathbf{v} := L/d_u(v_1, v_2)$  e  $1/L$  é a escala espacial associada ao problema que se quer modelar. E ainda,  $\gamma$  será, tal como nos capítulos anteriores, uma constante associada ao tamanho do domínio. Observe-se que a norma do novo vetor velocidade corresponde ao número de Péclet

associado à substância  $U$ . Neste estudo iremos por isso analisar apenas o efeito da variação de  $\mathbf{v}$ .

Seja  $\mathbf{w} = \begin{bmatrix} u - u^* \\ v - v^* \end{bmatrix}$ , em que  $(u^*, v^*)$  representa a solução homogénea de equilíbrio. De modo semelhante ao que foi feito nos capítulos anteriores, começamos por linearizar o sistema e obter

$$\partial_t \mathbf{w} = D \Delta \mathbf{w} + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{w} + \gamma A \mathbf{w}, \quad (4.2)$$

em que  $A = \begin{bmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{bmatrix}$  representa a matriz das derivadas parciais de  $(f, g)$  calculadas em  $(u^*, v^*)$  e  $D = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & d \end{bmatrix}$ .

Prova-se (ver apêndice ( A)) que para  $\Omega = (0, p) \times (0, q)$  as soluções não triviais do sistema linearizado são da forma

$$w(x, y, t) = \sum_{m, n \in \mathbb{Z}} \mathbf{C}_{m, n} W_{m, n}(x, y) \exp(\lambda_{m, n} t), \quad (4.3)$$

com  $(x, y) \in \Omega$ ,  $t > 0$  e  $W_{m, n}(x, y) = \exp(-\frac{v_1}{2d}x) \exp(-\frac{v_2}{2d}y) \cos(\frac{n\pi}{p}x) \cos(\frac{m\pi}{q}y)$ . Além disso,  $W_{m, n}$  satisfaz o problema de valor próprio

$$\Delta W = k^2 W, \quad (4.4)$$

com os correspondentes valores próprios dados por  $k^2 = k_1^2 + k_2^2$ , tal que

$$k_1 = -\frac{v_1}{2d} + i \frac{n\pi}{p}$$

e

$$k_2 = -\frac{v_2}{2d} + i \frac{m\pi}{q},$$

para  $n, m \in \mathbb{Z}$ .  $\mathbf{C}_{m, n} = (c_1, c_2)_{m, n}$  são os coeficientes calculados em função da expansão em série de Fourier das condições iniciais.

Observando a solução do sistema linearizado, pode-se prever que, ao contrário do que acontece em sistemas de reação-difusão, uma solução de equilíbrio heterogénea deste sistema não apresentará eventualmente periodicidade espacial, já que as funções próprias envolvem exponenciais. Na próxima secção será apresentado um exemplo numérico desta situação.

Substituindo a expressão ( 4.3) em ( 4.2) e usando a igualdade ( 4.4) vem

$$\lambda \mathbf{w} = (k_1^2 + k_2^2) D \mathbf{w} + (k_1 v_1 + k_2 v_2) \mathbf{w} + \gamma A \mathbf{w} \iff B \mathbf{w} = 0,$$

com

$$B = \begin{bmatrix} \lambda - (k_1^2 + k_2^2) - (k_1 v_1 + k_2 v_2) - \gamma f_u & -\gamma f_v \\ -\gamma g_u & \lambda - d(k_1^2 + k_2^2) - (k_1 v_1 + k_2 v_2) - \gamma g_v \end{bmatrix}.$$

Para que haja soluções não triviais o determinante de  $B$  tem de ser nulo. Esta relação permite-nos explicitar  $\lambda$  em função de  $k$ .

Pretendemos estabelecer condições nos parâmetros que nos conduzam a uma solução de equilíbrio limitada, mas não constante. Para isso, consideramos a definição de instabilidade de Turing para sistemas de reação-difusão, isto é,  $(u^*, v^*)$  tem de ser estável na ausência de efeitos espaciais e instável na sua presença. Como já vimos no capítulo 2, as condições de estabilidade são dadas por:  $\det A > 0$  e  $\text{tr} A < 0$ . Escrevemos de seguida a expressão de  $\det B$ ,

$$\det B = (\lambda - \bar{k} - \gamma f_u)(\lambda - \bar{k}_d - \gamma g_v) - \gamma^2 f_v g_u, \quad (4.5)$$

em que  $\bar{k} = k_1^2 + k_2^2 + v_1 k_1 + v_2 k_2 = \bar{k}_R + i \bar{k}_I$  e  $\bar{k}_d = d k_1^2 + d k_2^2 + v_1 k_1 + v_2 k_2 = \bar{k}_{dR} + i \bar{k}_{dI}$ , em que  $\bar{k}_R$ ,  $\bar{k}_I$ ,  $\bar{k}_{dR}$  e  $\bar{k}_{dI}$  são as partes reais e imaginárias de  $\bar{k}$  e  $\bar{k}_d$ , respetivamente. É fácil verificar que  $\bar{k}_{dI} = 0$  e que

$$\begin{aligned} \bar{k}_R &= \frac{1}{2d} \left( \frac{1}{2d} - 1 \right) (v_1^2 + v_2^2) - \pi^2 \left( \frac{n^2}{p^2} + \frac{m^2}{q^2} \right) \\ \bar{k}_I &= \left( 1 - \frac{1}{d} \right) \left( v_1 \frac{n\pi}{p} + v_2 \frac{m\pi}{q} \right), \\ \bar{k}_d &= -\frac{1}{4d} (v_1^2 + v_2^2) - \pi^2 d \left( \frac{m^2}{p^2} + \frac{n^2}{q^2} \right) \end{aligned}$$

para  $n, m \in \mathbb{Z}$ . Começemos por considerar o caso em que  $d = 1$ , pois por um lado é pertinente de um ponto de vista biológico (ver capítulo 3), por outro lado simplifica o problema, já que  $\bar{k}_I = 0$  e  $\bar{k}_d = \bar{k} < 0$ , isto é, a equação (4.5) tem coeficientes reais, tal como no caso sem convecção. Tem-se

$$\begin{aligned} \det B = 0 &\iff (\lambda - \bar{k} - \gamma f_u)(\lambda - \bar{k} - \gamma g_v) - \gamma^2 f_v g_u = 0 \iff \\ \lambda &= \frac{2\bar{k} + \gamma \text{tr} A \pm \sqrt{(2\bar{k} + \gamma \text{tr} A)^2 - 4h(\bar{k})}}{2}, \end{aligned}$$

com  $h(\bar{k}) = \bar{k}^2 - \gamma \bar{k} \text{tr} A + \gamma^2 \det A$ . Para algum  $\Re(\lambda)$  ser positivo tem que  $h < 0$  para algum  $\bar{k}$ , o que nunca acontece. Concluimos que para  $d = 1$  a solução homogénea de equilíbrio é sempre estável, tal como no caso sem convecção tratado no capítulo 2.

Dada a morosidade do desenvolvimento do caso  $d \neq 1$ , não o faremos neste trabalho. Faremos, no entanto, algumas observações. A partir da expressão (4.3) espera-se que existam soluções periódicas, pelo facto de existirem valores de  $\lambda$  tais que  $\Re(\lambda) > 0$  e  $\Im(\lambda) \neq 0$ . Esta situação não acontecia no caso do modelo de Turing (ver secção 2.3.3).



Observando ( 4.5), ( 4.3) e as expressões de  $\bar{k}_R$ ,  $\bar{k}_I$  e  $\bar{k}_d$  e considerando, ainda, o caso  $|\mathbf{v}| < 1$ , em que  $|\cdot|$  representa a norma euclidiana, prevê-se que os resultados numéricos sejam parecidos ao caso do modelo de Turing. Deste modo, será razoável aproximar o modelo ( 4.1) por um mais simples que não inclui convecção. Por outro lado, considerando o caso  $|\mathbf{v}| > 1$ , observamos de ( 4.3) que a exponencial já causa assimetria espacial e  $\bar{k}_I$  é maior, o que implica um aumento em  $\Im(\lambda)$  e, consequentemente, uma diminuição do período temporal da solução, dado por  $\omega = \frac{2\pi}{\Im(\lambda)}$ . Neste caso não poderemos ignorar a convecção. Mas poderemos distinguir dois casos: se o período temporal for pequeno, então a solução oscilará com elevada frequência e nunca estabiliza. Se o período for suficientemente grande, é espectável que a solução consiga atingir um estado de equilíbrio estacionário, antes de se completar um ciclo. No limite, quando  $\Im(\lambda) = 0$ , estaremos no caso sem convecção em que o período tende para infinito.

Estas observações estão de acordo com o indicador (número de Péclet) normalmente usado para distinguir o processo de transporte dominante. Veremos de seguida algumas ilustrações destas conclusões em função da variação do vetor  $\mathbf{v}$ .

## 4.2. Simulações numéricas

Nesta secção, partimos de um exemplo relativo ao modelo de Turing e observamos a influência da introdução do fluxo na formação de padrões. Por razões de simplicidade abordaremos apenas o caso em que  $v_1 = v_2$ . Consideremos os seguintes parâmetros usados no capítulo 2, nomeadamente,  $\gamma = 120$ ,  $a = 0.05$ ,  $b = 1$ ,  $d = 20$  e as condições iniciais  $u_0(x, y) = a + b + 10^{-2}\cos(\pi x)\cos(2y)$  e  $v_0(x, y) = b/(a + b)^2 + 10^{-2}\cos(\pi x)\cos(2y)$ , para  $(x, y) \in (0, 1) \times (0, \pi/2)$ . Considerando, adicionalmente,  $v_1 = v_2 = 0.2$ , obtemos as soluções representadas na figura 4.2. Tal como a previsão linear indica, a solução é aproximadamente espacialmente periódica. Podemos também constatar que este padrão é semelhante ao encontrado pelo modelo de Turing, representado na figura 4.1. Neste caso, seria, portanto, razoável aproximar este modelo por um de reação-difusão, o que confirma as especulações da secção anterior e a validade do número de Péclet nesta situação.

Consideremos agora um número de Péclet um pouco maior, nomeadamente,  $v_1 = v_2 = 2$ . Nos padrões obtidos (ver figura 4.3) pode observar-se uma ligeira falta de periodicidade espacial, tal como previsto anteriormente. Aparentemente, a solução é estacionária, mas pode ser possível que ainda não tenha convergido e que seja

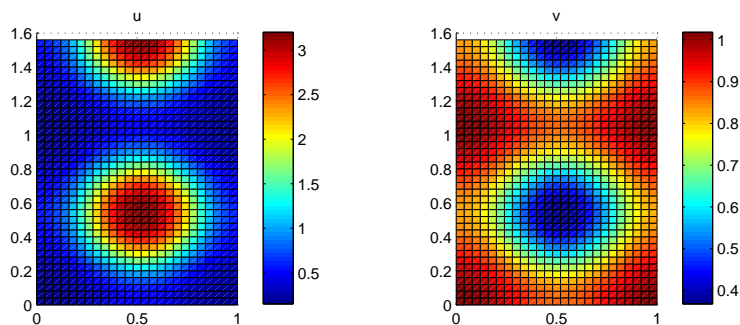


Figura 4.1: Representação das soluções estacionárias  $u$  e  $v$  do sistema sem convecção calculadas numericamente no *Matlab*, usando o método das diferenças finitas IMEX. Os parâmetros usados foram  $\gamma = 120$ ,  $a = 0.05$ ,  $b = 1$ ,  $d = 20$ . O passo espacial é 0.04, o passo temporal é  $10^{-3}$  e a tolerância  $\epsilon = 10^{-10}$ .

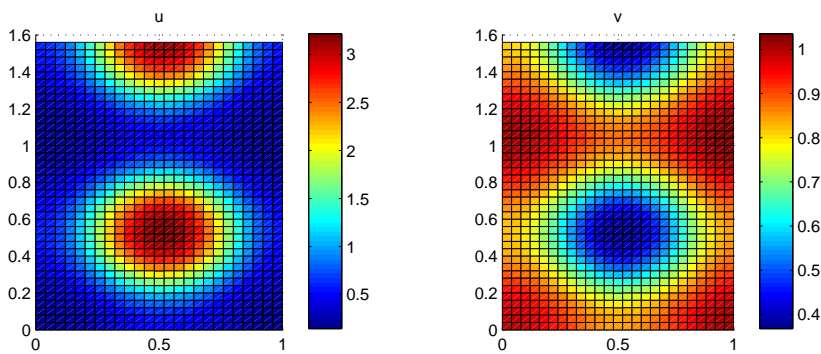


Figura 4.2: Representação das soluções estacionárias  $u$  e  $v$  do sistema com convecção calculadas numericamente no *Matlab*, usando o método das diferenças finitas IMEX. Os parâmetros usados foram  $\gamma = 120$ ,  $a = 0.05$ ,  $b = 1$ ,  $d = 20$  e  $v_1 = v_2 = 0.2$ . O passo espacial é 0.04, o passo temporal é  $10^{-3}$  e a tolerância  $\epsilon = 10^{-10}$ .

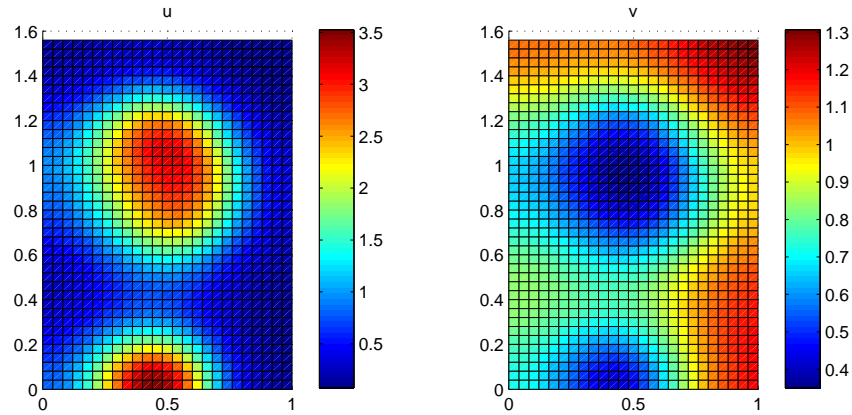


Figura 4.3: Representação das soluções estacionárias  $u$  e  $v$  do sistema com convecção calculadas numericamente no *Matlab*, usando o método das diferenças finitas IMEX. Os parâmetros usados foram  $\gamma = 120$ ,  $a = 0.05$ ,  $b = 1$ ,  $d = 20$  e  $v_1 = v_2 = 2$ . O passo espacial é 0.04, o passo temporal é  $10^{-3}$  e a tolerância  $\epsilon = 10^{-10}$ .

periódica. Para esclarecer esta situação ter-se-ia de desenvolver uma análise do seu comportamento qualitativo, usando, por exemplo, a teoria da bifurcação, que não será explorada neste trabalho.

Por fim, na figura 4.4 parece observar-se uma solução periódica no tempo. Esta solução corresponde a um número de Péclet elevado, o que implica que o seu período,  $\omega = \frac{2\pi}{\Im(\lambda)}$ , será menor relativamente aos casos anteriores. Ao contrário do caso da figura 4.3, é possível que a solução representada na figura 4.4 não tenha tido tempo de convergir para um padrão estável antes dos efeitos oscilatórios se fazerem sentir, permanecendo, por isso, oscilatória.

### 4.3. Considerações finais

Neste capítulo, foi abordado sucintamente um modelo que descreve fenómenos biológicos que envolvem outro mecanismo de transporte para além da difusão, nomeadamente, a convecção. Como foi possível constatar na secção 4.1, a análise de um modelo de reação-difusão-convecção torna-se substancialmente mais difícil comparativamente ao modelo sem convecção.

A abordagem feita compreende inicialmente uma análise linear e a obtenção da solução do sistema linearizado. A partir da observação desta expressão, foi possível prever o comportamento qualitativo de algumas soluções em função de  $\mathbf{v}$ . E, ainda, para o caso em que  $d = 1$  provou-se a não existência de soluções heterogêneas ou

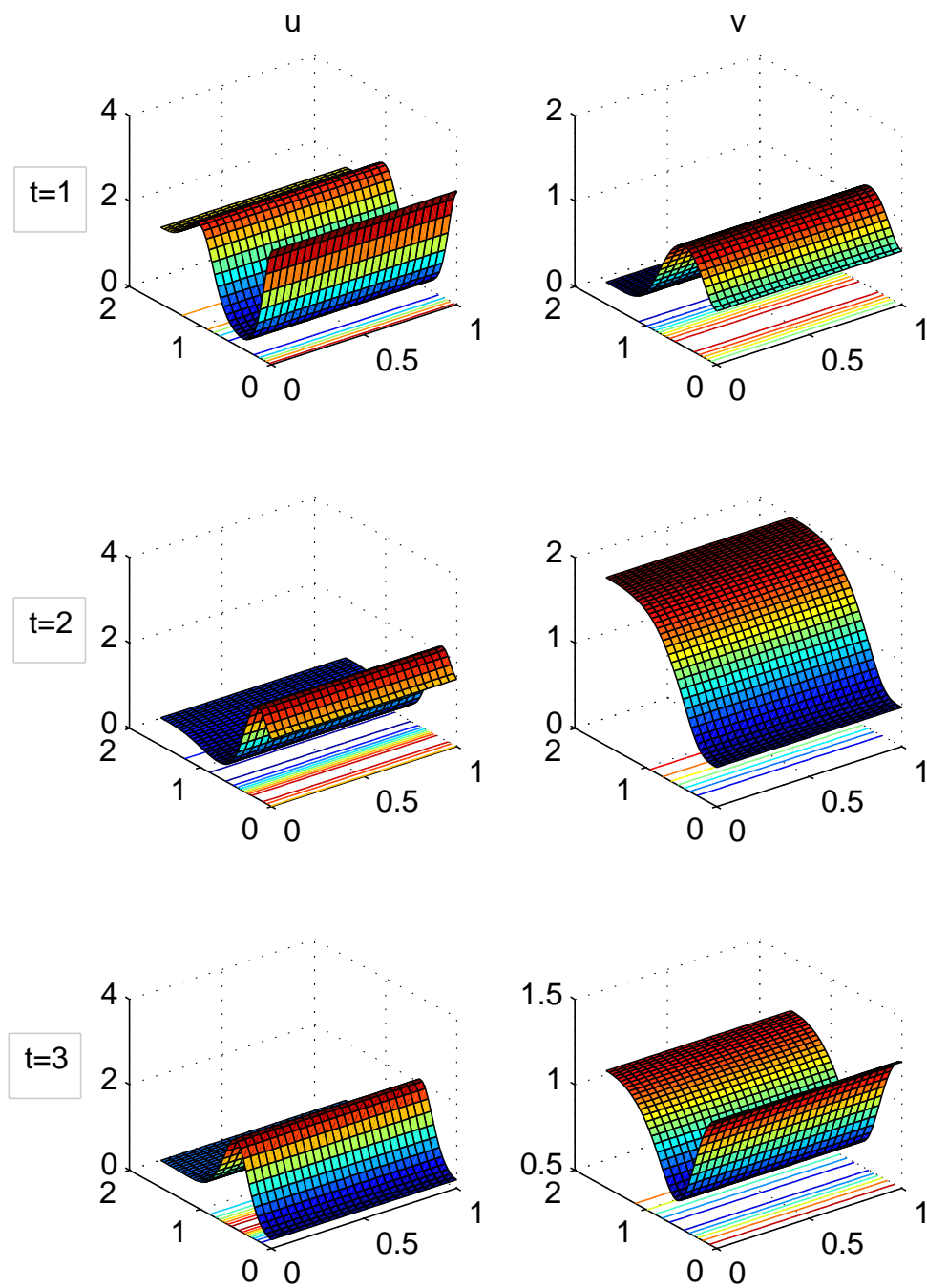


Figura 4.4: Representação das soluções  $u$  e  $v$  do sistema com convecção calculadas numericamente em vários instantes no *Matlab*, usando o método das diferenças finitas IMEX. Os parâmetros usados foram  $\gamma = 120$ ,  $a = 0.05$ ,  $b = 1$ ,  $d = 20$  e  $v_1 = v_2 = 20$ . O passo espacial é 0.04 e o passo temporal é  $10^{-3}$ . A solução não convergiu, por isso poderá ser uma solução periódica.

periódicas (no tempo) linearmente estáveis.

Para números de Péclet pequenos, isto é muito menores do que 1, o problema é dominado pela difusão e a análise linear fornece resultados análogos aos estabelecidos no Capítulo 2, sendo portanto os padrões obtidos muito semelhantes. No caso de números de Péclet grandes, no sentido de assumirem valores muito maiores do que 1, o problema é dominado pela convecção, que representa portanto o mecanismo que de facto transmite a informação a todo o domínio. Os padrões observados revelam, para números de Péclet ligeiramente superiores a 1, uma certa perda de simetria espacial, enquanto que, para números de Péclet mais elevados, próximos de 20, parece observar-se uma alteração da natureza da solução, apresentando aparentemente periodicidade temporal.

Para confirmar estas conclusões seria necessário recorrer a análises mais gerais do sistema que permitissem provar a existência de solução e que dessem informação sobre o seu comportamento qualitativo. Na análise de sistemas de derivadas parciais é importante e necessário recorrer a várias técnicas diferentes de modo a validar as conclusões obtidas.



# Capítulo 5

## Conclusão

Desde a proposta controversa e genial de Turing em 1952 de um possível mecanismo para a morfogénese que se tem vindo a desenvolver um grande conjunto de novas ideias e teorias científicas. A sua proposta motivou e continua a motivar o surgimento e desenvolvimento de um vasto conjunto de áreas e problemas. Desde então, têm sido propostos diversos modelos para a morfogénese. Naturalmente, neste trabalho foi abordada uma perspetiva teórica do problema, mas como se pode constatar, dada a sua complexidade, existem várias abordagens matemáticas que se podiam ter seguido. Com efeito, este problema continua atualmente a ser explorado tanto a nível da modelação, como a nível da análise não linear, linear e numérica com vista à aproximação de soluções; ou ainda de um ponto de vista teórico com vista a provar a existência, positividade e limitação de soluções. O entusiasmo por estas questões matemáticas tem sido também reavivado pelos resultados experimentais que se têm obtido e que vêm confirmar ou não as previsões teóricas, mas também pelo aparecimento de novos problemas matemáticos motivados por fenómenos biológicos. No entanto, não podemos esquecer que: "Todos os modelos matemáticos estão errados, mas alguns são úteis."(George E. P. Box). De facto, um modelo matemático é uma aproximação da realidade, logo tem erros. Sendo a realidade tão complexa, os modelos matemáticos conseguem apenas representar uma sua versão simplificada que é normalmente adaptada às perguntas a que se pretende dar resposta. A sua utilidade refere-se às ideias e sugestões que pode trazer às outras ciências. A proposta teórica de Turing contribuiu para a procura e descoberta de muitos fenómenos biológicos e químicos que provavelmente de outro modo não teriam ainda sido encontrados. Vivendo na fronteira entre duas áreas pode-se realmente tirar proveito das duas.

No âmbito dos temas abordados nesta tese, o trabalho futuro passaria por explorar a questão de saber quantas soluções heterogéneas estacionárias possui um sistema de reação-difusão e que tipo de condições iniciais conduz a cada uma delas. Relativamente ao trabalho iniciado no capítulo 4, os próximos passos passariam por fazer um

estudo das bifurcações relativo ao sistema com convecção, para analisar o comportamento qualitativo das soluções. Outra questão que deverá ser explorada prende-se com a influência do método numérico na formação de um padrão, em particular de modo a estabelecer quando é que uma solução obtida já é uma aproximação precisa da solução estacionária.



## Apêndice A

# Dedução do tipo de solução para o sistema com convecção linearizado

Consideremos o sistema de reação-difusão-convecção linear e adimensionalizado,

$$\begin{cases} \partial_t u = \Delta u + \mathbf{v} \cdot \nabla u + a_{11}u + a_{12}v & \in \Omega \times (0, \infty) \\ \partial_t v = d \Delta v + \mathbf{v} \cdot \nabla v + a_{21}u + a_{22}v & \in \Omega \times (0, \infty) \\ (\nabla u + \mathbf{v}u) \cdot \mathbf{n} = 0 & \in \partial\Omega \times (0, \infty) \\ (d \nabla v + \mathbf{v}v) \cdot \mathbf{n} = 0 & \in \partial\Omega \times (0, \infty) \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

com  $\Omega = (0, p) \times (0, q) \in \mathbb{R}^2$ ,  $\mathbf{v} = (v_1, v_2)$  e  $d$  constantes não negativas e  $a_{ij}$ ,  $i, j = 1, 2$  constantes quaisquer. Como o sistema é linear, a solução será do tipo

$$u(x, y, t) = X(x)Y(y)T(t),$$

$$v(x, y, t) = W(x)Z(y)T(t),$$

com  $(x, y) \in \Omega$  e  $t > 0$ . Substituindo em ( A.1) e dividindo a primeira equação por  $XYT$  e a segunda por  $WZT$  vem,

$$\begin{cases} \frac{T'}{T} = \frac{X''}{X} + \frac{Y''}{Y} + v_1 \frac{X'}{X} + v_2 \frac{Y'}{Y} + a_{11} + a_{12} \frac{WZ}{XY} = \lambda & \in \Omega \times (0, \infty) \\ \frac{T'}{T} = d \frac{W''}{W} + d \frac{Z''}{Z} + v_1 \frac{W'}{W} + v_2 \frac{Z'}{Z} + a_{21} \frac{XY}{WZ} + a_{22} = \lambda & \in \Omega \times (0, \infty) \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

Cada membro de cada equação tem de ser igual a uma constante  $\lambda$ , já que dependem de variáveis diferentes. Temos, por isso,  $T' = \lambda T$  cuja solução é uma exponencial. Procuramos soluções tais que  $X$ ,  $Y$ ,  $W$  e  $Z$  satisfazem, para  $s = p$  ou  $s = q$ , o problema do valor próprio seguinte,

$$X'' = k^2 X \text{ em } (0, s), X'(0) = X'(s) = 0, \quad (\text{A.3})$$

com os valores próprios  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  e  $k_4$ , respetivamente, que iremos determinar em função das condições de fronteira. Usando este pressuposto, simplificamos o sistema anterior anterior e obtemos

$$\begin{cases} T = ce^{\lambda t} \\ k_1^2 + k_2^2 + k_1 v_1 + k_2 v_2 + a_{11} + a_{12} \frac{WZ}{XY} = \lambda & \in \Omega \times (0, \infty) \\ dk_3^2 + dk_4^2 + k_3 v_1 + k_4 v_2 + a_{21} \frac{XY}{WZ} + a_{22} = \lambda & \in \Omega \times (0, \infty), \end{cases} \quad (\text{A.4})$$

## Apêndice A Dedução do tipo de solução para o sistema com convecção linearizado

para alguma constante  $c$ . A partir da primeira equação, por exemplo, é fácil isolar  $W/X$  num membro e  $Z/Y$  no outro, tendo por isso de ser funções constantes pelo mesmo argumento do parágrafo anterior, o que implica que  $W = \alpha_1 X$  e  $Z = \alpha_2 Y$ , para determinadas constantes  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ . Como as soluções do problema do valor próprio associadas a diferentes valores próprios são linearmente independentes e unicamente determinadas pelo correspondente valor próprio, então  $k_1 = k_3$  e  $k_2 = k_4$ . Finalmente, a solução será da forma

$$u(x, y, t) = e^{k_1 x + k_2 y} e^{\lambda t}$$

$$v(x, y, t) = e^{k_1 x + k_2 y} e^{\lambda t}.$$

Para determinar as constantes, usaremos o facto de que a solução tem de satisfazer o sistema (A.1). Começemos por concluir a partir de (A.2) que

$$\begin{cases} \frac{X''}{X} + v_1 \frac{X'}{X} + \beta_1 = 0 \\ \frac{Y''}{Y} + v_2 \frac{Y'}{Y} + \beta_2 = 0 \\ d \frac{W''}{W} + v_1 \frac{W'}{W} + \beta_3 = 0 \\ d \frac{Z''}{Z} + v_2 \frac{Z'}{Z} + \beta_4 = 0, \end{cases} \quad (\text{A.5})$$

para certas constantes  $\beta_i$ ,  $i = 1, \dots, 4$ . Usando (A.3) e resolvendo as últimas duas equações do sistema<sup>1</sup> em ordem a  $k_1$  e  $k_2$  obtemos

$$k_1^\pm = \frac{-v_1 \pm \sqrt{v_1^2 - 4d\beta_3}}{2d}$$

$$k_2^\pm = \frac{-v_2 \pm \sqrt{v_2^2 - 4d\beta_4}}{2d}.$$

A solução tem ainda de verificar as condições de fronteira. Por razões de simplicidade, consideramos apenas uma dimensão espacial, isto é, a solução  $u$  será da forma,

$$u(x, t) = c_1 e^{k_1^- x} e^{\lambda t} + c_2 e^{k_1^+ x} e^{\lambda t}, \quad x \in (0, p), \quad t > 0.$$

Se  $k_1^+$  e  $k_1^-$  forem reais e distintos, então, as condições de fronteira implicam  $c_1 = c_2 = 0$ , de facto,

$$\begin{aligned} u_x(p, t) + v_1 u(p, t) &= 0 \\ \iff c_1 e^{\lambda t + k_1^+ p} (k_1^+ + v_1) + c_2 e^{\lambda t + k_1^- p} (k_1^- + v_1) &= 0 \\ \iff c_1 = c_2 = 0. \end{aligned}$$

---

<sup>1</sup>Se usarmos as primeiras duas equações em vez das últimas duas,  $k_1$  e  $k_2$  serão diferentes, mas para condições iniciais  $u_0, v_0$  dadas a solução final será a mesma, já que resulta de uma combinação linear de funções próprias que formam uma base do espaço de funções.

A última passagem é justificada pelo facto de  $e^{k_1^+ p}$  e  $e^{k_1^- p}$  serem funções linearmente independentes. Se  $k_1^+ = k_1^-$  então as conclusões são idênticas. Finalmente, se  $k_1^+$  e  $k_1^-$  forem complexos, isto é,  $k_1^\pm = -v_1/(2d) \pm i\alpha/(2d)$ , para algum  $\alpha \neq 0$  real, então

$$u_x + v_1 u = 0 \text{ em } x = 0, p, \text{ e } t > 0$$

$$\Leftrightarrow \begin{cases} c_1(k_1^+ + v_1) + c_2(k_1^- + v_1) = 0 \\ c_1 e^{\lambda t + k_1^+ p}(k_1^+ + v_1) + c_2 e^{\lambda t + k_1^- p}(k_1^- + v_1) = 0 \end{cases}$$

$$\Leftrightarrow \begin{cases} c_1 = -c_2 \frac{v_1 - i\alpha}{v_1 + i\alpha} \\ e^{k_1^+ p} + e^{k_1^- p} = 0 \end{cases}$$

Finalmente, da última equação vem

$$e^{i\alpha p/(2d)} + e^{-i\alpha p/(2d)} = 0 \Leftrightarrow \text{sen}(\alpha/(2d)) = 0 \Leftrightarrow \alpha/(2d) = \frac{n\pi}{p},$$

para  $n \in \mathbb{Z}$ . A solução não trivial será então da forma

$$u(x, t) \propto e^{\lambda t - v_1/(2d)x} \left( \cos\left(c_1 \frac{n\pi}{p} x\right) + i c_2 \text{sen}\left(\frac{n\pi}{p} x\right) \right).$$

Mais uma vez, para que  $u$  verifique as condições de fronteira,  $c_2$  tem de ser nulo. As funções próprias são dadas por  $X_n = e^{-v_1/(2d)x} \cos\left(\frac{n\pi}{p} x\right)$  e os correspondentes valores próprios  $k_n = -\frac{v_1}{2d} + \cos\left(\frac{n\pi}{p}\right)$ , para  $n \in \mathbb{Z}$ .

Finalmente, considerando o domínio espacial  $\Omega$  definido no início deste apêndice e efetuando a um raciocínio idêntico, chegamos à solução geral do sistema linear (A.1) que é dada por

$$(u, v)(x, y, t) = \sum_{m, n \in \mathbb{Z}} C_{m, n} e^{\lambda_{m, n} t} e^{-v_1/(2d)x - v_2/(2d)y} \cos\left(\frac{n\pi}{p} x\right) \cos\left(\frac{m\pi}{q} y\right),$$

em que os coeficientes  $C_{m, n} \in \mathbb{R}^2$  são calculados em função da expansão em série de Fourier das condições iniciais.



## Apêndice B

### Códigos em *Matlab*

#### B.1. Implementação do método das diferenças finitas IMEX para o sistema de reação-difusão com a reação de Schnakenberg

```
1  deltax=0.04;
2  deltat=10(-3);
3  p1=10(-12); %precisão
4  n1=fix(1/deltax);
5  n2=fix(pi/2/deltax);
6  x1=0:deltax:0.04*n1;% discretização do espaço
7  x2=0:deltax:0.04*n2;
8  [xx1,xx2] = meshgrid(x1,x2);%malha espacial
9  gama=120;%parâmetros
10 a=0.05;
11 b=1;
12 d=10; %d=D_v/D_u
13 u0 = (a + b) + 10(-1)*rand(n1+1,n2+1);%condições iniciais
14 v0 = b/(a+b)2+10(-1)*rand(n1+1,n2+1);
15 B=[-4, 2, zeros(1, n1-1); speye(n1-1,1), gallery('tridiag',
    n1-1,1,-4,1), [zeros(n1-2,1);1]; zeros(1,n1-1), 2, -4];
16 A=B;
17 I=[];
18 for i=1:n2
19     A=blkdiag(A,B);
20     I=blkdiag(I, speye(n1+1));
21 end
22 Ia=blkdiag(eye(n1+1),2*eye(n1+1),I);
23 Ib=blkdiag(I, 2*eye(n1+1),eye(n1+1));
```

```

24 Ia=Ia((n1+2):((n1+1)*(n2+1)+(n1+1)),1:(n1+1)*(n2+1));
25 Ib=Ib(1:(n1+1)*(n2+1),(n1+2):((n1+1)*(n2+1)+(n1+1)));%matriz
    com identidades na diagonal inferior
26 A=A+Ia+Ib;% matriz referente ao laplaciano
27 erro=1;
28 u_0=reshape(u0,(n1+1)*(n2+1),1);
29 v_0=reshape(v0,(n1+1)*(n2+1),1);
30 while erro>p1
31     %cálculo de uma aproximação de u e v
32     u_1=(speye((n1+1)*(n2+1))-deltat/deltax^2*A)\(u_0+
        gama*deltat*(a-u_0+u_0.*u_0.*v_0));
33     v_1=(speye((n1+1)*(n2+1))-deltat/deltax^2*d*A)\(v_0+
        gama*deltat*(b-u_0.*u_0.*v_0));
34     erro=norm(u_1-u_0, inf);%condição de paragem
35     u_0=u_1;
36     v_0=v_1;
37 end

```

## B.2. Implementação do método das diferenças finitas IMEX para o sistema de três equações de reação-difusão com afinidade química

```

1 deltax=1;%passo espacial
2 deltat=0.01;%passo temporal
3 L=30;
4 p1=10^(-11); %precisão
5 n1=fix(L/deltax);
6 n2=fix(L/deltax);
7 x1=0:deltax:deltax*n1;%discretização do espaço
8 x2=0:deltax:deltax*n2;
9 [xx1,xx2] = meshgrid(x1,x2);%malha espacial
10 ka=9;%parâmetros
11 kd=0.03;
12 a=0.01;
13 b=0.05;

```

## B.2 Implementação do método das diferenças finitas IMEX para o sistema de três equações de reação-difusão com afinidade química

---

```

14 gama=1;
15 d=1;
16 u_0=(a+b)+10^(-2)*cos(pi*xx1'/30).*cos(pi*xx2'/30);%
    condições iniciais
17 v_0=b/(a+b)^2+10^(-2)*cos(pi*xx1'/30).*cos(pi*xx2'/30);
18 w_0=(ka*(a+b)/kd+10^(-2)*cos(pi*xx1'/30).*cos(pi*xx2'/30));
19 u0=u_0;
20 v0=v_0;
21 w0=w_0;
22 B=[-4, 2, zeros(1, n1-1); speye(n1-1,1), gallery('tridiag',
    n1-1,1,-4,1), [zeros(n1-2,1);1]; zeros(1,n1-1), 2, -4];
23 A=B;
24 I=[];
25 for i=1:n2
26     A=blkdiag(A,B);
27     I=blkdiag(I, speye(n1+1));
28 end
29 Ia=blkdiag(eye(n1+1),2*eye(n1+1),I);
30 Ib=blkdiag(I, 2*eye(n1+1),eye(n1+1));
31 Ia=Ia((n1+2):((n1+1)*(n2+1)+(n1+1)),1:(n1+1)*(n2+1));
32 Ib=Ib(1:(n1+1)*(n2+1),(n1+2):((n1+1)*(n2+1)+(n1+1)));%matriz
    com identidades na diagonal inferior
33 A=A+Ia+Ib;
34 erro=1;
35 u_0=reshape(u0,(n1+1)*(n2+1),1);
36 v_0=reshape(v0,(n1+1)*(n2+1),1);
37 w_0=reshape(w0,(n1+1)*(n2+1),1);
38 while erro>p1 && erro<10^40
39     %Cálculo de uma aproximação da solução u
40     u_1=(speye((n1+1)*(n2+1))-deltat/deltax^2*A)\(u_0+gama*
        deltat*(a-u_0+u_0.*u_0.*v_0+kd*w_0-ka*u_0));
41     v_1=(speye((n1+1)*(n2+1))-deltat/deltax^2*d*A)\(v_0+gama
        *deltat*(b-u_0.*u_0.*v_0));
42     w_1=w_0+deltat*(-kd*w_0+ka*u_0);

```

```

43     erro=norm(u_1-u_0, inf); %condição de paragem
44     u_0=u_1;
45     v_0=v_1;
46     w_0=w_1;
47 end

```

### B.3. Implementação do método das diferenças finitas IMEX para o sistema de reação-difusão-convecção com a reação de Schnakenberg

```

1  deltax=0.04;
2  deltat=10^(-3);
3  p1=10^(-11); %precisão
4  n1=fix(1/deltax);
5  n2=fix(pi/2/deltax);
6  x1=0:deltax:0.04*n1;
7  x2=0:deltax:0.04*n2;
8  [xx1,xx2] = meshgrid(x1,x2); %malha espacial
9  gama=120;%parâmetros
10 a=0.05; %a>0
11 b=1; %b>0
12 d=20; %d=D_v/D_u
13 c=0.2;%velocidade
14 u0=1.05+10^(-2)*cos(pi*xx1') .* cos(2*xx2');
15 v0=0.907+10^(-2)*cos(pi*xx1') .* cos(2*xx2');
16 A=[-4, 2, zeros(1, n1-1); speye(n1-1,1), gallery('tridiag',
    n1-1,1,-4,1), [zeros(n1-2,1);1]; zeros(1,n1-1), 2, -4];
17 AA=A;
18 B=[zeros(1,n1+1);-speye(n1-1,1), gallery('tridiag',n1
    -1,-1,0,1), [zeros(n1-2,1);1]; zeros(1,n1+1)];
19 BB=B;
20 I=[];
21 for i=1:n2
22     A=blkdiag(AA,A);
23     B=blkdiag(BB,B);

```



```

24     I=blkdiag(I, speye(n1+1));
25 end
26 Ia=blkdiag(eye(n1+1), 2*eye(n1+1), I); %diagonal superior
27 Ib=blkdiag(I, 2*eye(n1+1), eye(n1+1)); %diagonal inferior
28 Ia=Ia((n1+2):((n1+1)*(n2+1)+(n1+1)), 1:(n1+1)*(n2+1));
29 Ib=Ib(1:(n1+1)*(n2+1), (n1+2):((n1+1)*(n2+1)+(n1+1))); %matriz
    com identidades na diagonal inferior
30 A=A+Ia+Ib; %matriz referente ao laplaciano
31 Ia=blkdiag(eye(n1+1), zeros(n1+1), I); %diagonal superior
32 Ib=blkdiag(-I, zeros(n1+1), eye(n1+1)); %diagonal inferior
33 Ia=Ia((n1+2):((n1+1)*(n2+1)+(n1+1)), 1:(n1+1)*(n2+1));
34 Ib=Ib(1:(n1+1)*(n2+1), (n1+2):((n1+1)*(n2+1)+(n1+1))); %matriz
    com identidades na diagonal inferior
35 B=B+Ia+Ib; %matriz referente ao gradiente
36 I=speye((n1+1)*(n2+1));
37 u_0=reshape(u0, (n1+1)*(n2+1), 1);
38 v_0=reshape(v0, (n1+1)*(n2+1), 1);
39 erro=1;
40 while erro>p1 && erro<10^10 && j<90000
41     %cálculo de uma aproximação de u e v
42     u_1=(I-deltat/deltax^2*A)\((deltat/deltax/2*c*B+I)*
        u_0+gama*deltat*(a-u_0+u_0.*u_0.*v_0));
43     v_1=(I-deltat/deltax^2*d*A)\((deltat/deltax/2*c*B+I)
        *v_0+gama*deltat*(b-u_0.*u_0.*v_0));
44     erro=norm(u_1-u_0, inf); %condição de paragem
45     u_0=u_1;
46     v_0=v_1;
47 end

```



# Bibliografia

- [1] A. M. Turing. *The chemical basis of morphogenesis*. Phil. Trans. R. Soc. London, Series B, Biological Sciences, 237:37-72, 1952.
- [2] J. D. Murray. *Mathematical Biology II, Spatial Models and Biomedical Applications*. Springer-Verlag, Berlin, 3rd edition, 2003.
- [3] K. J. Painter P. K. Maini and H. N. P. Chaub. *Spatial pattern formation in chemical and biological systems*. J. Chem. Soc., Faraday Trans, 93(20):3601-3610, 1997.
- [4] P. K. Maini. *Using mathematical models to help to understand biological pattern formation*. Elsevier SAS, 2004.
- [5] R. Asai S. Kondo. *A reaction-diffusion wave on the skin of the marine angelfish Pomacanthus*. Nature 376:765-768, 1995.
- [6] S. W. Grill J. Howard and J. S. Bois. *Turing's next steps: the mechanochemical basis of morphogenesis*. Nature, Vol. 12, 2011.
- [7] L. Wolpert. *Positional information revisited*. Springer-Verlag, New York, 1999.
- [8] J. Smoller. *Shock Waves and Reaction-Diffusion Equations*. Springer Science and Business Media, LLC, New York, 2nd edition, 1983.
- [9] C. Chicone. *Ordinary Differential equations with applications*. Springer-Verlag, New York, 1999.
- [10] P. Grindrod. *Patterns and waves, The theory and applications of reaction-diffusion equations*. Oxford Applied Mathematics and Computing Science Series, London, 1991.
- [11] J. D. Murray. *Parameter space for Turing instability in reaction diffusion mechanisms: a comparison of models*. Journal of Theoretical Biology, 1982.

- [12] J. L. Aragón P. K. Maini R. A. Barrio, C. Varea. *A two-dimensional numerical study of spatial pattern formation in interacting Turing systems*. Bulletin of Mathematical Biology, Vol. 11:483-505, 1999.
- [13] J. D. Murray L. Ochoa. *A non-linear analysis for spatial structure in a reaction-diffusion model*. Bulletin of Mathematical Biology, Vol. 45:917-930, 1983.
- [14] B. Ermentrout. *Stripes or Spots? Nonlinear Effects in Bifurcation of Reaction-Diffusion Equations on the Square*. The Royal Society, Vol. 434, No. 1891, 1991.
- [15] K. Kristiansen. *Reactio-Diffusion Models in Mathematical Biology*. Master thesis, Thecnical University of Denmark, Kongens Lyngby, 2008.
- [16] T. Miura. *Modulation of activator diffusion by extracellular matrix in Turing system*. RIMS, 165-176, 2007.
- [17] I. R. Epstein I. Lengyel. *A chemical approach to designing Turing patterns in reaction-diffusion systems*. Proc. Nati. Acad. Sci. USA, 89:3977-3979, 1992.
- [18] J.M. Mantilla D.A. Garzón-Alvarado, C.H. Galeano. *Turing pattern formation for reaction-convection-diffusion systems in fixed domains submitted to toroidal velocity fields*. Applied Mathematical Modelling, Vol. 35, Issue 10:4913-4925, 2011.
- [19] J. W. Wilder D. A. Vasquez and B. F. Edwards. *Convective Turing Patterns*. Physical Review Letters, 71, No. 10, 1993.