

Reaktion-Diffusion, Chemotaxis und nichtlokale Mechanismen

Dennis Meisberger



29.01.2013

J. D. Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction
Kapitel 11.1-11.6

- 1 Einfache Zufallsbewegung und die Diffusionsgleichung
 - Allgemeines und Grundlagen
 - Die Ficksche Diffusion
 - Reaktion-Diffusions-Gleichungen
 - Modelle tierischer Ausbreitung
- 2 Chemotaxis
- 3 Nichtlokale Effekte und langreichweitige Diffusion
- 4 Zellpotentiale, Energieansatz zur Diffusion und Langstrecken-Effekte
- 5 Fazit

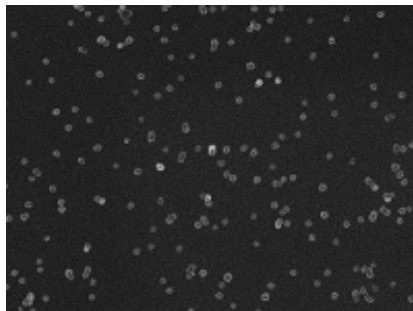


Abb.1: Rasterelektronenmikroskopaufnahme von Nano-Partikeln
(Quelle : Ruhr – Universität Bochum)

Einfache Zufallsbewegungen

- zufällige Bewegung von Teilchen auf mikroskopischer Ebene
- Verteilung der Teilchen aufgrund dieser zufälligen Bewegung
- mikroskopische unregelmäßige Bewegung führt zu makroskopischer regelmäßiger Bewegung (Diffusion)
- Herleitung des makroskopischen Verhaltens aus mikroskopischen Verhalten ist jedoch unmöglich, deshalb

⇒ kontinuierliche Modellgleichung (**Teilchendichte**)



Abb.2: Eindimensionale Bewegung eines Teilchens

Annahmen

- Δx = feste Schrittweite
- Δt = dafür benötigte Zeit
- Nach Zeit $N\Delta t$ ist Teilchen irgendwo zwischen $-N\Delta x$ und $N\Delta x$

Gesucht ist die Wahrscheinlichkeit

$$p(m, n),$$

mit der ein Teilchen einen Punkt nach m Schritten und n Zeitschritten erreicht

Einfache Zufallsbewegung und die Diffusionsgleichung

Um den Punkt $x = m\Delta x$ zu erreichen, bewege sich das Teilchen

- a Schritte nach rechts
- b Schritte nach links

Dann gilt:

$$m = a - b, \quad a + b = n \quad \Rightarrow \quad a = \frac{n + m}{2}, \quad b = n - a$$

Die Gesamtanzahl an möglichen n -Schritt-Wegen ist 2^n und damit ist die Wahrscheinlichkeit

$$p(m, n) = \frac{1}{2^n} \frac{n!}{a!(n-a)!}, \quad a = \frac{n + m}{2}$$

Mit der Stirling-Formel

$$n! = \Gamma(n+1) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^n dt$$

ergibt sich nach kurzer Rechnung gerade die Normalverteilung

$$p(m, n) \propto \left(\frac{2}{\pi n}\right)^{\frac{1}{2}} e^{\left(-\frac{m^2}{2n}\right)} \quad m, n \gg 1$$

Einfache Zufallsbewegung und die Diffusionsgleichung

Setze

$$u = \frac{p}{2\Delta x},$$

wobei $p = 2u\Delta x$ die Wahrscheinlichkeit ist, ein Teilchen im Intervall $(x, x + \Delta x)$ zu finden

Damit ergibt sich

$$\frac{p\left(\frac{x}{\Delta x}, \frac{t}{\Delta t}\right)}{2\Delta x} \propto \left\{ \frac{\Delta t}{2\pi t(\Delta x)^2} \right\}^{\frac{1}{2}} e^{\left\{ -\frac{x^2}{2t} \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} \right\}}$$

Mit dem letzten Schritt ergibt sich

$$u(x, t) = \lim_{\Delta x, \Delta t \rightarrow 0} \frac{p\left(\frac{x}{\Delta x}, \frac{t}{\Delta t}\right)}{2\Delta x} = \left\{ \frac{1}{4\pi Dt} \right\}^{\frac{1}{2}} e^{\left\{ -\frac{x^2}{4Dt} \right\}}$$

Einfache Zufallsbewegung und die Diffusionsgleichung

D ist dabei der Diffusionskoeffizient oder die Diffusivität

⇒ Maß für die Beweglichkeit der Teilchen

$$[D] = 1 \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$$

Stoff in Blut	Größenordnung von D
Hämoglobin	$10^{-7} \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$
Sauerstoff	$10^{-5} \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$

Die Konzentrationen an Teilchen in einem Medium können sich lokal ändern. Dies bedeutet, dass sich Teilchen von einem Ort an einen anderen begeben, sie müssen diffundieren.

1. Ficksches Gesetz

$$J \propto \frac{\partial c}{\partial x} \quad \Rightarrow \quad J = -D \frac{\partial c}{\partial x}$$

- $c(x, t)$: Konzentration des Stoffes
- D : Diffusivität
- J : Fluss

Einfache Zufallsbewegung und die Diffusionsgleichung

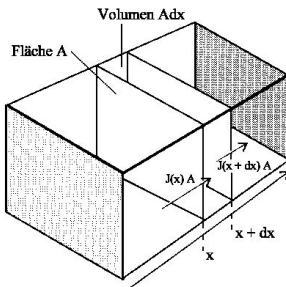


Abb.3: Der Nettofluss in ein Gebiet ist die Differenz des aus einem Gebiet großer Konzentration (links) eintretenden Flusses und des die Region kleiner Konzentration (rechts) austretenden Flusses (Quelle: TU Braunschweig)

Einfache Zufallsbewegung und die Diffusionsgleichung

Die Konzentrationsänderung ist dann

$$\frac{dc}{dt} = \frac{J(x) - J(x + dx)}{dx}$$

Da $J(x + dx) = J(x) + \left(\frac{\partial J}{\partial x}\right) dx$ erhält man

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\frac{\partial J}{\partial x}$$

- $\frac{\partial c}{\partial t}$: zeitliche Konzentrationsänderung
- $J(x) = \frac{N}{A \Delta t}$: Teilchenstrom-Zufluss
- $J(x + dx) = \frac{N'}{A \Delta t}$: Teilchenstrom-Abfluss

Mit dem 1. Fickschen Gesetz erhält man nun das

2. Ficksche Gesetz

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 J}{\partial x^2}$$

wobei D als konstant angenommen wurde.

Eine Lösung der DGL ergibt sich wie folgt:

(RB: $x = 0$ und $t = 0$: Menge Q an Partikeln vorhanden)

$$c(x, t) = \frac{Q}{2(\pi Dt)^{\frac{1}{2}}} e\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right)$$

Einfache Zufallsbewegung und die Diffusionsgleichung

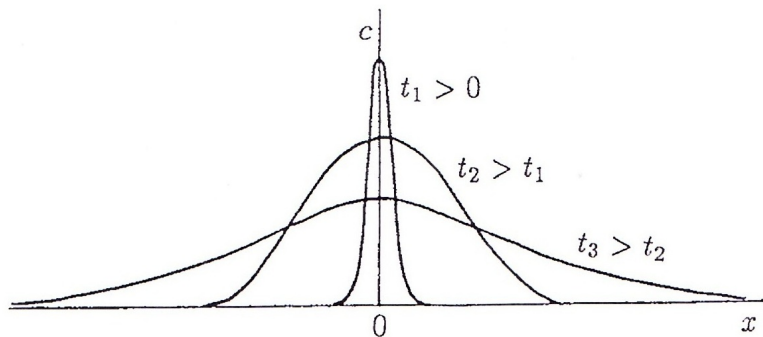


Abb.4: Konzentrationsprofile für die Diffusion von einer Quelle
(Quelle: J. D. Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction)

Betrachte nun drei Dimensionen

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V c(x, t) dv = - \int_S J \cdot ds + \int_V f \cdot dv$$

wobei

- J : Fluss des Materials
- f : eine von c , x und t abhängige Funktion (Quelle)

Annahme

- Volumen V beliebig
- Konzentration $c(x, t)$ kontinuierlich

$$\Rightarrow \frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot J = f(c, x, t)$$

Es gilt für klassische Diffusionsprozesse $J = -D\nabla c$

$$\Rightarrow \frac{\partial c}{\partial t} = f + \nabla \cdot (D\nabla c)$$

Zwei Beispiele:

- Verallgemeinerung: $\frac{\partial u}{\partial t} = f + \nabla \cdot (D\nabla u)$ wobei u Vektor und D Matrix
- Fisher-Gleichung: $\frac{\partial n}{\partial t} = rn \left(1 - \frac{n}{K}\right) + D\nabla^2 n$

D nun abhängig von der Populationsgröße

$$J = -D(n)\nabla n; \quad \frac{dD}{dn} > 0$$

$$D(n) = D_0 \left(\frac{n}{n_0} \right)^m; \quad m, D_0, n_0 > 0$$

$$\Rightarrow \frac{\partial n}{\partial t} = D_0 \frac{\partial}{\partial x} \left[\left(\frac{n}{n_0} \right)^m \frac{\partial n}{\partial x} \right]$$

Einfache Zufallsbewegung und die Diffusionsgleichung

DGL hat exakte analytische Lösung der Form

$$n(x, t) = \begin{cases} \frac{n_0}{\lambda(t)} \left[1 - \left(\frac{x}{r_0 \lambda(t)} \right)^2 \right]^{\frac{1}{m}} & ; \quad |x| \leq r_0 \lambda(t) \\ 0 & ; \quad |x| > r_0 \lambda(t), \end{cases}$$

wobei

$$\lambda(t) = \left(\frac{t}{t_0} \right)^{\frac{1}{2+m}} ; \quad r_0 = \frac{Q \Gamma \left(\frac{1}{m} + \frac{3}{2} \right)}{\left[\pi^{\frac{1}{2}} n_0 \Gamma \left(\frac{1}{m} + 1 \right) \right]} ; \quad t_0 = \frac{r_0^2 m}{2D_0(m+2)}$$

Einfache Zufallsbewegung und die Diffusionsgleichung

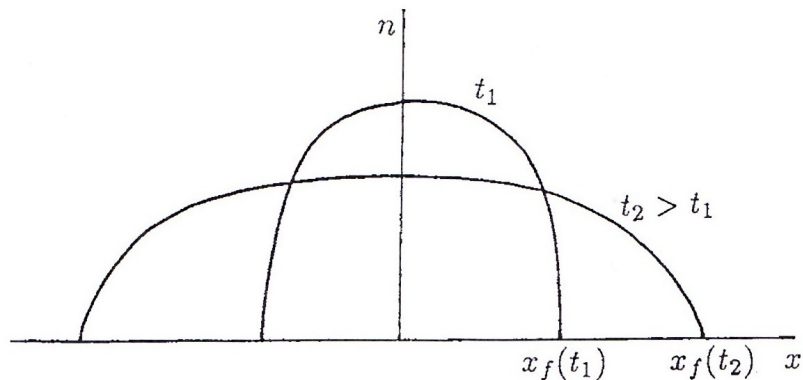


Abb.5: Schematische Lösung für vorherige Gleichung als Funktion von x zu verschiedenen Zeiten t
(Quelle: J. D. Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction)

Einfache Zufallsbewegung und die Diffusionsgleichung

Beispiel für ein Model geringer Insektenpopulation

$$J = U \cdot n - D(n) \frac{\partial n}{\partial x}; \quad \text{wobei } U : \text{Transportgeschwindigkeit}$$

$$\Rightarrow \frac{\partial n}{\partial t} = U_0 [n \cdot \text{sgn}(x)] + D_0 \frac{\partial}{\partial x} \left[\left(\frac{n}{n_0} \right)^m \frac{\partial n}{\partial x} \right]$$

- keine triviale Lösung möglich
- jedoch Idee des Lösungsverhaltens wie folgt

$$\lim_{t \rightarrow \infty} n(x, t) \rightarrow n(x) = \begin{cases} n_0 \left(1 - \frac{mU_0|x|}{D_0} \right)^{\frac{1}{m}} & ; \quad |x| \leq \frac{D_0}{mU_0} \\ 0 & ; \quad |x| > \frac{D_0}{mU_0} \end{cases}$$

Einfache Zufallsbewegung und die Diffusionsgleichung

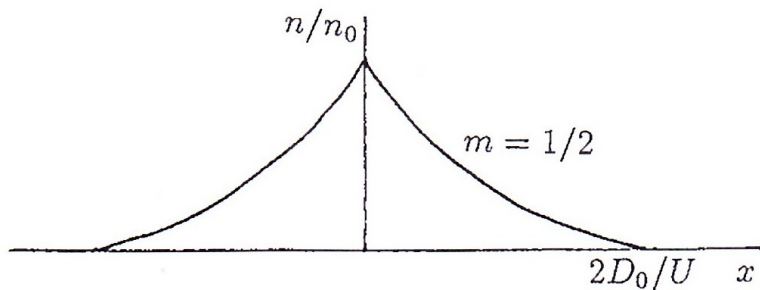


Abb.6: Schematische Form der stationären Verteilung für kleine Insektenpopulationen, die zur Anhäufung neigen
(Quelle: J. D. Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction)

- Beeinflussung der Fortbewegungsrichtung von Lebewesen oder Zellen durch Stoffkonzentrationsgradienten
- Übermittlung von Informationen über Geruchssinn
- Bewegung in Richtung höherer Konzentration: **positive Chemotaxis (Lockstoff)**
- Bewegung in entgegengesetzte Richtung: **negative Chemotaxis (Schreckstoff)**
- Im Folgenden ist $a(x, t)$ **Lockstoff** und $n(x, t)$ Anzahl an **Zellen** des Schleimpilzes **Dictyostelium discoideum**

Chemotaktischer Fluss ist gegeben durch

$$J = n\chi(a)\nabla a$$

wobei $\chi(a)$ eine von der Lockstoffkonzentration abhängige Funktion ist

Weiter gilt: $J = J_{\text{Diffusion}} + J_{\text{Chemotaxis}}$

$$\Rightarrow \frac{\partial n}{\partial t} = f(n) - \nabla \cdot n\chi(a)\nabla a + \nabla \cdot D\nabla n.$$

Lockstoff nun Chemikalie, die selbst produziert wird und diffundiert

$$\Rightarrow \frac{\partial a}{\partial t} = g(a, n) + \nabla \cdot D_a\nabla a,$$

wobei

- D_a Diffusivität des Lockstoffs
- $g(a, n)$ Quellterm

Einfaches Modell zur Beschreibung der Ausbreitung eines Schleimpilzes mit

- $f(n) = 0$: Rate der Amöbenproduktion vernachlässigbar
- $\chi(a) = \chi_0 = \text{const.}$
- $g(a, n) = hn - ka, h, k > 0$
- hn : spontane Lockstoffproduktion
- $-ka$: Zerfall/Rückgang der Lockstoff-Aktivität

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \chi_0 \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial a}{\partial x} \right)$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = hn - ka + D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2}$$

Nichtlokale Effekte und langreichweitige Diffusion

- bisher Konzentrationen/Dichten sehr klein
- durch Ficksche Diffusion makroskopisch gut erklärbar, ausreichend für Vielzahl von Prozessen
- Annahme bisher: **Diffusion ist lokal**

Betrachte

$$\nabla^2 n \propto \frac{\langle n(x, t) \rangle - n(x, t)}{R^2} \quad \text{für } R \rightarrow 0,$$

wobei $\langle n \rangle$ die mittlere Dichte in einem Gebiet mit Radius R um x ist:

$$n_{av} = \langle n(x, t) \rangle = \left[\frac{3}{4\pi R^3} \right] \int_V n(x + r, t) dr$$

Nichtlokale Effekte und langreichweitige Diffusion

Nach Taylorentwicklung von $n(x + r, t)$ um x und Integration erhält man

$$\begin{aligned}n_{av} &= \left(\frac{3}{4\pi R^3} \right) \left[n(x, t) \int_V dr + \nabla^2 n(x, t) \int_V \frac{r^2}{2} dr \right] \\ &= n(x, t) + \frac{3}{10} R^2 \nabla^2 n(x, t)\end{aligned}$$

Proportionalitätsfaktor: $\frac{10}{3}$

$$\Rightarrow \nabla^2 n = \frac{10}{3} \frac{\langle n(x, t) \rangle - n(x, t)}{R^2}$$

Nichtlokale Effekte und langreichweitige Diffusion

- **Jetzt:** Beschreibung nicht-lokaler und langreichweitiger Diffusion

Statt $J \propto \nabla n$ jetzt:

$$J = \int_{r \in N(x)} G [\nabla n(x+r, t)]$$

wobei

- $N(x)$: Umgebung von x
- G : funktionaler Zusammenhang des Gradienten

⇒ resultierender Fluss

$$J = -D_1 \nabla n + \nabla D_2 (\nabla^2 n)$$

$$D_1 > 0 \quad \text{und} \quad D_2 : \text{Konstanten}$$

Nichtlokale Effekte und langreichweitige Diffusion

Mit $\frac{\partial n}{\partial t} = -\nabla \cdot J$ ergibt sich:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\nabla \cdot J = \underbrace{\nabla \cdot D_1 \nabla n}_1 - \underbrace{\nabla \cdot \nabla (D_2 \nabla^2 n)}_2$$

- 1: Durchschnitt nächster Nachbarn
- 2: biharmonischer Term, Beitrag aus dem Durchschnitt der nächstgelegenen Durchschnittswerte, stabil für $D_2 > 0$

Lösung ergibt:

$$n(x, t) \propto e^{-(D_1 k^2 + D_2 k^4)t + ik \cdot x}$$

k : Wellenzahl

Für große k , $k^2 > \frac{D_1}{|D_2|}$ gilt:

$$n(x, t) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} 0 \quad \text{für} \quad D_2 > 0 \quad n(x, t) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} \infty \quad \text{für} \quad D_2 < 0$$

Nichtlokale Effekte und langreichweitige Diffusion

Andere wichtige Formulierung

$$\frac{\partial n}{\partial t} = f(n) + \int_{-\infty}^{\infty} \omega(x - x')n(x', t)dx',$$

wobei

- $\omega(x - x')$: Kernfunktion, beschreibt Wirkung von $n(x', t)$ auf $n(x, t) \rightarrow$ Gedächtnis
- $f(n)$: Quellterm
- Beispiel: neurale Zellen (n Feuerrate, $f(n)$ Impulsfrequenz)

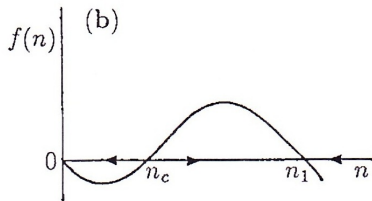
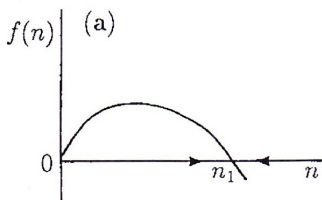


Abb.7: Quelle: J. D. Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction

Nichtlokale Effekte und langreichweitige Diffusion

Umformungen (Taylorentwicklung um x) ergeben:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = f(n) + \omega_0 n + \omega_2 \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + \omega_4 \frac{\partial^4 n}{\partial x^4} + \dots,$$

wobei ω_{2m} : Kernmomente

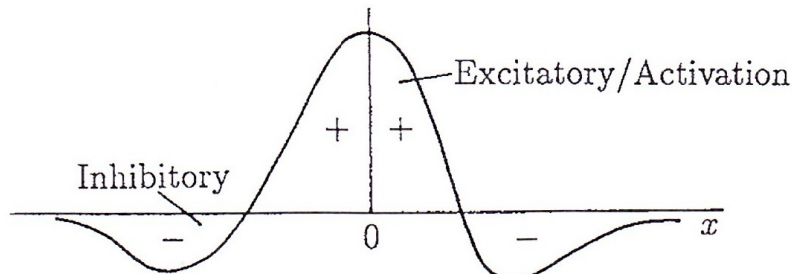


Abb.8: Quelle: J. D. Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction

Zellpotentiale, Energieansatz zur Diffusion und Langstrecken-Effekte

Beschreibung der langreichweitigen Diffusion über Energieansatz

$$E[n] = \int_V e(n) dx$$

mit

- $e(n)$: Energiedichte, innere Energie pro Volumen eines sich entwickelnden räumlichen Musters
- $\mu(n)$: Potential

$$\mu(n) = \frac{\delta E}{\delta n} = e'(n)$$

Weiterhin gilt wie bisher

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{J} = \nabla \cdot [D\nabla\mu(n)] = \nabla \cdot [De''(n)\nabla n]$$

Zellpotentiale, Energieansatz zur Diffusion und Langstrecken-Effekte

Bei simpler klassischer Diffusion mit konstanter Diffusion gilt:
 $e(n) = n^2/2$ und $\mu(n) = n$, somit

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \nabla^2 n$$

Nun Annahme:

- Zellen reagieren empfindlich auf Umwelt
- d.h. Energie zur Aufrechterhaltung der Heterogenität hängt von benachbarten Gradienten ab

$$E[n] = \int_V e(n) + k_1 \nabla^2 n + k_2 (\nabla n)^2 + \dots dx$$

$$\Rightarrow \frac{\partial n}{\partial t} = -D^* k \nabla^4 n + D^* a \nabla^2 n + D^* b \nabla^2 n^3$$

- Gute Beschreibung der meisten Prozesse durch **Ficksche Diffusion** (lokal)
- **Tierausbreitung** (Amöben o.ä.) durch Konzentrationsgefälle gut erklärbar und voraussagbar
- **Chemotaxis** findet Anwendung bei Infektionsbekämpfung
- Beschreibung **langreichweitiger Diffusion** durch 'Kernansatz' (Nachbarzellen)