



Institute of Physical Chemistry
Polish Academy of Sciences
Kasprzaka 44/52
01-224 Warsaw, Poland



A Doctoral Dissertation

DYNAMICS OF FAR-FROM-EQUILIBRIUM CHEMICAL
SYSTEMS: MICROSCOPIC AND MESOSCOPIC APPROACHES

Piotr Dziekan

Supervisor:

dr hab. Bogdan Nowakowski,
prof. nadzw. IChF PAN
Institute of Physical Chemistry PAS
Warsaw, Poland

Co-supervisor:

dr hab. Annie Lemarchand
Université Pierre et Marie Curie,
Paris, France

This dissertation was prepared within the International PhD in Chemistry Studies at the Institute of Physical Chemistry of the Polish Academy of Sciences in Warsaw. Programme co-financed by the European Regional Development Fund, Operational Program Innovative Economy 2007-2013.

The dissertation was prepared within the co-tutorial agreement between the Institute of Physical Chemistry of the Polish Academy of Sciences in Warsaw and the Université Pierre et Marie Curie in Paris.

Warsaw, June 2014



EUROPEAN UNION
EUROPEAN REGIONAL
DEVELOPMENT FUND



A-21-7
K-9-164

Biblioteka Instytutu Chemii Fizycznej PAN

F-B.465/14





B. 465/14

Abstract

Many nonlinear systems under non-equilibrium conditions are highly sensitive to internal fluctuations. In this dissertation, stochastic effects in some generic reaction-diffusion models are studied using two approaches of different precision. In the mesoscopic approach, evolution of the system is governed by the master equation, which can be solved numerically or used to set up kinetic Monte Carlo simulations. On the microscopic level, particle computer simulations are used. These two stochastic approaches are compared with deterministic, macroscopic reaction-diffusion equations.

My dissertation is submitted in the form of 6 publications, preceded by an introduction into the subject area of the dissertation and a brief discussion of each publication.

In the Introduction, key information about the different approaches is presented, together with basics of nonlinear systems and a presentation of numerical algorithms used.

First part of Chap. II is devoted to studies on reaction-induced perturbation of particle velocity distributions in models of bistability and wave front propagation. A master equation including this perturbation is presented and compared with microscopic simulations.

The second part of Chap. II deals with pattern formation in reaction-diffusion systems in the context of developmental biology. A method for simulating Turing patterns at the microscopic level using the direct simulation Monte Carlo algorithm is developed. Then, experiments consisting of perturbing segmentation of vertebrate embryo's body axis are explained using the Turing mechanism. Finally, a different possible mechanism of body

Abstract

axis segmentation, the “clock and wavefront” model, is formulated as a reaction-diffusion model.

Contents

Abstract	i
Acknowledgements	v
 A. Introduction to the subject area of the dissertation and a summary of publications that constitute it	
I Introduction	1
1 Different description levels of dynamics of chemical systems	3
1.1 Macroscopic approach	4
1.2 Mesoscopic approach - master equation	5
2 Nonlinear systems	9
2.1 Homogeneous systems	10
2.1.1 Multistability	14
2.1.2 Chemical oscillations	16
2.2 Reaction-diffusion systems	20
2.2.1 Wave fronts	20
2.2.2 Turing patterns	24
3 Aim of the Thesis	31
4 Selected numerical methods for simulating reaction-diffusion systems . .	33
4.1 Numerical solution of macroscopic equations	34

Contents

4.2	Mesoscopic simulations - the kinetic Monte Carlo method	35
4.3	Microscopic simulations	36
4.3.1	Direct simulation Monte Carlo method	37
4.3.2	Molecular dynamics	39
II	Summary of publications	42
5	Effect of perturbation of particle velocity distribution on system dynamics	43
5.1	Multistability	43
5.2	Wave front	44
6	Formation of one-dimensional spatial patterns	44
6.1	Simulating formation of Turing patterns with the DSMC method	45
6.2	Somitogenesis	46
6.2.1	A theoretical analysis of perturbation of somitogenesis .	47
6.2.2	Reaction-diffusion scheme for the “clock and wavefront” model	48
III	Conclusions	50
 B. Publications that constitute the dissertation (after the Polish version of part A.)		
IV	Contributions of Authors	
V	Texts of publications	

Acknowledgements

Most of all, I would like to express gratitude for my supervisors, Bogdan Nowakowski and Annie Lemarchand, for sharing their extensive knowledge, encouraging my research and for their understanding.

During my studies I spent an inspiring period of time at the Université Pierre et Marie Curie, mostly thanks to Annie Lemarchand, Charles Antoine and Laurence Signon, thank you.

I was equally well greeted at the Roskilde University, for which I am thankful to members of the Glass and Time group, especially Jesper Schmidt Hansen and Claire Lemarchand.

I am indebted to my colleagues from the Institute of Physical Chemistry, Agnieszka Magdziarz and Konrad Giżyński, who made working here a pleasure.

Finally, I would like to thank Ola for her constant support and never doubting my choices.

The Project was operated within the Foundation for Polish Science International PhD Projects Programme co-financed by the European Regional Development Fund, Operational Program Innovative Economy 2007-2013.

Additional financial support during my stays in France was provided by the “doctorat en cotutelle” programme of the French Government.

I. Introduction

Every closed physical system evolves towards the equilibrium state, in which all thermodynamic flows vanish and, consequently, the system is highly homogeneous [1]. Yet everywhere around us we observe stable spatial structures, and even evolution towards higher complexity, which seems to be in contrast to this principle. To understand this kind of self-organization of complex systems, we have to shift our attention from the vicinity of equilibrium to systems that are far away from it [2]. To be stable, such an out-of-equilibrium state has to be sustained by flows of matter or energy between the system and its surrounding [3,4]. Almost every interesting complex system seen in Nature, from living cells to the Earth as a whole, can function only thanks to such flows.

Removing a system from equilibrium results in appearance of some kind of order in it, which is related to the decrease of its entropy [5,6]. Qualitatively new behaviour and structures can appear only in nonlinear systems, that is systems in which thermodynamic flows are not linear functions of thermodynamic forces. Chemical reactions very often have this nonlinear property. This work deals with chemical systems, but the methods used can be easily applied to other dynamical systems, like population dynamics or disease spreading.

Real chemical systems are characterised by very high level of complexity, usually having many types of species and interactions between them. This causes two major problems in studying them. One of them is the difficulty in experimentally determining all necessary parameters, like reaction rate constants and diffusivities. The other prob-

I. Introduction

lem lies in understanding dynamics of such a complicated network of interactions. For these reasons simplified models are usually used. They capture crucial features of real systems and at the same time allow detailed analysis. This work is focused on reaction-diffusion models, i.e. models in which only chemical reactions and diffusion of particles are included. Every model used is based on a scheme of elementary reactions.

The basic method of description of reaction-diffusion systems is by deterministic macroscopic equations. Often these equations give an oversimplified view of the phenomenon, therefore in this work special attention is given to other, more realistic methods. On the mesoscopic level, dynamics is governed by the master equation, which is intrinsically stochastic (Sec. 1.2). The third method used are the microscopic computer simulations, described in detail in Sec. 4.

Subject of my research can be divided into two general categories. Section 5 deals with the influence of perturbation of particle velocity distributions on the dynamics of chemical systems. The second subject is formation of one-dimensional periodic patterns in the context of biology (cf. Sec. 6).

1. Different description levels of dynamics of chemical systems

This work deals with dynamics of chemical reaction-diffusion systems, i.e. temporal evolution of a mixture, in which chemical reactions and diffusive transport take place. An elementary reaction can be either caused by internal processes within a single molecule, when we speak of a first-order reaction, or a result of collision with another molecule, what we call a reaction of second order. An instantaneous collision of more than two molecules is extremely unlikely, therefore reactions of higher order are treated as series of successive binary collisions taking place in a short time interval [7]. Rigorously, state of a chemical mixture should be described by a discrete number of particles of each type. On the other hand, it is more convenient to work with species concentrations, i.e. number of particles per unit volume, which are continuous variables. Such approximation is valid in the case of dense systems and high molecular populations. In addition, when number of molecules is large, we can assume that species concentrations change in a deterministic fashion. Description based on these two assumptions, i.e. continuous variables and deterministic dynamics, will be called a macroscopic one.

The second, more accurate level used is the mesoscopic description. It is based on the master equation and takes into account the discreteness of molecular populations as well as the stochastic nature of chemical reactions. It is worth to note that there are stochastic equations for continuous variables, like the Fokker-Planck equation, but their derivation requires some additional assumptions about the properties of fluctuations and they may give wrong results in systems with complex dynamics [8–11]. Using the mesoscopic approach reveals new, qualitatively different behaviours of the system and is necessary when analysing small systems, like living cells, in which fluctuations play a significant role.

The description method that is closest to reality relies on tracking positions and momenta of every single molecule, what we call the microscopic level. Due to an extremely large number of variables, no analytic solutions are known on this level and the only tool available are numerical simulations. Algorithms of such simulations are described in Sec. 4.3.

1.1. Macroscopic approach

In the macroscopic approach, dynamics of a system containing N reactants is governed by a system of N differential equations in the form [12]:

$$\partial_t c_i(\mathbf{x}, t) = f_i(c_1, c_2, \dots, c_N) - \nabla \cdot \mathbf{j}_i, \quad (\text{I.1})$$

where $c_i(\mathbf{x}, t)$ is the concentration of the i -th reactant at position \mathbf{x} and at time t , \mathbf{j}_i is the diffusive flux and $f_i(c_1, c_2, \dots, c_N) = \sum_j a_{ij} g_j(c_1, c_2, \dots, c_N)$ is the total rate of change of concentration of species i due to chemical reactions [13, 14]. The coefficient a_{ij} is equal to the change in the number of type i particles caused by a single j -th reaction. In the case of elementary reactions, i.e. reactions that do not include any intermediate products, reaction rate g_j is given by the following equation [15, 16]:

$$g_j = k_j c_1^{s_{1j}} c_2^{s_{2j}} \dots c_N^{s_{Nj}}, \quad (\text{I.2})$$

where k_j is the reaction rate constant and s_{ij} the stoichiometric coefficient associated with i -th species in the scheme of j -th reaction. For example, in case of reaction $A + B \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} 2A$, we have $f_A = -f_B = k_1 c_A c_B - k_{-1} c_A^2$.

In general, diffusive flux of i -th species \mathbf{j}_i depends on spatial inhomogeneities in concentrations of all species of the mixture [17]. However, in many cases cross-diffusion is negligible and we can assume that diffusive flux of species is proportional only to

I. Introduction

the gradient of its concentration. This approximation is expressed by the Fick's law of diffusion $\mathbf{j}_i = -D_i \nabla c_i$, where D_i is the diffusion coefficient of species i . This linear dependence of the diffusive flux on the gradient of concentration is correct if Knudsen number, which is the ratio of the mean free path of molecules to a characteristic length of the inhomogeneities of concentrations, is less than 0.1 [18]. If the diffusion coefficient is constant, equation (I.1) takes the form:

$$\partial_t c_i(\mathbf{x}, t) = f_i(c_1, c_2, \dots, c_N) + D_i \Delta c_i. \quad (\text{I.3})$$

Except for some simple models, systems of equations of the type (I.3) have no analytic solutions. To obtain a result, numerical methods have to be employed, which will be discussed in Sec. 4.1.

1.2. Mesoscopic approach - master equation

Natural variables for a chemical system are species populations (number of particles of each type), which we denote $N_i(t)$. For now, let us focus on homogeneous systems. The state of a system is given by the vector \mathbf{N} , which consists of populations of all species. Since on this description level we want to include intrinsic fluctuations, we are interested in the temporal evolution of probability distribution of system states $P(\mathbf{N}, t)$. Reactions cause discrete changes of species populations and dynamics of a chemical system can be seen as a birth and death process. Assuming that probabilities of subsequent reactions are independent, i.e. reaction is a Markov process, an equation can be derived for the time derivative $d_t P(\mathbf{N}, t)$, which is called the master equation [5, 19, 20]:

$$d_t P(\mathbf{N}, t) = \sum_j w_j(\mathbf{N} - \mathbf{r}_j) P(\mathbf{N} - \mathbf{r}_j, t) - \sum_j w_j(\mathbf{N}) P(\mathbf{N}, t). \quad (\text{I.4})$$

I. Introduction

The vector \mathbf{r}_j represents the change of the vector of state due to a single j -th reaction. By $w_j(\mathbf{N})$ we denote the probability of transition per unit time from the state \mathbf{N} to the state $\mathbf{N} + \mathbf{r}_j$ caused by reaction j . The first sum in the master equation represents flux of probability towards the state \mathbf{N} , while the second sum is the total flux of probability from this to other states. These sums are taken over all the reactions.

Transition probabilities for elementary second-order reactions are proportional to the number of pairs of particles that can collide [5]. For example, in the model $A + B \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} 2A$, already used in Sec. 1.1, they are:

$$w_1(N_A, N_B) = k_1^m N_A N_B \quad (\text{I.5})$$

$$w_{-1}(N_A) = \frac{k_{-1}^m}{2} N_A (N_A - 1). \quad (\text{I.6})$$

The transition probabilities have similar form to the rate equations (I.2), but the constants k_1^m and k_{-1}^m are different from the macroscopic rate constants, because they appear in equations for populations instead of concentrations. In addition, there is a combinatorial factor $\frac{1}{2}$ in the expression for w_{-1} . We have $k_1^m = k_1/V$ and $k_{-1}^m = 2k_{-1}/V$, where V is the system volume. The master equation is more fundamental than the macroscopic reaction-diffusion equation, which can be derived from it [19]. The deterministic number of particles of species i is defined as the mean value of N_i : $\langle N_i \rangle = \sum_{\mathbf{N}} N_i P(\mathbf{N})$. If we write the master equation in its integral form, we can obtain the macroscopic equation as the first approximation of $d_t \langle N_i \rangle$.

The equation (I.4) was defined for a homogeneous system, so it includes fluctuations only of the total number of particles of each species. Often, by extending results for systems close to equilibrium, it is assumed that amplitude of the internal fluctuations is proportional to the reciprocal of the square root of the number of particles. Therefore probability of large fluctuations that would cause qualitative changes in the whole system is very low for systems of macroscopic sizes. Such a global approach to fluctuations

I. Introduction

is valid for linear systems. In nonlinear systems however, it is no longer applicable, because in these systems local fluctuations may cause qualitative changes in some small part of the system [5]. Next, this change could spread on the rest of the system due to diffusion. Probability of large, local fluctuations is much greater than that of a large global fluctuation, because of the smaller number of particles involved. Therefore it is necessary to use a master equation that would include spatial inhomogeneities in the system. In addition, such equation would be useful in the case of non-homogeneous initial conditions.

The system is divided into spatial cells, between which molecules can diffuse. For simplicity, let us consider a system containing only one type of particles. We are interested in the probability distribution $P(\{N\})$, where $\{N\}$ is a set of populations of these molecules in all spatial cells. The cells have to be small enough to be considered as homogeneous despite possible macroscopic inhomogeneities. On the other hand they cannot be too small, because transport between them is described by diffusion and not free motion. A master equation for inhomogeneous systems that uses discretization of space has the form:

$$\begin{aligned} d_t P(\{N\}) = & \sum_k \sum_j [w_j(N_k - r_j)P(N_k - r_j) - w_j(N_k)P] \\ & + \sum_k \sum_l [d_{k \rightarrow l}(N_k + 1)P(N_k + 1, N_l - 1) - d_{k \rightarrow l}(N_k)P], \end{aligned} \quad (\text{I.7})$$

where $d_{k \rightarrow l}$ is the probability of transition of a single molecule from cell number k to cell number l , where usually transition only between neighbouring cells is possible. By N_k we denote population of molecules in cell number k . On the right-hand side of the above equation arguments of function $P(\{N\})$, that are the same as on the left-hand side, are omitted. Summation over j is done over all reactions, while over k and l over

I. Introduction

all spatial cells.

The first term of Eq. (I.7) is the probability flux due to chemical reactions, as in the homogeneous case, and the second one represents the probability flux due to diffusion. Form of the transition probabilities associated with diffusion depends on space discretization. In general, transition probabilities can be derived from Fick's laws of diffusion using the finite difference method [21]. In a one-dimensional system and with cells of the same size, divergence of gradient of population in the k -th cell can be calculated as $(N_{k-1} + N_{k+1} - 2N_k)/(\Delta x)^2$, where Δx is the cell size [5]. The respective transition probability for diffusion is

$$d_{k \rightarrow l}(N_k) = \frac{DN_k}{\Delta x^2} \delta_{k \pm 1, l}, \quad (\text{I.8})$$

where $\delta_{i,j}$ is the Kronecker delta.

The master equation is an intermediate approach between the reaction-diffusion equations and the microscopic description. Except for the simplest situations, it does not have an analytic solution. Still, numerical simulations of system dynamics based on the master equation are possible using the kinetic Monte Carlo (KMC) algorithm (cf. Sec. 4.2).

2. Nonlinear systems

The aim of this Section is to present a brief introduction to the dynamics of nonlinear systems [22–24]. The diversity of qualitatively different behaviours of a dynamical system increases with the number of variables describing it. Work presented in this thesis is devoted to effects, that are already present in one-variable (multistability and wave fronts) or two-variable (chemical oscillations, Turing patterns) systems. Therefore systems with higher number of variables, which can show chaotic behaviour [25], will not be presented.

In chemical systems the variables are usually concentrations of species. At the macroscopic level, evolution of the system is described by a set of deterministic equations for the time derivatives of concentrations that have the form (I.1). Concentrations values for which all time derivatives are equal to zero, are called stationary states. Except some critical cases, which do not play an important role in real systems, a stationary state can be either stable, that is when every small perturbation of it vanishes, or unstable, when a small perturbation causes a transition to a different part of the phase space (space of all variables of the system). In the deterministic approach, without an external perturbation, the system is unable to leave a stationary state, stable or not.

In the mesoscopic approach, the system is characterised by a stationary probability distribution, for which $d_t P(\{N\}) = 0$. Irrespective of the initial probability distribution, in time it will develop towards the stationary one. The stationary distribution has local maxima for species populations corresponding to the stable stationary states of the macroscopic equation, but the instantaneous state of the system constantly fluctuates around this maxima. Local minima of the stationary probability distribution correspond to unstable stationary states.

In general, a point or a set of points in the phase space, towards which a dynamical system converges over time, is called an attractor. Regardless of the initial state, system

will reach one of the attractors for $t \rightarrow \infty$. Part of the phase space from which the system evolves towards a given attractor is called a basin of attraction of this attractor. In a two-dimensional phase space, if there is more than one attractor, their basins of attraction are separated by separatrices, which may cross through unstable stationary states, or unstable limit cycles (limit cycles will be defined in Sec. 2.1.2). Line in the phase space for which one of Eqs. (I.1) is equal to zero is called a nullcline. The stationary states are located at the crossing of all nullclines. Stability of a stationary state can be determined by the linear stability analysis. This method, along with most important types of stationary states, will be presented in Sec. 2.1.

2.1. Homogeneous systems

Homogeneous systems are systems in which spatial differences in species concentrations are negligible. An experimental example of a homogeneous system are reactions performed in stirred reactors. In that case, concentrations depend only on time and transport effects are not included in the equations. State of a mixture of N species is given by the vector $\mathbf{c} = [c_1, c_2, \dots, c_N]$, where c_i is the concentration of i -th species. At a macroscopic level, dynamics is governed by a set of N differential equations:

$$\begin{aligned} d_t c_1 &= f_1(\mathbf{c}) \\ &\vdots \\ d_t c_N &= f_N(\mathbf{c}). \end{aligned} \tag{I.9}$$

Stationary states are found by solving $d_t \mathbf{c} = 0$. Stability of a stationary state \mathbf{c}^s can be determined by expansion of Eqs. (I.9) into a Taylor series around that state [23, 24]. Since we are interested in stability with respect to small perturbations $\mathbf{u} = \mathbf{c} - \mathbf{c}^s$, we

I. Introduction

only keep linear terms of the expansion. Including $f_i(\mathbf{c}^s) = 0$, we obtain:

$$d_t \mathbf{u}^T = \mathbf{J}^s \mathbf{u}^T, \quad \mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial c_1} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial c_N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_N}{\partial c_1} & \cdots & \frac{\partial f_N}{\partial c_N} \end{bmatrix}, \quad (\text{I.10})$$

where \mathbf{J}^s is the Jacobian evaluated for the state \mathbf{c}^s . The solution of the set of Eqs. (I.10) is in the form of a linear combination of terms $\exp(\lambda_i t)$, $i = 1, \dots, N$, where λ_i are eigenvalues of matrix \mathbf{J}^s . Their respective eigenvectors are denoted by \mathbf{v}_i . A stationary state is stable if real parts of all eigenvalues are negative and unstable if at least one is positive. If one of the eigenvalues has an imaginary part, the system in the vicinity of the state \mathbf{c}^s will move in the phase space in an oscillatory manner in the plane containing eigenvector of this eigenvalue. If all eigenvalues are real and have same sign, we call the stationary state a node. A stationary state that has only complex eigenvalues is called a focus. The most important types of stationary states in two-variable systems are shown in Fig. I.1. Depending on the eigenvalues of the Jacobian, they are [26, 27]:

- $\lambda_1 \in \mathbb{R}, \quad \lambda_2 \in \mathbb{R}, \quad \lambda_1 \neq \lambda_2, \quad \lambda_1 < 0, \quad \lambda_2 < 0$

Stable node - the system will exponentially in time reach the stationary state along one of the eigenvectors. Figure I.1(a) shows trajectories for the case $\lambda_2 < \lambda_1$, in which the system close to the stationary state moves along the eigenvector \mathbf{v}_1 .

- $\lambda_1 \in \mathbb{R}, \quad \lambda_2 \in \mathbb{R}, \quad \lambda_1 \neq \lambda_2, \quad \lambda_1 > 0, \quad \lambda_2 > 0$

Unstable node - the system will exponentially in time leave the stationary state along one of the eigenvectors.

- $\lambda_1 \in \mathbb{R}, \quad \lambda_2 \in \mathbb{R}, \quad \lambda_1 \neq \lambda_2, \quad \lambda_1 < 0, \quad \lambda_2 > 0$

Saddle point - an unstable stationary state shown in Fig. I.1(b). Only small perturbations exactly along the eigenvector \mathbf{v}_1 will vanish. Separatrices of the system

I. Introduction

pass through a saddle point along eigenvectors.

- $\lambda_1 \in \mathbb{C}, \lambda_2 \in \mathbb{C}, \lambda_1, \lambda_2 = \alpha \pm i\beta, \alpha < 0$

Stable focus - solution of the set of equations (I.10) includes terms proportional to $\exp[\pm i\beta t]$, so the system will reach the focus in an oscillatory fashion, as shown in Fig. I.1(c).

- $\lambda_1 \in \mathbb{C}, \lambda_2 \in \mathbb{C}, \lambda_1, \lambda_2 = \alpha \pm i\beta, \alpha > 0$

Unstable focus - system will leave the stationary state in an oscillatory fashion.

- $\lambda_1 \in \mathbb{C}, \lambda_2 \in \mathbb{C}, \lambda_1, \lambda_2 = \pm i\beta$

Centre - elliptic trajectories around the stationary state (cf. Fig. I.1(d)). According to linear stability analysis, there is no attraction or repulsion from the centre. Therefore nonlinear terms have to be taken into account to determine actual stability of the stationary state.

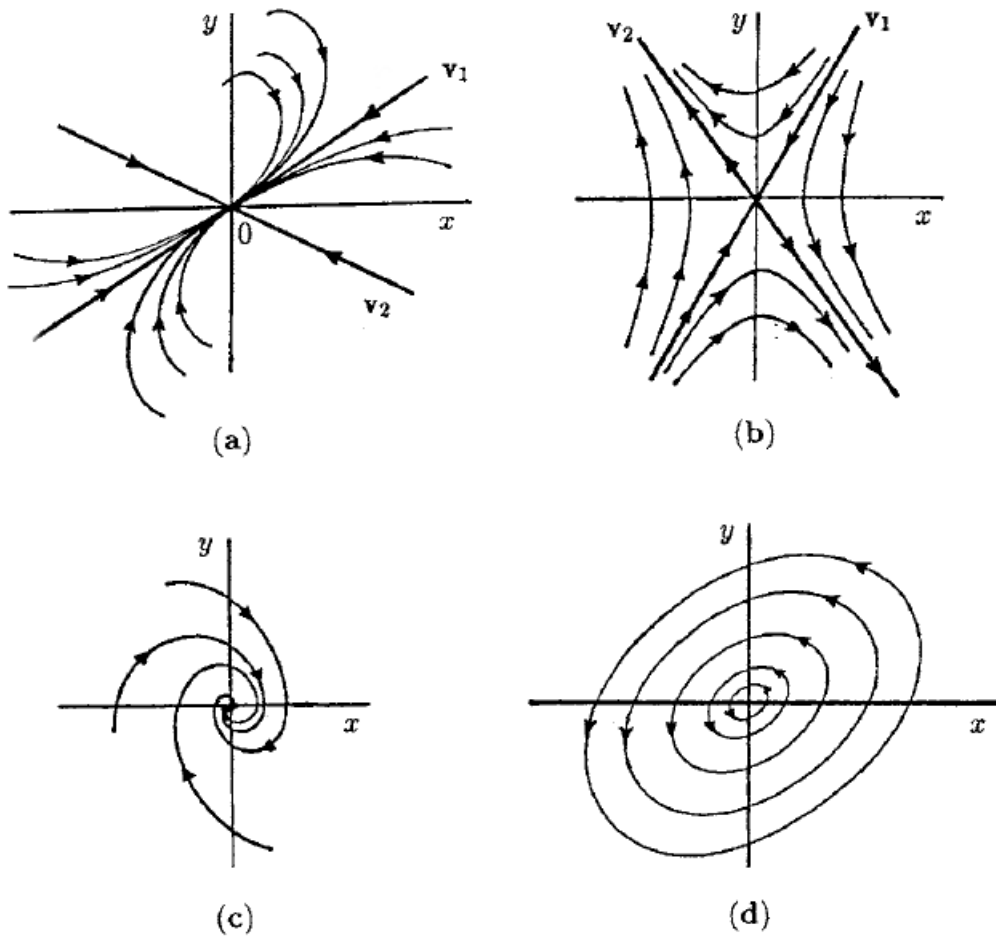


Figure I.1.: Basic types of stationary states in a system of two variables x and y : (a) stable node, (b) saddle point, (c) stable focus, (d) centre. Eigenvectors of the Jacobian are denoted by v_1 and v_2 . (adapted from [26])

2.1.1. Multistability

We call a system multistable if it has more than one stable stationary state. This can happen already in a one-variable system $d_t c = f(c)$. In such system a stationary state c_s is stable if $f'(c)|_{c_s} < 0$. An example rate function of a system with three stable states is shown in Fig. I.2. The unstable stationary state separates basins of attraction of the stable states.

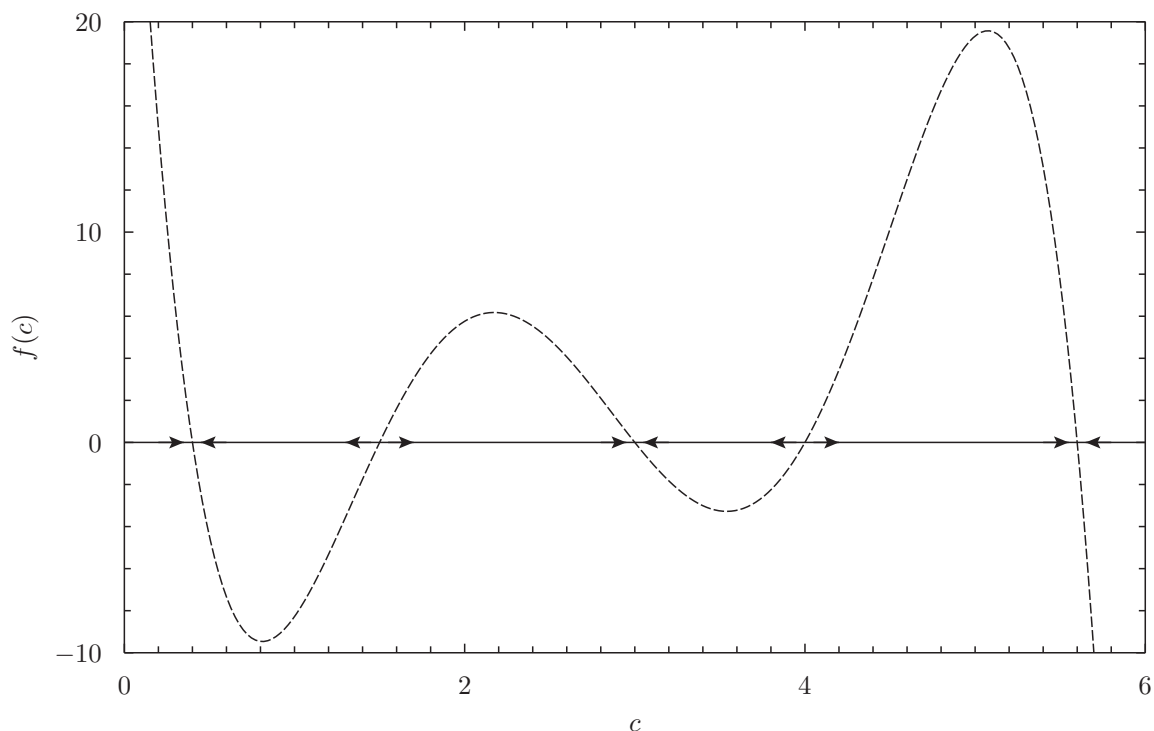


Figure I.2.: An example function $f(c)$ of a multistable system.

A simple model of a bistable system (having two stable states) is the Schlögl model [28, 29]:



where concentrations of A and B species are constant. This assumption is valid if

I. Introduction

concentrations of A and B are much larger than that of X, or if they are maintained constant through coupling to external reservoirs, like in a continuous stirred tank reactor. System dynamics is governed by a single polynomial of third degree:

$$d_t X = -k_{-1}X^3 + k_1AX^2 - k_2X + k_{-2}B, \quad (\text{I.13})$$

where species concentrations are in italics. This equation can have up to three roots X_0, X_1, X_2 , which are two stable stationary states with an unstable one between them. In a deterministic approach the system can remain in one of the stable states and transitions between them are not possible. Additional effects can appear if stochasticity is included. The stationary probability distribution has two local maxima N_{X_0} and N_{X_2} , corresponding to the stable states. The unstable stationary state corresponds to a local minimum N_{X_1} . The stationary probability distribution satisfies a condition that there are no net probability flows between states. If transitions only between states with populations differing by 1 are possible, like in the case of the model (I.11,I.12), and if an arbitrary value of $P(0)$ is assumed, probabilities of the other states can be found from an iterative formula $w_+(N_X)P(N_X) = w_-(N_X + 1)P(N_X + 1)$, where w_+ and w_- are probabilities of transition to a state with population greater and less by 1, respectively.

The system may remain for a long time in vicinity of one of the maxima, but a significantly large fluctuation may cause a transition to the other maximum. The mean time of such passage can be calculated using transition probabilities from the master equation (I.4) [19]:

$$\tau_{0 \rightarrow 2} = \sum_{\nu=N_{X_0}}^{N_{X_2}-1} \sum_{\mu=0}^{\nu} \frac{1}{w_+(\mu)} \prod_{\xi=\mu+1}^{\nu} \frac{w_-(\xi)}{w_+(\xi)} \quad (\text{I.14})$$

$$\tau_{2 \rightarrow 0} = \sum_{\nu=N_{X_0}}^{N_{X_2}-1} \sum_{\mu \geq \nu} \frac{1}{w_-(\mu)} \prod_{\xi=\nu+1}^{\mu} \frac{w_+(\xi)}{w_-(\xi)}, \quad (\text{I.15})$$

I. Introduction

where $\tau_{0 \rightarrow 2}$ is the mean time of passage from the state N_{X0} to the state N_{X2} and $\tau_{2 \rightarrow 0}$ is the mean passage time in the reverse direction. If the product at the end of Eqs. (I.14,I.15) does not contain any terms, it is considered to be equal to one.

An example stationary probability distribution $P(N_X)$ of a bistable system is presented in Fig. I.3. The closer the stable states are to each other and the higher is probability of the unstable state, the shorter is the mean passage time.

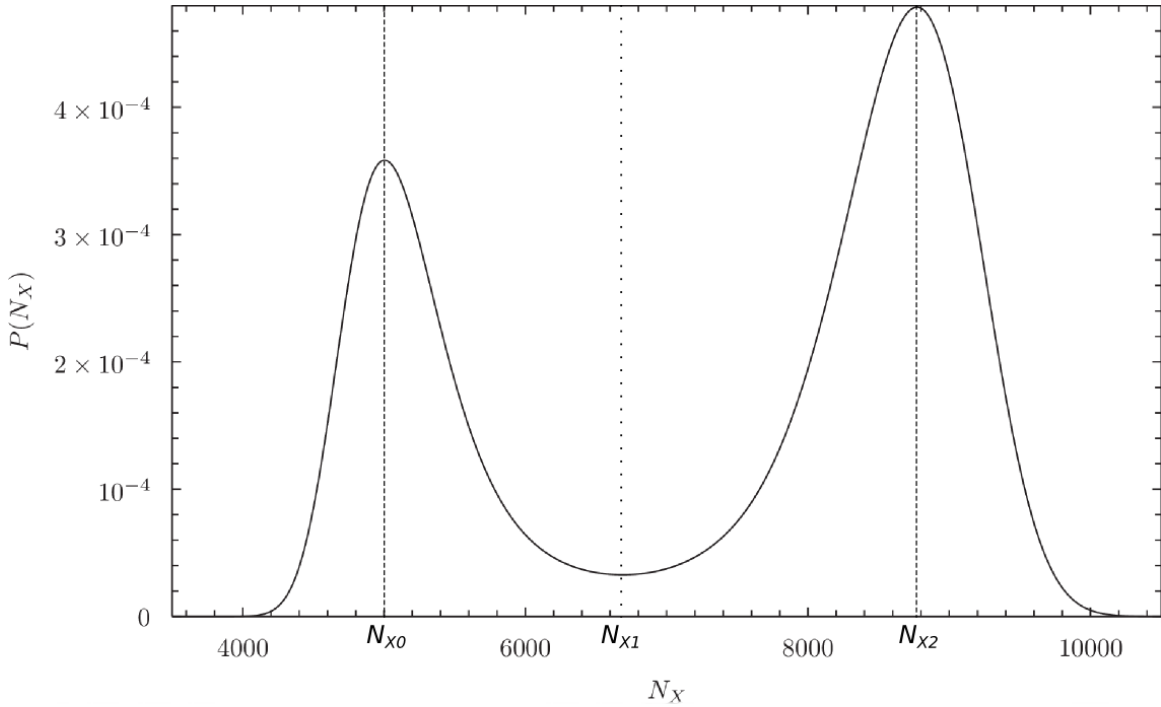


Figure I.3.: An example probability distribution for the bistable Schlögl model. Dashed lines are stable state, dotted line is the unstable state.

2.1.2. Chemical oscillations

In systems of at least two variables a new type of attractor may appear, called a stable limit cycle. It is a closed path in phase space along which the system travels and which attracts surrounding trajectories. In time domain it is represented by regular, sustained oscillations of species concentrations. General conditions for the existence and number of limit cycles are not known. However, the Poincaré-Bendixson theorem states that every

I. Introduction

simply connected subspace of a two-dimensional phase space that does not contain stable states and to which surrounding trajectories enter, contains a limit cycle [30].

One of the basic ways how a stable limit cycle can appear is through the supercritical Hopf bifurcation [31]. It takes place when, due to a change in parameters, real part of the eigenvalue of the Jacobian changes its sign from negative to positive, while the imaginary part of it remains nonzero. Therefore it is a transition from a stable to an unstable focus.

Let us consider a two-variable system:

$$d_t c_1 = f(c_1, c_2), \quad d_t c_2 = g(c_1, c_2). \quad (\text{I.16})$$

We assume that it has only one stationary state (c_1^s, c_2^s) . To simplify analysis of its stability we introduce new variables $x = c_1 - c_1^s, y = c_2 - c_2^s$. In new variables the stationary state is at the axis origin $x = 0, y = 0$. Linearizing Eqs. (I.16) around this state we get:

$$d_t x = f_x|_{(0,0)} x + f_y|_{(0,0)} y \quad (\text{I.17})$$

$$d_t y = g_x|_{(0,0)} x + g_y|_{(0,0)} y. \quad (\text{I.18})$$

Stability of the stationary state depends on eigenvalues of Jacobian of the above set of equations. They can be calculated from the characteristic polynomial of the Jacobian in the stationary state:

$$\det(\mathbf{J}^s - \lambda \mathbf{I}) = \lambda^2 - \lambda \text{tr}(\mathbf{J}^s) + \det(\mathbf{J}^s) = 0. \quad (\text{I.19})$$

Eigenvalues, which are roots of the characteristic equation, are:

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{tr}(\mathbf{J}^s) \pm \sqrt{\text{tr}^2(\mathbf{J}^s) - 4 \det(\mathbf{J}^s)}}{2}. \quad (\text{I.20})$$



I. Introduction

Therefore the state $(0,0)$ is an unstable focus if:

$$\text{tr}(\mathbf{J}^s) > 0, \quad \text{tr}^2(\mathbf{J}^s) < 4 \det(\mathbf{J}^s). \quad (\text{I.21})$$

A supercritical Hopf bifurcation occurs under such a change of parameter values, that trace of the Jacobian becomes positive and the condition $\det(\mathbf{J}^s) > 0$ is fulfilled. The stationary state becomes unstable and the system will leave it in an oscillatory manner. Since there are no other stationary states, and a realistic reaction scheme cannot allow concentrations to grow to infinity, the system will reach some other type of attractor. Here, this attractor will be a stable limit cycle surrounding the unstable stationary state. It is characteristic for this kind of bifurcation that amplitude of the limit cycle grows as the parameters move away from the bifurcation point. A schematic representation of the transition from a stable focus to a stable limit cycle is shown in Fig. I.4.

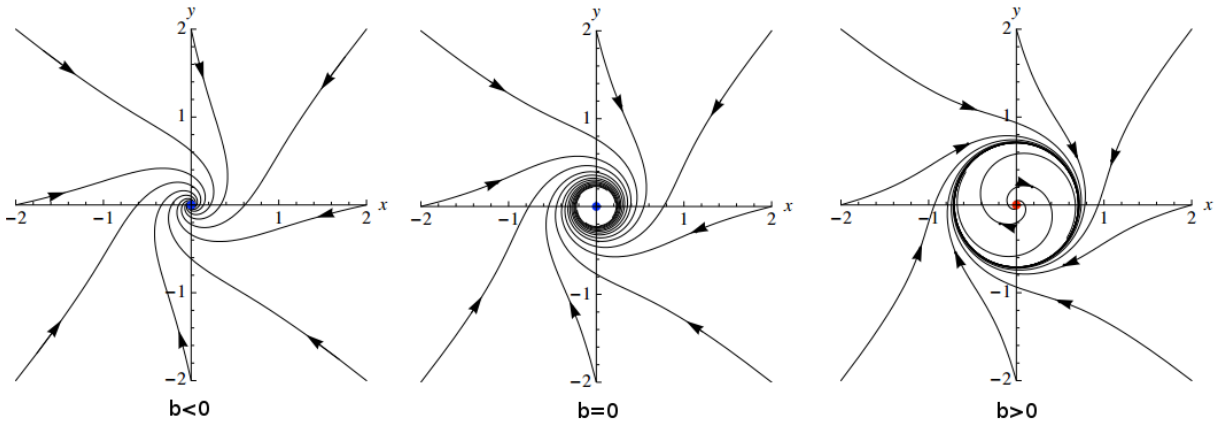


Figure I.4.: Supercritical Hopf bifurcation in the phase space of variables x, y . The bifurcation parameter is denoted by b . Bifurcation takes place for $b = 0$. Blue and red dots represent stable and unstable foci, respectively. (adapted from: <http://www.me.rochester.edu/courses/ME406/webexamp6/bifurc6.pdf>)

The Brusselator is a classical model of oscillations in chemical systems [32]. It includes

I. Introduction

two species of variable concentrations, X and Y:



It is a model of reactions in an open system in which species A and B are turned into E and D, respectively. It is convenient to introduce scaled variables:

$$X' = \sqrt{\frac{k_3}{k_4}}X, \quad Y' = \sqrt{\frac{k_3}{k_4}}Y, \quad t' = k_4t \tag{I.26}$$

$$A' = \sqrt{\frac{k_1^2 k_3}{k_4^3}}A, \quad B' = \frac{k_2}{k_4}B. \tag{I.27}$$

In new variables, dropping the primes, kinetic equations become:

$$d_t X = X^2 Y - (B + 1)X + A \tag{I.28}$$

$$d_t Y = -X^2 Y + BX. \tag{I.29}$$

This model has one stationary state $X_0 = A$, $Y_0 = \frac{B}{A}$. Jacobian in this state is:

$$\mathbf{J}^s = \begin{bmatrix} B - 1 & A^2 \\ -B & -A^2 \end{bmatrix}. \tag{I.30}$$

From Eqs. (I.21) we know that a supercritical Hopf bifurcation happens for:

$$B = A^2 + 1. \tag{I.31}$$

I. Introduction

Stable limit cycle is a structurally stable attractor. It means that any perturbation from it will disappear in time and in that manner it is different from oscillations in conservative systems, trajectories of which depend on initial conditions [26,33,34]. Therefore a limit cycle is stable to fluctuations, except fluctuations that are parallel to its trajectory, which will not disappear. This effect is called phase diffusion. Let us consider a large number of identical systems, which initially all are at the same point along limit cycle. With time, phases of their oscillations will drift away from each other and for $t \rightarrow \infty$ they will not be correlated at all. This effect is pictured in Fig. I.5. Already after a single period of oscillations states of independent oscillators are dispersed over the whole limit cycle. Moreover it can be seen that the system travels fast in parts of phase space far away from nullclines and it slows down close to them.

2.2. Reaction-diffusion systems

In many real systems spatial differences of concentrations may appear. Then the equations that govern dynamics of the system have to include diffusive transport of species. Evolution of a system is given by a set of equations of the type:

$$\partial_t c_i(\mathbf{x}, t) = f_i(c_1, c_2, \dots, c_N) + D_i \Delta c_i, \quad (\text{I.32})$$

where D_i is the diffusion coefficient of i -th species.

2.2.1. Wave fronts

Let us consider an inhomogeneous chemical system with dynamics that allows it to remain for a long period of time in one of two different stationary states. We assume that part of the system is in one state, and the rest in the other state. Then a diffusive transport of species will appear at the interface between these areas. This transport, together with chemical reactions, will cause an increase of one of the areas at the expense

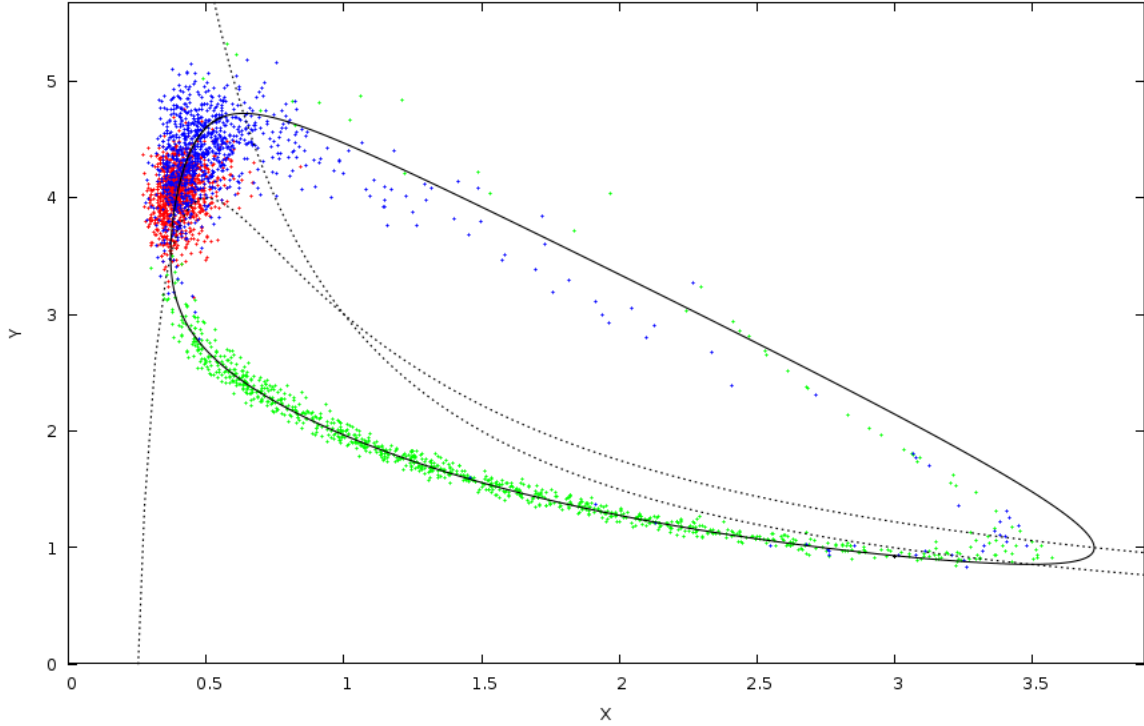


Figure I.5.: Phase space of the Brusselator for parameter values $A = 1$, $B = 3$. Black line depicts the limit cycle, dotted lines are nullclines. The coloured points show results of stochastic simulations performed with the kinetic Monte Carlo method (cf. 4.2) for 1000 independent systems of volume $V = 500$ and initially in the state $X = 3$, $Y = 0.93$. Colours code position of the systems at different times: red at $t = 11$, blue at $t = 22$ and green at $t = 33$.

of the other. The propagating gradient of concentrations is called a wave front. In the simplest case of a one-dimensional system of one variable the equation for dynamics is:

$$\partial_t c(x,t) = f(c) + D\partial_{xx}c. \quad (\text{I.33})$$

We are looking for a solution that would represent a wave front propagating with constant velocity v in the positive direction of the x axis [35]. Also, we assume that this front does not change shape in time. Such a solution is in the form:

$$c(x,t) = \tilde{c}(x - vt) = \tilde{c}(z), \quad z = x - vt. \quad (\text{I.34})$$

I. Introduction

After substituting it into Eq. (I.33) we get a second-order ordinary differential equation:

$$Dd_{zz}\tilde{c} + vd_z\tilde{c} + f(\tilde{c}) = 0. \quad (\text{I.35})$$

The method of solving this equation depends on the form of function $f(c)$. An important case are systems that have one stable stationary state $c = 1$ and one quasi-stable state $c = 0$. A quasi-stable state is a stationary state that, from the point of view of dynamics is unstable, but the system cannot leave it through fluctuations, because there are no particles of the proper type. Destabilisation of a quasi-stable state can happen only if some particles are introduced from the outside, for example through diffusion. The front will propagate from the area with $c = 1$ over the area $c = 0$, which imposes following constraints on the function $\tilde{c}(z)$:

$$\lim_{z \rightarrow \infty} \tilde{c}(z) = 0, \quad \lim_{z \rightarrow -\infty} \tilde{c}(z) = 1. \quad (\text{I.36})$$

Fronts propagating between a quasi-stable and a stable state can be of two types: pulled or pushed [36]. Pulled fronts are characterised by that the derivative $f'(c)$ has maximal value at the stationary state $c = 0$, which is ahead of the front. Then, front speed is solely determined by dynamics of reactions at its leading edge, where $f(c) \approx 0$, therefore we can use a linear approximation of the function $f(c)$, which yields:

$$Dd_{zz}\tilde{c} + vd_z\tilde{c} + f'(0)\tilde{c} = 0. \quad (\text{I.37})$$

This equation has a realistic, non-negative solution if:

$$v \geq v_c = 2\sqrt{Df'(0)}. \quad (\text{I.38})$$

I. Introduction

Therefore speed of stable pulled fronts has to be greater than a critical value v_c . Width of a front is defined as the absolute value of the reciprocal of its gradient at the inflection point. Assuming that the inflection point is at $c = 1/2$, front width is $w = v/f(0.5)$, so it is proportional to the front speed. Since the front speed is not strictly defined, it depends on the initial conditions: speed of fronts narrower than $v_c/f(0.5)$ will develop to v_c , while fronts that are wider will propagate adequately faster [37–39].

An important example of a pulled front is the Fisher-Kolmogorov-Petrovsky-Piskunow model (FKPP) [40, 41]. It is a general model used in studies of many effects, like propagation of a favourable gene in population or disease spreading. In the context of chemistry it represents propagation of a wave front due to the reaction $A + B \xrightarrow{k} 2A$ with conservation of the total number of particles: $c_A + c_B = 1$. The system is described by one variable $c = c_A$, dynamics of which is:

$$f(c) = kc(1 - c). \quad (\text{I.39})$$

The critical speed of the FKPP wave front is $v = 2\sqrt{kD}$ and its respective width $w = 8\sqrt{D/k}$. Example shapes of profiles of FKPP wave fronts are shown in Fig. I.6.

If the derivative $f'(c)$ has a maximum for $c > 0$, propagation speed is determined by dynamics of reactions not at its leading edge, but inside of the wave front. Such fronts are called pushed fronts. There is no general, analytic expressions for their speed, but it is also bounded from below by a critical value v_p , with $v_p > v_c$.

Many reaction-diffusion models of real systems admit more than one stable state, so wave front propagation between such states is an important question. Such front, called a trigger front, is qualitatively different from the fronts discussed so far, because between the two stable states there is always an unstable one, which separates their basins of attraction [42]. The simplest model of a trigger front is a function $f(c)$ with three roots:

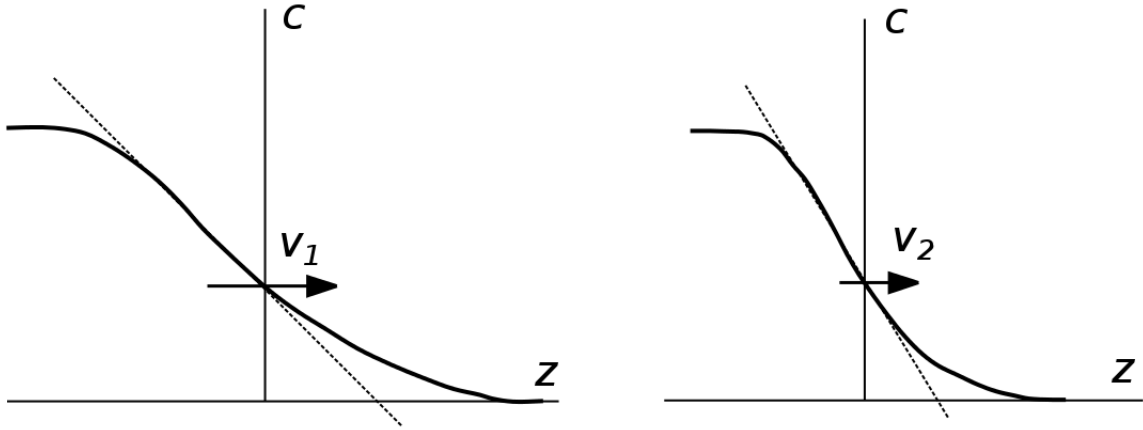


Figure I.6.: Shape of a wave front in the FKPP model for two different propagation speeds $v_1 > v_2$. The dashed line represents gradient of the profile at the inflection point. (adapted from [26])

$c_0 < c_1 < c_2$. Propagation speed of a stable trigger front is strictly defined and equal to

$$v = - \frac{\int_{c_0}^{c_2} f(c) dc}{\int_{c_0}^{c_2} \frac{dc}{dz} dc}. \quad (\text{I.40})$$

For the Schlögl model (cf. Sec. 2.1.1) it is equal to $v = \sqrt{k_{-1}D/2}(c_0 + c_2 - 2c_1)$, where D is the diffusivity [26]. Direction of propagation is determined by the ratio of probabilities of stable states. For example, for the distribution showed in Fig. I.3, front would propagate from the more probable state N_{X_2} towards the state N_{X_0} .

2.2.2. Turing patterns

In his work about mechanisms of morphogenesis, that is formation of shape during growth of organisms, Turing showed that chemical reactions coupled with diffusion can cause spontaneous formation of stable spatial patterns of species concentrations [26, 43]. These patterns can form in systems with at least two species and it is crucial that these species have different mobilities. A broader theory of the so-called dissipative structures,

I. Introduction

i.e. structures forming in systems that are maintained far from equilibrium by flows, was developed by Prigogine [5, 44, 45].

Conditions for formation of Turing patterns will be derived for a simple one-dimensional system of two variables u and v .

$$\partial_t u(x,t) = f(u,v) + D_u \partial_{xx} u \quad (\text{I.41})$$

$$\partial_t v(x,t) = g(u,v) + D_v \partial_{xx} v. \quad (\text{I.42})$$

We assume that the state $(0,0)$ is stationary, i.e. $f(0,0) = g(0,0) = 0$. Length scale is chosen to get $D_u = 1$. Ratio of diffusion coefficients is denoted by $d = D_v/D_u$. Using linear stability analysis we want to find conditions, under which this state is stable to homogeneous perturbations, but unstable to spatially periodic perturbations.

Linear stability analysis of two-variable homogeneous systems was done in Sec. 2.1.2. From Eq. (I.19) we conclude, that the state $(0,0)$ is homogeneously stable if determinant of Jacobian in this state is positive and its trace is negative:

$$\text{tr} \mathbf{J}|_{(0,0)} = (f_u + g_v)|_{(0,0)} < 0, |\mathbf{J}| = (f_u g_v - f_v g_u)|_{(0,0)} > 0. \quad (\text{I.43})$$

Now we will perform linear stability analysis of the full system of equations, including diffusion. Let us put the solution in the form of a linear combination of harmonics

$$u(x,t) = \sum_{i=1}^{i=\infty} a_i \exp(\lambda_i t + ik_i x) \quad (\text{I.44})$$

$$v(x,t) = \sum_{i=1}^{i=\infty} b_i \exp(\lambda_i t + ik_i x). \quad (\text{I.45})$$

Linearizing functions f and g around point $(0,0)$ and including (I.44,I.45), the set of

I. Introduction

equations (I.41,I.42) takes the form:

$$\lambda_i u = f_u(0,0)u + f_v(0,0)v - k_i^2 u \quad (\text{I.46})$$

$$\lambda_i v = g_u(0,0)u + g_v(0,0)v - k_i^2 v, \quad (\text{I.47})$$

for every wavenumber k_i . Coefficients λ_i are eigenvalues of the matrix

$$\begin{bmatrix} f_u - k_i^2 & f_v \\ g_u & g_v - k_i^2 d \end{bmatrix}_{(0,0)}, \quad (\text{I.48})$$

therefore they can be found solving:

$$\lambda_i^2 + \lambda_i [k_i^2(1 + d) - (f_u(0,0) + g_v(0,0))] + h(k_i^2) = 0, \quad (\text{I.49})$$

$$h(k_i^2) = dk_i^4 - (f_u(0,0)d + g_v(0,0))k_i^2 + f_u(0,0)g_v(0,0) - f_v(0,0)g_u(0,0). \quad (\text{I.50})$$

For every wavenumber there are two eigenvalues λ_i^\pm . If real part of one of them is positive, the stationary state is unstable to periodic perturbations of respective wavenumber. As a result, a stable spatial structure will develop. This can happen if coefficient next to the first power of λ_i in above equation is negative, or if $h(k_i^2) < 0$. The first condition cannot be fulfilled, because from (I.43) we have

$$f_u(0,0) + g_v(0,0) < 0. \quad (\text{I.51})$$

Recalling that, according to the second condition (I.43), we have $f_u(0,0)g_v(0,0) - f_v(0,0)g_u(0,0) > 0$, we conclude that the second possibility, i.e. $h(k_i^2) < 0$ for some $k_i > 0$, can happen only if the coefficient next to k_i^2 is negative:

$$f_u(0,0)d + g_v(0,0) > 0. \quad (\text{I.52})$$

I. Introduction

Taking into account (I.51), this results in the condition $d = D_v/D_u \neq 1$. Turing patterns can develop only in systems, in which species have different mobilities. Without loss of generality, we can assume that $d > 1$. Then, another condition for formation of a pattern is: $f_u(0,0) > 0, g_v(0,0) < 0$. Moreover, the condition $(f_u g_v - f_v g_u)|_{(0,0)} > 0$ (cf. Eq. (I.43)) imposes that $f_v(0,0)g_u(0,0) < 0$, which allows two different choices of signs of these derivatives, that give qualitatively different patterns. If $f_v(0,0) > 0, g_u(0,0) < 0$, periodic patterns of the two species have opposite phases, so minimum of concentration of one of them will be at the position of maximum of the other. On the other hand, for $f_v(0,0) < 0, g_u(0,0) > 0$ the structures will be in phase [26].

The condition (I.52) is necessary, but insufficient to get $h(k_i^2) < 0$. A sufficient condition is $h(k_m^2) < 0$, where k_m^2 is the position of minimum of function $h(k_i^2)$:

$$k_m^2 = \frac{1}{2} \left(f_u + \frac{g_v}{d} \right), \quad (\text{I.53})$$

from which we obtain:

$$\frac{(df_u(0,0) + g_v(0,0))^2}{4d} > f_u(0,0)g_v(0,0) - f_v(0,0)g_u(0,0). \quad (\text{I.54})$$

Knowing rate constants, from the above inequality we can derive a condition for the minimal ratio of diffusivities. We denote this critical ratio by d_c . It can be found by solving the equation

$$d_c^2 f_u^2(0,0) + 2(2f_v(0,0)g_u(0,0) - f_u(0,0)g_v(0,0))d_c + g_v^2(0,0) = 0. \quad (\text{I.55})$$

For every wavenumber fulfilling $h(k_i^2) < 0$ there is at least one eigenvalue with positive real part. A relation between the greater one of $\text{Re}(\lambda_i^\pm)$ and wavenumber k_i is called the dispersion relation.

One of the simplest models of Turing pattern formation is the Gray-Scott model [46,

I. Introduction

47]. It postulates two reactions taking place in a flow reactor



Overall, they account for production of species P from substrate Y . A flow ϕ is imposed in the reactor, that supplies species Y at rate ϕY_0 and removes species X , Y and P . The reaction-diffusion equations are

$$\partial_t X = X^2 Y - (\phi + \kappa) X + \Delta X \quad (\text{I.58})$$

$$\partial_t Y = -X^2 Y + \phi(Y_0 - Y) + d\Delta Y. \quad (\text{I.59})$$

The time and spatial scales have been selected to obtain $\kappa_1 = 1$ and $D_X = 1$, resulting in $\kappa_2 = \kappa$ and $D_Y = d$. The system may have up to three stationary states $(0, Y_0), (X_-, Y_-), (X_+, Y_+)$, where

$$X_{\pm} = \frac{\phi Y_0 \pm \sqrt{\Delta}}{2(\phi + \kappa)}, \quad Y_{\pm} = \frac{\phi + \kappa}{X_{\pm}}, \quad \Delta = (\phi Y_0)^2 - 4\phi(\phi + \kappa)^2. \quad (\text{I.60})$$

Let us consider formation of Turing pattern from the state (X_+, Y_+) in a one-dimensional Gray-Scott system of length L . The Jacobian in this state is

$$\mathbf{J}^s = \begin{bmatrix} \phi + \kappa & X_+^2 \\ -2(\phi + \kappa) & -X_+^2 - \phi \end{bmatrix}. \quad (\text{I.61})$$

The choice of boundary conditions is of key importance. We choose Neumann conditions: [48]

$$\partial_x u(0, t) = \partial_x v(0, t) = \partial_x u(L, t) = \partial_x v(L, t) = 0, \quad (\text{I.62})$$

that limit possible structures to those with wavenumbers equal to $k_n = n\frac{\pi}{L}, n = 1, 2, \dots$

I. Introduction

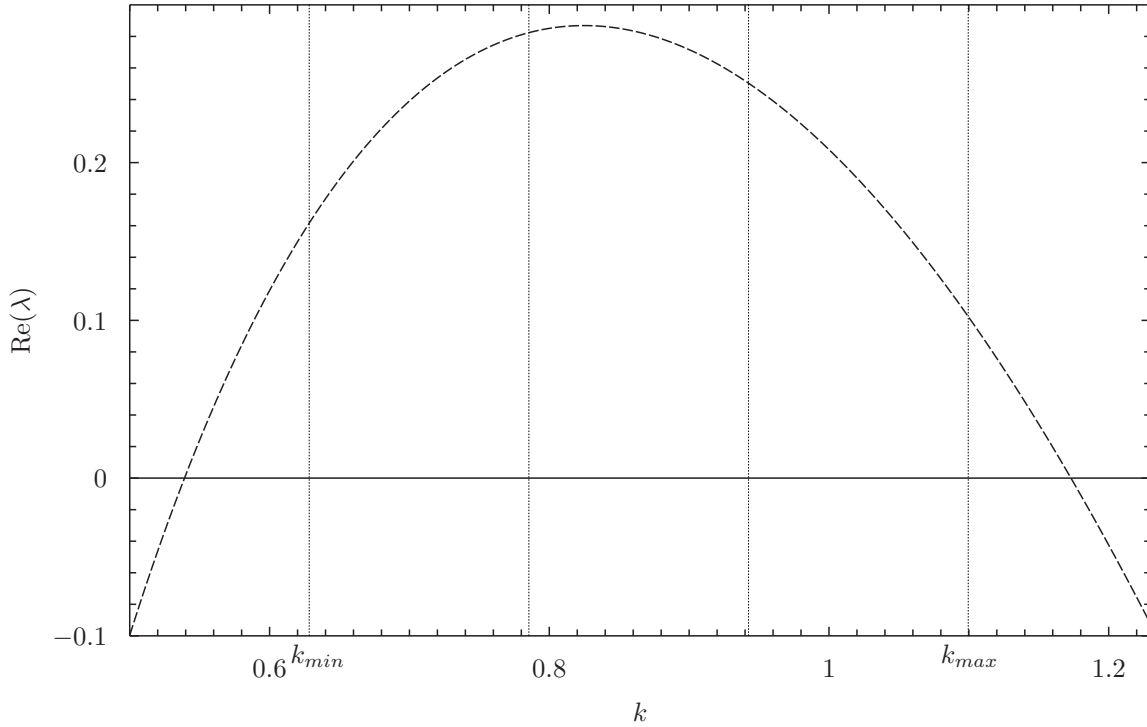


Figure I.7.: An example dispersion relation for the Gray-Scott model (dashed line). The vertical dotted lines depict wavenumbers that are allowed by boundary conditions.

Let us set parameter values to $\kappa = 1$, $\phi = 1$, $Y_0 = 5$, for which the critical ratio of diffusivities is $d_c \approx 10.4$. Next, we set $d = 15$ and $L = 40$. The dispersion relation for these parameters is presented in Fig. I.7.

The state (X_+, Y_+) is unstable to all the modes in the range $[k_{min}, k_{max}]$, but the boundary conditions further limit acceptable modes. If the system is initially homogeneous, for $t \rightarrow \infty$ mode with the highest value of $\text{Re}(\lambda_i^\pm)$ will dominate. In Fig. I.8 development of a Turing pattern from a homogeneous state is shown.

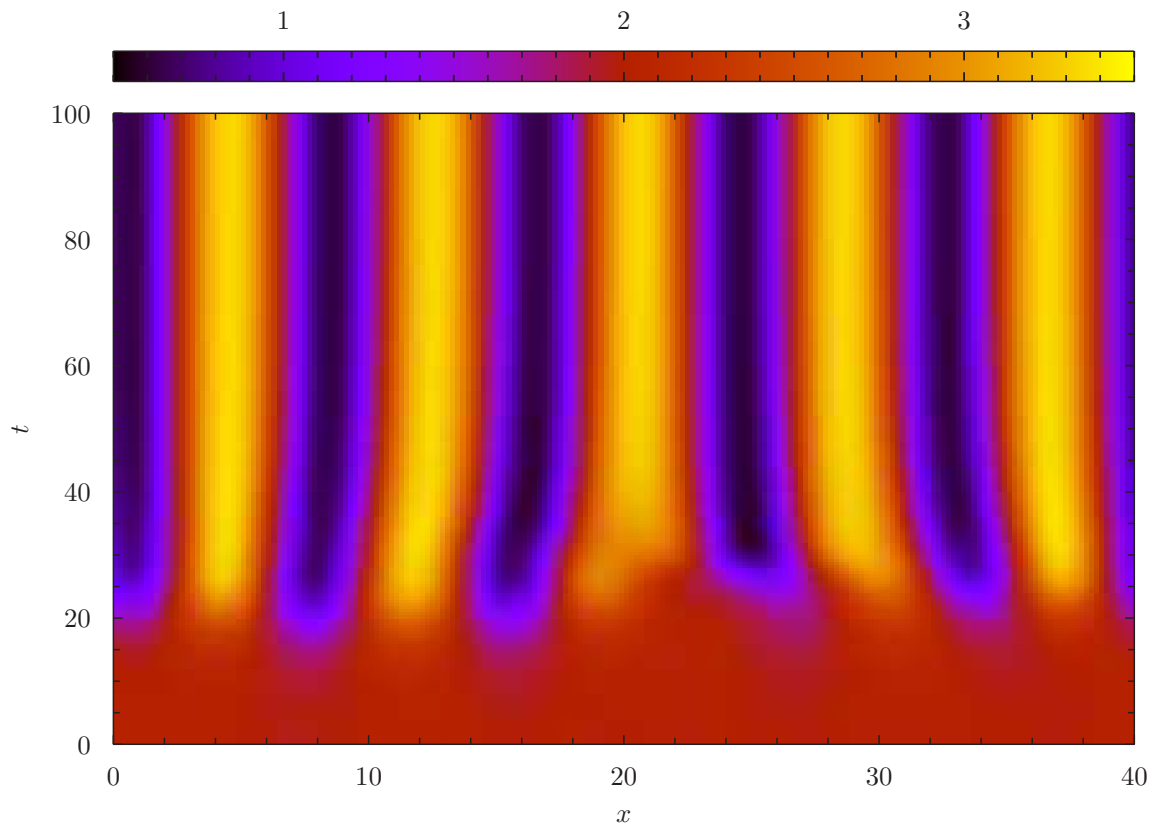


Figure I.8.: Development of Turing pattern in one-dimensional Gray-Scott model. Time is on the vertical axis, space on the horizontal axis and colour codes concentration of species X.

3. Aim of the Thesis

Effects that are characteristic for far-from-equilibrium nonlinear dynamical systems that were presented in Sec. 2 are highly sensitive to internal fluctuations. Propagation speed of pulled wave fronts depends on dynamics of reactions at the leading edge, where species populations are low, so fluctuations have a large impact on the development of the whole wave front. In bistable systems, spontaneous transitions between stable states are due to fluctuations. In the case of chemical oscillators, fluctuations cause phase diffusion. Turing patterns can develop from a spatially homogeneous stationary state only, if a stochastic perturbation moves the system away from it. Another reason why it is important to include fluctuations in our description is that the above-mentioned effects play an important role in living cells [26]. Chemical wave fronts propagate information within and between cells, limit cycles act as biological clocks and cells can remain in one of many stationary states. Finally, Turing patterns account for formation of spatial structures from homogeneous groups of cells. Since species populations within living cells are low, analysing these nonlinear effects in the biological context requires fluctuations to be taken into account.

The aim of this work is to investigate influence of internal fluctuations on behaviour of selected nonlinear systems through analysis on the mesoscopic and microscopic levels. The deterministic, macroscopic approach will be used as a reference. Complexity of chemical systems prohibits solving the equations of dynamics analytically, therefore numerical methods will be used. Development of these numerical methods is an important part of this work. An efficient simulation method that includes stochastic effects is the kinetic Monte Carlo algorithm, which is based on the chemical master equation. Nonetheless this method includes a number of approximations and it is necessary to confirm its results by computer simulations at the microscopic level.

In the first part of Chap. II influence of fluctuations on a wave front (FKPP model) and

I. Introduction

a bistable system (Schlögl model) in which fast reactions cause perturbation of particle velocity distributions will be investigated. An important challenge is the derivation of a master equation that takes into account deviation of velocity distributions from the Maxwellian. Correctness of this perturbed master equation will be determined by comparison with microscopic simulations.

The second part of Chap. II is devoted to the characterization of the influence of internal fluctuations on formation of spatial structures, with emphasis on the development of shape during embryonic growth. A method for simulating formation of Turing patterns at the microscopic level will be presented. Then, this method will be used to explain results of experiments known from developmental biology to determine if the Turing mechanism is in agreement with them. Next, a simple reaction model will be developed for the “clock and wavefront” mechanism, which is one of the postulated mechanisms of formation of one-dimensional periodic structures in vertebrate embryos. Such model allows numerical simulations using the kinetic Monte Carlo algorithm and, in consequence, studies of the influence of fluctuations on the “clock and wavefront” mechanism.

4. Selected numerical methods for simulating reaction-diffusion systems

So far we have dealt with different levels of analytic description of chemical systems: the deterministic, macroscopic one and the stochastic, mesoscopic one. In both cases, except for simple models, the equations for dynamics have no analytic solution. Therefore, to obtain information about evolution of the system, it is necessary to use numerical methods.

Computationally most efficient are algorithms for solving sets of macroscopic equations. They are presented in Sec. 4.1. These algorithms give us a deterministic trajectory of the system, which depends only on the initial conditions.

At the mesoscopic level, direct numerical integration of the master equation is highly inefficient due to a large number of degrees of freedom. Therefore, in order to solve the master equation, we use the kinetic Monte Carlo algorithm, described in Sec. 4.2. Simulations using this algorithm give a single, stochastic trajectory of the system, which is equivalent to sampling from the probability distribution of system states. To get full information about this probability distribution it is necessary to repeat the simulation many times.

A separate group of numerical methods are microscopic simulations. They are not derived from analytic methods, but aim at simulating motion of all molecules in the system. These methods are the closest to real systems, but also the least efficient. Two microscopic methods, molecular dynamics and direct simulation Monte Carlo, will be presented in Sec. 4.3.

4.1. Numerical solution of macroscopic equations

There are many iterative methods for solving sets of first-order ordinary differential equations, such as macroscopic equations for a homogeneous system (I.9) [49]. Given initial conditions, iterations of the algorithm give state of the system at consecutive moments in time, which requires a time step Δt to be assumed. Conceptually the simplest is the Euler algorithm. In it, the system evolves according to:

$$c_i(t + \Delta t) = c_i(t) + f_i(\mathbf{c}, t)\Delta t. \quad (\text{I.63})$$

This method has low accuracy, as its global truncation error is proportional to Δt . A more accurate, and therefore allowing longer time steps, is the Runge-Kutta 4 method [50]. In this method for a one-variable system, system state in consecutive time steps is calculated as:

$$c(t + \Delta t) = c(t) + \frac{1}{6}\Delta t(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (\text{I.64})$$

$$k_1 = f(c, t) \quad (\text{I.65})$$

$$k_2 = f\left(c + \frac{\Delta t}{2}k_1, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (\text{I.66})$$

$$k_3 = f\left(c + \frac{\Delta t}{2}k_2, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (\text{I.67})$$

$$k_4 = f(c + \Delta tk_3, t + \Delta t). \quad (\text{I.68})$$

This Runge-Kutta algorithm has total truncation error of the order $\mathcal{O}(\Delta t^4)$.

In the case of reaction-diffusion systems, which are described by equations in the form (I.32), the above-mentioned methods can also be used, but first, these equations have to be transformed into ordinary differential equations [51]. One way such approximation can be done is by the finite difference method. It is based on discretization of

space into cells of size Δx . For a one-dimensional system the simplest approximation of a gradient between neighbouring cells is

$$\nabla c \left(x + \frac{\Delta x}{2} \right) = \frac{c(x + \Delta x) - c(x)}{\Delta x}. \quad (\text{I.69})$$

Similarly, second derivative in a given cell can be calculated as

$$\Delta c(x) = \frac{c(x - \Delta x) + c(x + \Delta x) - 2c(x)}{\Delta x^2}. \quad (\text{I.70})$$

4.2. Mesoscopic simulations - the kinetic Monte Carlo method

Based on the master equation (cf. Sec. 1.2) Gillespie developed an algorithm for simulating a stochastic trajectory of a system, called the kinetic Monte Carlo method [52,53]. This mesoscopic method has an advantage that, while requiring relatively low computational cost, it includes internal fluctuations without any additional assumptions about their probability distribution. On the other hand, it has all the limitations of master equation. It is applicable only to Markov processes and an expression for transition probabilities, which usually contain macroscopic parameters, has to be known.

In the case of inhomogeneous systems, state of a system is described by a vector of populations of species in each spatial cell. Cell size has to be carefully chosen. They have to be small enough to be homogeneous, but large enough for the transport between cells to be of diffusive nature. Moreover, simulation efficiency significantly decreases with shrinking of cells.

A simulation run is initiated by defining species populations in each cell. A single simulation step represents a single process taking place in the system. In reaction-diffusion systems, such process can be either a single chemical reaction or a diffusive jump of a molecule to a neighbouring cell. Algorithm step starts with calculating transition probabilities for all M processes $\omega_i, i = 1, \dots, M$ and their sum ω_T . Probability that no

I. Introduction

process will take place over time period τ is equal to $P(\tau) = \exp(-\omega_T\tau)$. So it provides a distribution of waiting time for any process to happen. Temporal length of a simulation step is sampled from this distribution and equal to

$$\Delta t = \frac{1}{\omega_T} \ln \left(\frac{1}{r_2} \right), \quad (\text{I.71})$$

where r_2 is a random number with uniform distribution over $(0,1]$. The probability, that after time Δt an i -th process will take place is equal to ω_i/ω_T . In order to select a process a number r_1 is sampled from a uniform distribution over $(0,1]$. In the given simulation step process number β will take place, for which

$$\sum_{i=1}^{\beta-1} \omega_i < r_1 \omega_T \leq \sum_{i=1}^{\beta} \omega_i. \quad (\text{I.72})$$

Last part of a simulation step is updating the state vector according to the selected process and increasing simulation time by Δt .

4.3. Microscopic simulations

At a finer level a reaction-diffusion system is a mixture of particles that move around and collide with each other. Thus the most accurate simulation methods in the framework of classical mechanics rely on tracking positions and momenta of all particles, what we call microscopic simulations [54]. This approach is closer to reality and helps better understand phenomena that are difficult to study experimentally. Use of simpler mesoscopic or macroscopic methods can be justified by comparing them with microscopic simulations. The major drawback of microscopic algorithms is their large computational cost, which limits them to small systems and short simulation times.

Choice of a microscopic simulation method depends on the density of the system of interest. In dense media intermolecular collisions are frequent and correlations between

positions and momenta of a collision pair are significant. Moreover, long-range intermolecular forces can be important. In that case a molecular dynamics (MD) method is used, in which Newton's equations of motion are used to update position and momenta of all the particles [55]. The MD method becomes inefficient for rarefied systems, in which mean free path is much larger than particle sizes. Then, the direct simulation Monte Carlo (DSMC) method is more adequate [18].

Another important issue is the method of simulating chemical reactions. The best way would be to include molecular orbitals of all particles and perform chemical reactions according to rules of quantum mechanics [56]. However, due to computational cost, such detailed treatment of reactions can be done only for systems of a few particles, while this work deals with collective behaviour of systems containing tens of thousands of particles. From the global point of view, details of single reactions are not important, so simplified models of reactions are used. Moreover particles are considered to be spherical.

4.3.1. Direct simulation Monte Carlo method

The DSMC is a method of microscopic simulations of rarefied media proposed by Bird [18,57]. It can be seen as a method for numerically solving the nonlinear Boltzmann equation [58]. It was developed to model flows in high-atmosphere flights, but since then it has been used in other fields, like nanoscopic flows or chemical fluctuations. The method is based on the assumption that motion of molecules can be separated from their collisions. In each simulation step Δt , particle positions are changed according to the equations of motion $\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}\Delta t$. Given particle, while travelling the distance $v\Delta t$, may have collided with one of the surrounding particles. Hence the system is divided into spatial cells and we assume that only particles belonging to the same cell can collide. Introducing cells also accounts for spatial inhomogeneities in the system. The number of collisions, collision pairs and particle post-collision velocities are sampled from distributions known from the kinetic theory of gases. Separation of

I. Introduction

motion of particles from collisions can be used only if the time step Δt is much shorter than the mean free time. Then, probability that a particle collides more than once in a single time step is negligible.

The average number of collisions per unit time within a cell is a product of the number of pairs of particles in the cell $N(N - 1)/2$, where N is the number of particles in the cell, and the probability of collision of a pair per unit time. This probability of collision depends on the model of intermolecular interactions used. Here, we will focus on the hard spheres model, but there are more elaborate models fit for engineering applications [18, 59]. A collision of hard spheres takes place when the distance between centres of particles is smaller than the sum of their radii, denoted by σ . In the frame of reference of one of the molecules of the collision pair, the other one combs through the volume $V_{\text{coll}} = \pi\sigma^2v_r\Delta t$ per time step, where v_r is the relative velocity between them. Since we assumed that cells are homogeneous, probability of collision of a given pair is equal to V_{coll}/V , where V is the cell volume. In each cell $N(N - 1)\pi\sigma^2v_r^{\text{max}}\Delta t/2V$ collision pairs are randomly selected. The parameter v_r^{max} is the maximal relative velocity of a colliding pair and it can have any value as long as no pair of particles in the system has relative velocity greater than it. The formula above gives the number of collisions that would take place if relative velocities of all collision pairs would be equal to v_r^{max} . Collision of a given pair in fact takes place if $v_r > Rv_r^{\text{max}}$, where R is a random number uniformly distributed over $[0,1)$. This algorithm of selecting collision pairs is in agreement with binary collisions integral from the Boltzmann equation and is more efficient than explicitly considering probabilities of collisions between all pairs of molecules.

Next, geometry of a collision has to be defined. All collision parameters are equally probable, because cells are homogeneous. Particles pre-collision velocities are denoted by \mathbf{v}_1 i \mathbf{v}_2 , while their relative velocity is $v_r = |\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2|$. We select a frame of reference of the centre of mass of the pair, which travels with the velocity \mathbf{v}_m . In this frame, elastic

I. Introduction

scattering caused by collisions of hard spheres is isotropic, so probability distribution of the direction of the post-collision relative velocity vector \mathbf{v}_r^* is spherically uniform. Coordinates of the post-collision relative velocity vector are [18]

$$\mathbf{v}_r^* = (\cos(\beta)v_r, \sin(\beta) \cos(\epsilon)v_r, \sin(\beta) \sin(\epsilon)v_r), \quad (\text{I.73})$$

where $\cos(\beta)$ and ϵ are sampled from a uniform distribution over $[-1,1]$ and $[0,2\pi)$, respectively. Particles post-collision velocities in the frame of reference of the system are

$$\mathbf{v}_1^* = \mathbf{v}_m + \frac{\mathbf{v}_r^*}{2} \quad (\text{I.74})$$

$$\mathbf{v}_2^* = \mathbf{v}_m - \frac{\mathbf{v}_r^*}{2}. \quad (\text{I.75})$$

Collisional chemical reactions are treated as elastic collisions that result in a change of chemical identities of particles. A reaction takes place if energy of the collision is greater than the activation energy of the reaction. There may be additional, geometric constraints on the reaction, caused by internal structure of particles. To take this into account, the so-called steric factor is introduced. It is a value of probability in the range $(0,1]$, that a given collision with enough energy will in fact result in a reaction. The first-order reactions are independent of collisions and their number per time step in each cell is sampled from the binomial distribution.

4.3.2. Molecular dynamics

The term molecular dynamics stands for computer simulations in which motion of all molecules of a mixture is simulated by changing their positions and momenta according to the Newton's laws of motion [55]. Therefore it is a deterministic method. A crucial matter is the choice of the intermolecular potential $U(r)$. The total force not associated with chemical bonds or electrostatic interactions between ions is called the Van der Waals

I. Introduction

force. It includes the short-range repulsion due to Pauli's exclusion principle and long-range attraction between stable or induced dipoles. The most popular approximation of the Van der Waals force is the Lennard-Jones (LJ) potential [60]:

$$U_{LJ}(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right], \quad (\text{I.76})$$

where r is the distance between centres of particles, ϵ is the depth of the potential minimum and σ is a distance, at which the potential is equal to zero. The long-range attraction is relatively weak and in some cases, e.g. at high temperature or in a system of low density, can be neglected. In that case the Weeks-Chandler-Andersen potential is used [61]:

$$U_{WCA}(r) = \begin{cases} 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right] + \epsilon & r < 2^{1/6}\sigma \\ 0 & r \geq 2^{1/6}\sigma \end{cases}. \quad (\text{I.77})$$

The WCA potential is identical to the LJ potential, but cut at the position of its minimum and shifted by ϵ to remove discontinuity.

Force acting on the i -th particle due to interactions with the j -th particle is equal to

$$\mathbf{F}_{ij} = -d_r U(|\mathbf{r}|) \frac{\mathbf{r}}{|\mathbf{r}|}, \quad (\text{I.78})$$

where $\mathbf{r} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j$. The net force acting on the j -th particle is $\mathbf{F}_j = \sum_{i \neq j} \mathbf{F}_{ji}$. In each step of the simulation net forces acting on all particles have to be calculated. It is part of the algorithm that requires greatest computational effort, proportional to the square of the total number of particles. To obtain linear scaling with system size, an approximation, in which the intermolecular potential is cut at a distance at which its gradient is negligible, is used. For the Lennard-Jones potential it is usually the distance $r_c = 2.5\sigma$. Simulations that use the WCA potential are faster, because for this potential the cutoff is $r_c = 2^{1/6}\sigma$. After net forces are calculated, equations of motion

I. Introduction

are numerically integrated. Selected methods of numerical integration were presented in Sec. 4.1. In the simplest algorithm, particle momenta are changed by $\Delta\mathbf{v} = \mathbf{F}\Delta t/m$ and their positions by $\Delta\mathbf{x} = \mathbf{v}\Delta t$. Length of a time step Δt is usually of a few femtoseconds.

If the goal is to simulate a canonical system, i.e. a system in thermal contact with its surroundings, it is necessary to include an algorithm for the thermostat. One of such algorithms is the Nosé-Hoover thermostat [62]. In it, phase space is extended by an additional variable η . Its equation of motion is

$$d_t\eta = E_k - gk_B T, \quad (\text{I.79})$$

where E_k is the total kinetic energy, g is the number of degrees of freedom and T is the temperature of the thermostat. Now, net force acting on a single particle contains an additional term representing exchange of energy with the thermostat. The net force acting on the j -th particle is

$$\mathbf{F}_j = - \sum_{i \neq j} d_r U(|\mathbf{r}|) \frac{\mathbf{r}}{|\mathbf{r}|} - \frac{\eta}{Q} \mathbf{p}_j, \quad (\text{I.80})$$

where Q is a parameter controlling strength of thermal coupling between the system and the surrounding, while \mathbf{p}_j is momentum of the j -th particle.

II. Summary of publications

List of publications by the Author:

1. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, “Master equation for a bistable chemical system with perturbed particle velocity distribution function”, *Phys. Rev. E*, vol. 85, 021128 (2012) - Sec. 5.1
2. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, “Master equation for a chemical wave front with perturbation of local equilibrium”, *J. Chem. Phys.*, vol. 135, 084123 (2011) - Sec. 5.2
3. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, “Particle dynamics simulations of Turing patterns”, *J. Chem. Phys.*, vol. 137, 074107 (2012) - Sec. 6.1
4. P. Dziekan, L. Signon, B. Nowakowski and A. Lemarchand, “Reaction-diffusion approach to prevertebrae formation: Effect of a local source of morphogen”, *J. Chem. Phys.*, vol. 139, 114107 (2013) - Sec. 6.2.1
5. P. Dziekan, L. Signon, B. Nowakowski and A. Lemarchand, “Effect of a local source or sink of inhibitor on Turing patterns”, *Comm. Theor. Phys.*, accepted for publication - Sec. 6.2.1
6. P. Dziekan, B. Nowakowski and A. Lemarchand, “Reaction-diffusion scheme for the clock and wavefront mechanism of pattern formation”, *Eur. Phys. J. B*, vol. 87: 77 (2014) - Sec. 6.2.2

5. Effect of perturbation of particle velocity distribution on system dynamics

Rate of chemical reactions can be calculated from the frequency of collisions of particles, which is usually derived assuming a Maxwellian distribution of velocities of particles of each species [17,63]. In most cases this assumption is valid, but if the reaction is very fast, i.e. when frequency of reactive collisions is comparable to frequency of elastic collisions, distributions of particle velocities are significantly perturbed [64–68]. This effect is caused by the fact that particles with higher energy have higher chance of reacting than low-energetic ones. This has two reasons: one of them is that frequency of collisions increases with kinetic energy, the other is the effect of activation energy, which is the minimal energy of a collision pair required to react. In consequence, a shift towards higher velocities is seen in velocity distributions of products of the reaction. If the system is thermoneutral, i.e. the reaction has no thermal effect, total velocity distribution of all species is not perturbed and has the equilibrium form. Hence, there is a corresponding shift of distributions of substrates towards lower velocities.

The perturbation has an influence on reaction dynamics, which now is not described by the standard rate equations. The correct equations for dynamics contains some additional terms that are derived from the Boltzmann equation by keeping higher-order terms of the perturbative solution [69]. In general, there are corrections both to the rate of reaction and the diffusive flow.

5.1. Multistability

Perturbation of velocities distribution can affect number of stationary states of a system, what was shown on the Schlögl model of bistability (cf. Sec. 2.1.1). The perturbation causes a shift of the domain of bistability in the parameter space. It means that

a system that, using traditional analysis, would be monostable, in reality is bistable. Other types of transition were also observed: from bi- to monostability and between two monostable systems, but with significantly different positions of the stable state. Finally, it was proven that the perturbation may cause two stable states to move closer to each other, resulting in a decrease of the mean passage time by several orders of magnitude. The perturbation increases with decreasing activation energy and increasing steric factor. Results obtained using a master equation that includes the perturbation, which has been derived in this work from the macroscopic equation [68], were compared with DSMC simulations. We found that the perturbed master equation is no longer valid for activation energies lower than $6k_B T$.

5.2. Wave front

Influence of perturbation of velocity distributions on the development of a wave front was investigated using the FKPP model. Since pushed wave fronts are sensitive to fluctuations, a mesoscopic approach was applied. Master equation that includes the perturbation of particle velocity distributions was derived from a perturbed macroscopic equation [70, 71]. In the second-order approximation, perturbation of velocity distributions affects not only the rate of reactions, but also the diffusion of species [70].

We found that for fast reactions width and speed of the wave front can be up to 40% higher than the non-perturbed equations predict. This result was confirmed by microscopic simulations using the DSMC method.

6. Formation of one-dimensional spatial patterns

Due to coupling between chemical reactions and diffusion, which usually leads to higher homogeneity, stable spatial patterns may appear. This surprising ability of reaction-diffusion systems was first shown by Alan Turing in his work on morphogenesis,

which is the development of shape in animal kingdom [43]. It is in the context of biology that this spatial structures are of key importance [26, 72, 73]. Nevertheless, they were also observed in chemical reactors, what directly proved their existence [74, 75].

6.1. Simulating formation of Turing patterns with the DSMC method

The major difficulty in simulating formation of Turing patterns at the microscopic level lies in obtaining significantly different diffusion coefficients for two species. In a mixture of hard spheres, particle mobilities depend on their masses and sizes. In order to get two species diffusing with different rates, the mixture has to contain at least three types of particles. Two of them react with each other, while the third one acts as solvent. Contrary to the analysis of Turing patterns done in Sec. 2.2.2, diffusivities in such system are not constant, but depend on the local composition of the mixture [17]. However, they can be considered constant in the area of phase space around the state, from which the pattern develops, if population of solvent particles is much larger than that of other species. Then, majority of collisions of reactive species are with solvent molecules, while collision between reactive species have a negligible impact on their diffusivities. In the simulation algorithm, solvent particles play an additional role of the reservoir, from which reactive particles are created at a constant rate, what keeps the system out of equilibrium. Computational efficiency is greatly increased if collisions between solvent particles, that have no effect on the structure in concentrations of other species, are not simulated. Using the developed method we observed that internal fluctuations may cause transitions between structures of different wavelengths.

6.2. Somitogenesis

An animal embryo grows from a single fertilised cell, from which further, similar cells form that can differentiate into more specialised cells. Development of an embryo is a process of coordinated differentiation of groups of cells, which creates the complex structure of an animal body. How do cells obtain information about their positions is not fully understood [76]. It is known that some substances, called morphogens, affect differentiation path of cells. Therefore spontaneous formation of spatial order in reaction-diffusion systems, e.g. Turing patterns, is considered as an important mechanism of morphogenesis. The most common example of Turing structures in biology are animal coat patterns, but it is believed that this mechanism can be also responsible for development of other patterns [26, 72, 77].

A rather simple example of another pattern is that of vertebrae. At an early stage of development, the anterior-posterior axis of an embryo is divided into regular segments, called somites (cf. Fig. II.1). Later, skeletal muscle, cartilage, tendons and vertebrae form from somites. In a simplified view, somitogenesis can be seen as formation of a one-dimensional, periodic pattern. The mechanism of formation of this pattern is not clear. Most often “clock and wavefront” type of models are proposed (cf. Sec. 6.2.2) [78–80], but Turing patterns could also explain many characteristic features of somitogenesis [81–83].

Somites are formed one after another starting from the head and going towards the tail. They are laid down symmetrically on both sides of the neural tube. Simultaneously, the embryo elongates through formation of new cells at the tail bud. The layer of undifferentiated cells between somites and the tail is called the presomitic mesoderm (PSM). The moving boundary between cells with already defined differentiation path (although they may have not yet differentiated into somites) and the presomitic mesoderm is called the determination front.

The exact, molecular mechanism of somitogenesis is not known and its details can be

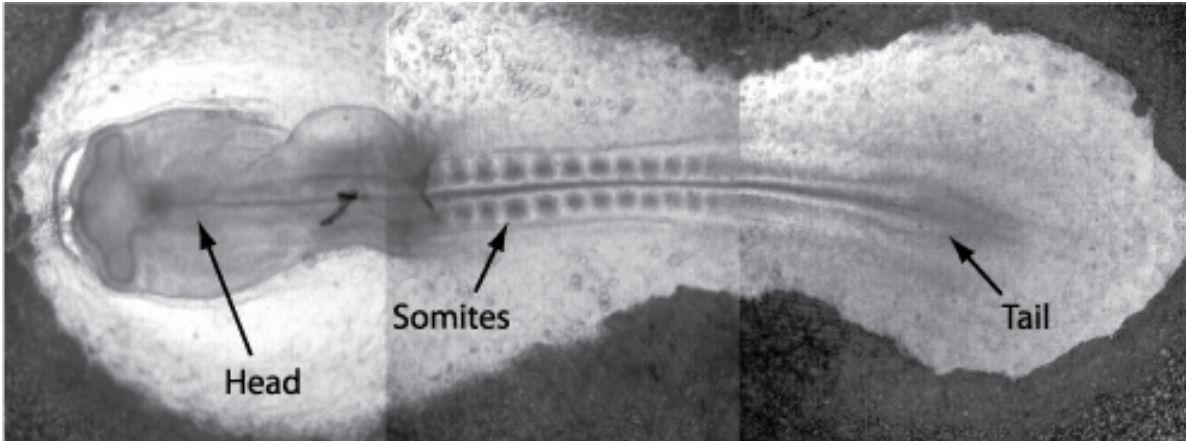


Figure II.1.: A chick embryo with clearly visible somites (adapted from: <http://www.maths.ox.ac.uk/groups/mathematical-biology/research/pattern-formation>).

specific to a given species. However, it is believed that a general mechanism of formation of somites is common to all vertebrates and it is possible to find key morphogens involved in it. Propagation of the determination front is attributed to the retinoic acid (RA), which is found in the area already divided into somites, and the fibroblast growth factor (FGF), which has high concentration in the presomitic mesoderm [84, 85]. Another important observation is that in embryos of many vertebrates oscillations of expression of some genes are present in the PSM [86, 87].

6.2.1. A theoretical analysis of perturbation of somitogenesis

In order to experimentally determine the mechanism of somitogenesis, formation of somites is artificially perturbed. One way such perturbation can be imposed is by grafting a source of morphogens close to the anterior-posterior axis during somitogenesis [88]. In result, somite close to the source is enlarged, while those anterior of it appear smaller. This result was so far considered to support the “clock and wavefront” mechanism (cf. Sec. 6.2.2). However in our work, using the developed method of simulating Turing patterns, we show that the Turing mechanism can also account for the experimental

II. Summary of publications

observations. We analyse in detail the influence of position, size and moment of introduction of the bead on the resulting phenotype. Moreover, we study a case in which there is a local shortage of morphogen in the embryo, which opens new experimental opportunities of identifying the mechanism of somitogenesis.

6.2.2. Reaction-diffusion scheme for the “clock and wavefront” model

The first model of the “clock and wavefront” type was proposed by Cooke and Zeeman to explain somitogenesis [78]. Many similar models were developed since then. Their common feature is that the structure of somites is formed due to an interaction between an intermolecular oscillator (clock) and a propagating wave front. In the original model it is assumed, that synchronised oscillators work in the undifferentiated cells in the posterior part of the embryo and that the wave front propagating from the anterior towards the posterior end stops the oscillators in their current phase. Consequently a periodic structure forms, wavelength of which is equal to the distance travelled by the wave front during one period of the intermolecular oscillations.

This model gained a lot of attention after gene expression oscillations were observed in the posterior parts of embryos of some species. So far, mathematical representation of the model was done using macroscopic equations that have no microscopic basis. In our paper we present for the first time a scheme of reactions that, together with diffusion, results in the behaviour proposed by Cooke and Zeeman. The criterion of choice of the scheme was its simplicity - we were looking for a minimal set of reactions that would give the required behaviour. The scheme is built from two connected parts - a model of an antagonistic wave front, derived from the Schlögl model, and a model of chemical oscillator, inspired by the Brusselator. Species involved in the wave front are assumed to catalyse some of the reactions of the oscillator. Thanks to this coupling, there is a qualitative change in the dynamics of the oscillator at the moment of front passage. Ahead of the front, the oscillator model has a stable limit cycle attractor, while after

II. Summary of publications

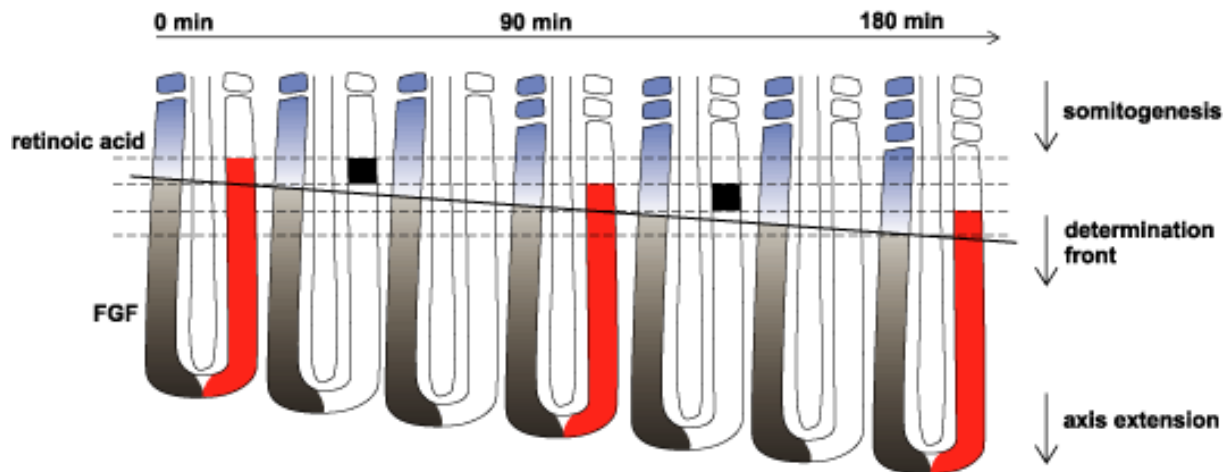


Figure II.2.: A schematic presentation of the “clock and wavefront” model with a 90 minutes cycle of oscillations. The blue colour denotes retinoic acid, grey - fibroblast growth factor and in red are oscillations of gene expression in the PSM. Wave front propagation and the intermolecular clock are depicted on the left and right side of the notochord, respectively. In reality both these effects take place on the both sides of the notochord.

its passage it has two stable stationary states. Moreover, the separatrix between basins of attraction of these states cuts through the limit cycle. In consequence, after front passage, cells are in one of two stable states, depending on their phase of oscillations at the moment of front arrival.

Based on the developed reaction-diffusion model, simulations using the kinetic Monte Carlo algorithm were performed. They allowed us to rigorously study the effect of internal fluctuations on the formation of the structure. These simulations showed that to form a regular structure it is necessary that intermolecular oscillators are coupled with each other. If there is no coupling between them, oscillators gradually go out of phase and the final structure behind wave front is irregular. An extended model was proposed, in which neighbouring oscillators are coupled through diffusion.

III. Conclusions

An in-depth study of stochastic effects in some generic models of nonlinear phenomena was conducted. The analysis was done on three levels of accuracy, each of them revealing new effects. It can be concluded that the mesoscopic description based on the master equation is sufficiently accurate, while remaining computationally efficient. A method of extending this description to systems in which fast reactions perturb the particle velocity distributions (an effect best studied at the microscopic level) was presented. The range of validity of the mesoscopic description was determined by comparison with microscopic simulations, which are associated with longer computation times and may be less appropriate in some fields, such as biology. On the other hand, the deterministic, macroscopic approach proved to be oversimplified to account for the effects discussed, since the phenomena of interest are greatly affected by fluctuations.

New techniques of simulations at the microscopic level were developed to model the formation of Turing patterns, which are of particular importance in biology. My studies show that the Turing mechanism should remain a possible explanation of axis segmentation in vertebrae embryos, alongside the “clock and wavefront” model. Ideas for further experiments that would help determine the correct mechanism were presented. Also, I successfully formulated the “clock and wavefront” model in the framework of reaction-diffusion systems, which offers a microscopic picture of the phenomenon, that could be useful to engineer an artificial system with analogous complex behaviour. The study also confirmed the importance of coupling of oscillators in this model. It is worth to

III. Conclusions

note that the minimal reactions scheme for the “clock and wavefront” model is much more complex than the one necessary for the formation of Turing patterns.

Bibliography

- [1] L. E. Reichl, *A Modern Course in Statistical Physics, 2nd Edition*. Wiley & Sons, 1998.
- [2] I. Prigogine, *From Being to Becoming: Time and Complexity in the Physical Sciences*. WH Freeman, San Francisco, 1980.
- [3] S. R. de Groot and P. Mazur, *Non-Equilibrium Thermodynamics*. Dover Publications, 1984.
- [4] K. Gumiński, *Termodynamika Procesów Nieodwracalnych*. PWN, Warsaw, 1983. (in Polish).
- [5] G. Nicolis and I. Prigogine, *Self-Organization in Nonequilibrium Systems*. Wiley & Sons, 1977.
- [6] I. Prigogine and I. Stengers, *Order out of Chaos: Man's New Dialogue with Nature*. Flamingo, 1984.
- [7] M. D. Korzuchin, *Matematycieskoje Modeliowanije Kinetiki Gamogiermych Chimi-cieskich Sistiem w «Kolebatielnyje Procesy w Biologicieskich i Chimicieskich Systemach»*. Izdatielstwo Nauka, Moskwa, 1967.
- [8] P. Hanggi, H. Grabert, P. Talkner, and H. Thomas *Phys. Rev. A*, vol. 29, pp. 371–378, 1984.

Bibliography

- [9] R. Grima, P. Thomas, and A. V. Straube *J. Chem. Phys.*, vol. 135, no. 8, p. 084103, 2011.
- [10] M. A. Munoz and P. L. Garrido *J. Phys. A: Math. Gen.*, vol. 28, no. 9, p. 2637, 1995.
- [11] M. Gitterman and G. H. Weiss *Physica A: Stat. Mech. its Appl.*, vol. 170, no. 3, pp. 503 – 510, 1991.
- [12] L. M. Pismen, *Patterns and Interfaces in Dissipative Dynamics*. Springer, 2005.
- [13] S. K. Upadhyay, *Chemical Kinetics and Reaction Dynamics*. Springer, New York, 2006.
- [14] R. Chang, *Physical Chemistry for the Biosciences*. University Science Books, 2005.
- [15] K. A. Connors, *Chemical Kinetics: The Study of Reaction Rates in Solution*. VCH Publishers, 1990.
- [16] D. T. Gillespie *J. Chem. Phys.*, vol. 131, no. 16, p. 164109, 2009.
- [17] S. Chapman and T. G. Cowling, *The Mathematical Theory of Non-Uniform Gases*. Cambridge University Press, 1953.
- [18] G. A. Bird, *Molecular Gas Dynamics and the Direct Simulation of Gas Flows*. Oxford University Press, 1994.
- [19] N. G. van Kampen, *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. North-Holland, 1981.
- [20] C. W. Gardiner, *Stochastic Methods : a Handbook for the Natural and Social Sciences*. Springer, 2009.

Bibliography

- [21] K. Morton and D. Mayers, *Numerical Solution of Partial Differential Equations: An Introduction*. Cambridge University Press, 2005.
- [22] M. Orlik, *Reakcje Oscylacyjne: Porządek i Chaos*. WNT, Warsaw, 1996. (in Polish).
- [23] A. L. Kawczyński, *Reakcje Chemiczne: od Równowagi przez Struktury Dysypatywne do Chaosu*. WNT, Warsaw, 1990. (in Polish).
- [24] V. I. Arnold, *Ordinary Differential Equations*. Springer, 1992.
- [25] E. Ott, *Chaos in Dynamical Systems*. Cambridge university press, 2002.
- [26] J. D. Murray, *Mathematical Biology*. Springer, 2002.
- [27] K. T. Alligood, T. D. Sauer, J. A. Yorke, and J. Crawford *Phys. Today*, vol. 50, no. 11, pp. 67–68, 2008.
- [28] F. Schlögl *Zeitschrift für Physik*, vol. 253, no. 2, pp. 147–161, 1972.
- [29] M. Vellela and H. Qian *J. R. Soc. Interface*, vol. 6, no. 39, pp. 925–940, 2009.
- [30] G. Teschl, *Ordinary Differential Equations and Dynamical Systems*, vol. 140. American Mathematical Soc., 2012.
- [31] I. A. Kuznetsov, *Elements of Applied Bifurcation Theory*, vol. 112. Springer, 1998.
- [32] G. Nicolis *SIAM-AMS Proc.*, vol. 8, pp. 33–58, 1974.
- [33] A. J. Lotka *J. Phys. Chem.*, vol. 14, no. 3, pp. 271–274, 1910.
- [34] V. Volterra *J. Cons. Int. Explor. Mer*, vol. 3, no. 1, pp. 3–51, 1928.
- [35] R. Livi and A. Vulpiani, eds., *The Kolmogorov Legacy in Physics*. Springer, 2003.
- [36] W. van Saarloos *Phys. Rep.*, vol. 386, no. 2 - 6, pp. 29 – 222, 2003.

Bibliography

- [37] P. C. Fife *et al.*, *Mathematical Aspects of Reacting and Diffusing Systems*. Springer Verlag., 1979.
- [38] M. Lucia, C. B. Muratov, and M. Novaga *Commun. on pure applied mathematics*, vol. 57, no. 5, pp. 616–636, 2004.
- [39] A. Lemarchand and B. Nowakowski *J. Chem. Phys.*, vol. 111, no. 14, pp. 6190–6196, 1999.
- [40] R. A. Fisher *Annu. Eugen.*, vol. 7, p. 355, 1937.
- [41] A. N. Kolmogorov, I. G. Petrovskii, and N. S. Piskunov *Bull. Mosc. Univ. Math. Ser. A*, vol. 1, p. 1, 1937.
- [42] J. Gorecki, A. L. Kawczyński, and B. Nowakowski *J. Phys. Chem. A*, vol. 103, no. 17, pp. 3200–3209, 1999.
- [43] A. M. Turing *Bull. Math. Biol.*, vol. 52, no. 1, pp. 153–197, 1990.
- [44] I. Prigogine and G. Nicolis *J. Chem. Phys.*, vol. 46, no. 9, pp. 3542–3550, 1967.
- [45] I. Prigogine and R. Lefever *J. Chem. Phys.*, vol. 48, no. 4, pp. 1695–1700, 1968.
- [46] G. Cook, P. Gray, D. Knapp, and S. Scott *J. Phys. Chem.*, vol. 93, no. 7, pp. 2749–2755, 1989.
- [47] A. Doelman, T. J. Kaper, and P. A. Zegeling *Nonlinearity*, vol. 10, no. 2, p. 523, 1997.
- [48] G. B. Arfken, H. J. Weber, and D. Spector *Am. J. Phys.*, vol. 67, pp. 165–169, 1999.
- [49] J. C. Butcher, *Numerical Methods for Ordinary Differential Equations*. John Wiley & Sons, 2008.
- [50] J. Butcher *Appl. Numer. Math.*, vol. 20, no. 3, pp. 247–260, 1996.

Bibliography

- [51] B. Khoo, J. White, J. Peraire, and A. Patera, “Numerical methods for partial differential equations, url: <http://ocw.mit.edu/courses/aeronautics-and-astronautics/16-920j-numerical-methods-for-partial-differential-equations-sma-5212-spring-2003/>,” 2003.
- [52] D. T. Gillespie *J. Phys. Chem.*, vol. 81, no. 25, pp. 2340–2361, 1977.
- [53] D. T. Gillespie *Annu. Rev. Phys. Chem.*, vol. 58, pp. 35–55, 2007.
- [54] D. Frenkel and B. Smit, *Understanding Molecular Simulation: from Algorithms to Applications*, vol. 1. Academic Press, 2001.
- [55] M. P. Allen and D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*. Oxford University Press, 1989.
- [56] P. W. Atkins and R. S. Friedman, *Molecular Quantum Mechanics*. Oxford University Press, 2011.
- [57] A. L. Garcia and F. Baras, “Direct simulation monte carlo: novel applications and new extensions,” in *Proceedings of the 3rd Workshop on Modelling of Chemical Reaction Systems, Heidelberg*, 1997.
- [58] W. Wagner *J. Stat. Phys.*, vol. 66, no. 3-4, pp. 1011–1044, 1992.
- [59] F. J. Alexander, A. L. Garcia, and B. J. Alder *Phys. Rev. Lett.*, vol. 74, pp. 5212–5215, 1995.
- [60] P. Atkins and J. De Paula, *Elements of Physical Chemistry*. Oxford University Press, 2012.
- [61] J. D. Weeks, D. Chandler, and H. C. Andersen *J. Chem. Phys.*, vol. 54, no. 12, pp. 5237–5247, 1971.

Bibliography

- [62] J. Thijssen, *Computational Physics*. Cambridge University Press, 2007.
- [63] R. D. Present *J. Chem. Phys.*, vol. 31, no. 3, pp. 747–750, 1959.
- [64] I. Prigogine and E. Xhrouet *Physica*, vol. 15, no. 11 - 12, pp. 913 – 932, 1949.
- [65] B. Shizgal and M. Karplus *J. Chem. Phys.*, vol. 54, no. 10, pp. 4345–4356, 1971.
- [66] A. S. Cukrowski, J. Popielawski, L. Qin, and J. S. Dahler *J. Chem. Phys.*, vol. 97, no. 12, pp. 9086–9093, 1992.
- [67] J. Gorecki and B. C. Eu *J. Chem. Phys.*, vol. 97, no. 9, pp. 6695–6699, 1992.
- [68] A. Lemarchand and B. Nowakowski *Physica A*, vol. 271, no. 1 - 2, pp. 87 – 101, 1999.
- [69] J. Ross and P. Mazur *J. Chem. Phys.*, vol. 35, no. 1, pp. 19–28, 1961.
- [70] B. Nowakowski *J. Chem. Phys.*, vol. 109, no. 9, pp. 3443–3451, 1998.
- [71] A. Lemarchand and B. Nowakowski *J. Chem. Phys.*, vol. 109, no. 16, pp. 7028–7037, 1998.
- [72] S. Kondo and T. Miura *Science*, vol. 329, no. 5999, pp. 1616–1620, 2010.
- [73] H. Meinhardt, *Models of Biological Pattern Formation*, vol. 6. Academic Press London, 1982.
- [74] V. Castets, E. Dulos, J. Boissonade, and P. De Kepper *Phys. Rev. Lett.*, vol. 64, pp. 2953–2956, 1990.
- [75] I. Lengyel and I. R. Epstein *Science*, vol. 251, no. 4994, pp. 650–652, 1991.
- [76] L. G. Morelli, K. Uriu, S. Ares, and A. C. Oates *Science*, vol. 336, no. 6078, pp. 187–191, 2012.

Bibliography

- [77] A. Lemarchand and B. Nowakowski *EPL (Europhysics Lett.)*, vol. 94, no. 4, p. 48004, 2011.
- [78] J. Cooke and E. Zeeman *J. Theor. Biol.*, vol. 58, no. 2, pp. 455–476, 1976.
- [79] R. Baker, S. Schnell, and P. Maini *Dev. Biol.*, vol. 293, no. 1, pp. 116 – 126, 2006.
- [80] A. Goldbeter and O. Pourquié *J. Theor. Biol.*, vol. 252, no. 3, pp. 574 – 585, 2008.
- [81] A. Gierer and H. Meinhardt *Kybernetik*, vol. 12, no. 1, pp. 30–39, 1972.
- [82] S. Seirin Lee, E. Gaffney, and R. Baker *Bull. Math. Biol.*, vol. 73, no. 11, pp. 2527–2551, 2011.
- [83] A. S. Dias, I. de Almeida, J. M. Belmonte, J. A. Glazier, and C. D. Stern *Science*, vol. 343, no. 6172, pp. 791–795, 2014.
- [84] S. Shimozono, T. Iimura, T. Kitaguchi, S.-i. Higashijima, and A. Miyawaki *Nature*, vol. 496, no. 7445, pp. 363–366, 2013.
- [85] A. Goldbeter, D. Gonze, and O. Pourquié *Dev. Dynam.*, vol. 236, no. 6, pp. 1495–1508, 2007.
- [86] A. Aulehla and O. Pourquié *Curr. Opin. Cell Biol.*, vol. 20, no. 6, pp. 632 – 637, 2008.
- [87] F. Giudicelli, E. M. Özbudak, G. J. Wright, and J. Lewis *PLoS Biol.*, vol. 5, no. 6, p. e150, 2007.
- [88] J. Dubrulle, M. J. McGrew, and O. Pourquié *Cell*, vol. 106, no. 2, pp. 219–232, 2001.



Instytut Chemii Fizycznej
Polskiej Akademii Nauk
Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa, Polska



Rozprawa doktorska
DYNAMIKA UKŁADÓW CHEMICZNYCH DALEKICH OD
RÓWNOWAGI: PODEJŚCIE MIKROSKOPOWE I
MEZOSKOPOWE

Piotr Dziekan

Promotor:

dr hab. Bogdan Nowakowski,

prof. nadzw. IChF PAN

Instytut Chemii Fizycznej PAN,

Warszawa, Polska

Kopromotor:

dr hab. Annie Lemarchand

Université Pierre et Marie Curie,

Paryż, Francja

Rozprawa doktorska przygotowana w ramach Międzynarodowych Studiów Doktoranckich w Instytucie Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk. Program współfinansowany z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, Program Operacyjny Innowacyjna Gospodarka 2007-2013.

Rozprawa przygotowana zgodnie z umową o podwójnym promotorstwie zawartą pomiędzy Instytutem Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie a Université Pierre et Marie Curie w Paryżu.

Warszawa, czerwiec 2014



Streszczenie

Wiele układów nieliniowych w warunkach dalekich od stanu równowagi jest wysoce czułych na fluktuacje wewnętrzne. Rozprawa ta poświęcona jest badaniu na dwóch poziomach dokładności efektów stochastycznych w niektórych ogólnych modelach typu reakcja-dyfuzja. W podejściu mezoskopowym dynamikę układu opisuje równanie master, które może być rozwiązywane numerycznie bądź może służyć za podstawę symulacji metodą kinetic Monte Carlo. Natomiast na poziomie mikroskopowym używane są cząsteczkowe symulacje komputerowe. Te dwie metody stochastyczne porównane są z deterministycznymi, makroskopowymi równaniami reakcja-dyfuzja.

Moją rozprawę doktorską stanowi zbiór 6 publikacji, które są poprzedzone wprowadzeniem do tematyki rozprawy i krótkim omówieniem każdej z nich.

We Wstępie zaprezentowane są kluczowe informacje o stosowanych metodach opisu, razem z podstawami dynamiki układów nieliniowych i algorytmami numerycznymi stosowanymi w badaniach.

Pierwsza część rozdziału II poświęcona jest badaniom nad zaburzeniem rozkładu prędkości cząstek wywołanym przez szybkie reakcje chemiczne. Rozważany jest wpływ tego zaburzenia na front chemiczny i układ bistabilny. Przedstawione jest równanie master uwzględniające to zaburzenie, a jego rozwiązanie porównane jest z symulacjami mikroskopowymi.

Druga część rozdziału II traktuje o powstawaniu struktur przestrzennych w układach reakcja-dyfuzja w kontekście biologii rozwoju. Opracowana została metoda symulacji

Streszczenie

mikroskopowych powstawania struktur Turinga przy użyciu algorytmu direct simulation Monte Carlo. Następnie jest ona stosowana dla wyjaśnienia za pomocą mechanizmu Turinga wyników eksperymentów polegających na zaburzaniu podziału osi podłużnej zarodków kręgowców. Na koniec przedstawiony jest model reakcja-dyfuzja dla innego postulowanego mechanizmu podziału osi podłużnej, nazywanego “clock and wavefront”.

Spis treści

Streszczenie	i
Podziękowania	v
A. Wprowadzenie do tematyki rozprawy i streszczenie publikacji na nią się składających	
I Wprowadzenie	1
1 Różne poziomy opisu kinetyki układów chemicznych	3
1.1 Ujęcie makroskopowe	4
1.2 Ujęcie mezoskopowe - równanie master	5
2 Nieliniowe układy dynamiczne	9
2.1 Układy jednorodne	10
2.1.1 Multistabilność	14
2.1.2 Chemiczne oscylacje	17
2.2 Układy reakcja-dyfuzja	21
2.2.1 Fronty falowe	22
2.2.2 Struktury Turinga	25
3 Cel pracy	32
4 Wybrane metody numerycznego modelowania układów reakcja-dyfuzja .	34
4.1 Numeryczne rozwiązywanie równań makroskopowych	34

Spis treści

4.2	Modelowanie mezoskopowe - metoda kinetic Monte Carlo	36
4.3	Modelowanie mikroskopowe	37
4.3.1	Metoda Direct Simulation Monte Carlo	38
4.3.2	Metoda dynamiki molekularnej	41
II	Streszczenie publikacji	43
5	Wpływ zaburzenia rozkładu prędkości cząsteczek na dynamikę układu . .	44
5.1	Multistabilność	44
5.2	Front falowy	45
6	Powstawanie struktur przestrzennych w układach jednowymiarowych . .	46
6.1	Modelowanie powstawania struktur Turinga za pomocą techniki DSMC	46
6.2	Somitogeneza	47
6.2.1	Teoretyczna analiza zaburzenia rozwoju kręgosłupa . . .	49
6.2.2	Schemat reakcja-dyfuzja dla modelu typu “clock and wa- vefront”	49
III	Wnioski	52

B. Publikacje składające się na rozprawę doktorską

IV Wkład autorów publikacji (*Contributions of Authors*)

V Treść publikacji (*Texts of publications*)

Podziękowania

Przede wszystkim pragnę podziękować moim promotorom, Bogdanowi Nowakowskiemu i Annie Lemarchand, za dzielenie się swą rozległą wiedzą, zachęcanie do pracy naukowej oraz za okazywaną mi wyrozumiałość.

W trakcie studiów spędziłem fascynujący okres czasu na Uniwersytecie Piotra i Marii Curie, głównie za sprawą Annie Lemarchand, Charlesa Antoine i Laurence Signon, za co serdecznie dziękuję.

Równie dobrze zostałem przyjęty w trakcie pobytu na Uniwersytecie Roskilde, za co wdzięczny jestem członkom zespołu Glass and Time, zwłaszcza Jesperowi Schmidt Hansenowi i Claire Lemarchand.

Jestem wdzięczny moim kolegom z Instytutu Chemii Fizycznej, Agnieszce Magdziarz i Konradowi Giżyńskiemu, dzięki którym praca tu była przyjemnością.

Na koniec chciałbym podziękować Oli za jej nieustającą pomoc i wspieranie mnie w moich wyborach.

Moje studia doktoranckie odbyły się w ramach programu Międzynarodowe Projekty Doktoranckie Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, współfinansowanego z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, Program Operacyjny Innowacyjna Gospodarka 2007-2013.

Dodatkowe wsparcie finansowe w trakcie pobytów we Francji otrzymywałem ze stypendium rządu francuskiego “doctorat en cotutelle”.

I. Wprowadzenie

Każdy zamknięty układ fizyczny dąży do stanu równowagi. Stan ten charakteryzuje brak strumieni termodynamicznych w układzie, czyli jest to stan możliwie najbardziej jednorodny [1]. Jednakże w otaczającym nas świecie obserwujemy istnienie stabilnych struktur przestrzennych, a nawet rozwój w kierunku struktur o większej złożoności, czego koronnym przykładem jest ewolucja. Zrozumienie tego rodzaju samoorganizacji układów złożonych wymaga przeniesienia uwagi z okolicy stanu równowagi na układy znajdujące się z dala od niej [2]. Stan daleko od równowagi musi być podtrzymywany przez przepływ strumieni termodynamicznych pomiędzy badanym układem a otoczeniem [3, 4]. Praktycznie każdy interesujący układ złożony, od komórek żywych po całą Ziemię, funkcjonuje dzięki takim wymianom.

Wyrowadzenie układu z równowagi powoduje pojawienie się w nim jakiegoś rodzaju uporządkowania związanego ze zmniejszeniem entropii [5, 6]. Jakościowo nowe zachowania i struktury pojawiają się dopiero w układach nieliniowych, czyli w układach, w których przepływy termodynamiczne przestają zależeć liniowo od sił termodynamicznych. Z taką sytuacją często mamy do czynienia w przypadku reakcji chemicznych. Praca ta skupia się na układach chemicznych, ale stosowane metody mogą być łatwo zastosowane dla innych systemów dynamicznych, takich jak dynamika populacji czy modele rozprzestrzeniania się chorób.

Rzeczywiste układy chemiczne cechuje wysoki poziom złożoności, często zawierają one dziesiątki rodzajów składników i interakcji między nimi. Przy ich badaniu występują

I. Wprowadzenie

dwa podstawowe problemy. Jednym z nich jest trudność w eksperymentalnym określe-
niu wszystkich wymaganych parametrów. Drugi problem stanowi zrozumienie dynamiki
tak skomplikowanej sieci powiązań. Dlatego też badania przeprowadza się zazwyczaj na
uproszczonych modelach interesujących nas zjawisk, które są na tyle proste, że możliwa
jest ich szczegółowa analiza. W pracy tej stosowane są modele reakcja-dyfuzja, w których
uwzględnia się jedynie reakcje chemiczne oraz dyfuzję składników. Każdy użyty model
oparty jest na schemacie reakcji elementarnych. Podstawowym sposobem opisu układów
reakcja-dyfuzja są deterministyczne równania makroskopowe. Jednak w pracy tej duży
nacisk położony jest na porównanie tej metody z innymi, pozwalającymi na bardziej
szczegółowy opis i uwzględniającymi fluktuacje. Na poziomie mezoskopowym dynamiką
układu rządzi z natury stochastyczne równanie master (rozdział 1.2). Trzecią stosowaną
techniką są symulacje komputerowe na poziomie mikroskopowym, opisane w rozdziale 4.

Badania opisane w tej pracy można podzielić na dwie główne kategorie. Rozdział 5 po-
święcony jest wpływowi zaburzenia rozkładu prędkości cząsteczek na dynamikę układu
chemicznego. Drugim tematem jest powstawanie periodycznych struktur jednowymiaro-
wych, opisane w rozdziale 6.

1. Różne poziomy opisu kinetyki układów chemicznych

Praca ta poświęcona jest badaniu kinetyki chemicznych układów reakcja-dyfuzja, czyli zmian zachodzących z upływem czasu w mieszaninie, w której zachodzą reakcje chemiczne oraz transport dyfuzyjny. Reakcja może być wywołana przez procesy zachodzące wewnątrz cząsteczki, wtedy mówimy o reakcji pierwszego rzędu, bądź na skutek zderzenia z inną cząsteczką, co nazywamy reakcją drugiego rzędu. Jednoczesne zderzenie więcej niż dwóch cząsteczek jest mało prawdopodobne, dlatego reakcje wyższych rzędów traktowane są jako następujące po sobie w krótkim odstępie czasu serie zderzeń binarnych [7]. W sposób ścisły stan układu powinien być opisywany przez dyskretną ilość cząsteczek każdego rodzaju. Znacznie wygodniej jest jednak pracować na stężeniach, czyli ilości cząsteczek na jednostkę objętości, które są zmiennymi ciągłymi. Takie przybliżenie jest uzasadnione w przypadku układów gęstych i zawierających dużą liczbę cząsteczek. Dodatkowo, gdy mamy do czynienia z bardzo dużymi populacjami cząsteczek, można założyć, że stężenia składników zmieniają się w sposób deterministyczny. Opis oparty na tych dwóch przybliżeniach, t.j. na ciągłych zmiennych i deterministycznej dynamice, nazwiemy ujęciem makroskopowym.

Drugim, dokładniejszym, stosowanym przez nas poziomem opisu jest ujęcie mezoskopowe. Opiera się ono na równaniu master i uwzględnia dyskretnie wartości populacji cząsteczek oraz stochastyczną naturę reakcji chemicznych. Warto nadmienić, że istnieją też równania stochastyczne oparte na zmiennych ciągłych, takie jak równanie Fokkera-Plancka, jednak ich wyprowadzenie wymaga dodatkowych założeń dotyczących charakteru fluktuacji i mogą dawać niepoprawne wyniki w układach o złożonej dynamice [8–11]. Podejście mezoskopowe ujawnia nowe, jakościowo różne zachowania układu i jest przydatne przy analizowaniu małych układów, w których istotne są fluktuacje, takich jak

komórki organizmów żywych.

Trzeci, najbliższy rzeczywistości poziom opisu polega na śledzeniu położenia i pędów poszczególnych cząsteczek, co nazywamy ujęciem mikroskopowym. Ze względu na ilość zmiennych, na tym poziomie nie są znane analityczne rozwiązania i jedynym dostępnym narzędziem są symulacje komputerowe. Algorytmy takich symulacji opisane są w rozdziale. 4.3.

1.1. Ujęcie makroskopowe

W ujęciu makroskopowym dynamikę układu składającego się z N reagentów opisuje układ N równań różniczkowych typu [12]:

$$\partial_t c_i(\mathbf{x}, t) = f_i(c_1, c_2, \dots, c_N) - \nabla \cdot \mathbf{j}_i, \quad (\text{I.1})$$

gdzie $c_i(\mathbf{x}, t)$ to stężenie i -tego reagenta w punkcie \mathbf{x} w czasie t , \mathbf{j}_i to strumień dyfuzji, a $f_i(c_1, c_2, \dots, c_N) = \sum_j a_{ij} g_j(c_1, c_2, \dots, c_N)$ to sumaryczne tempo zmiany stężenia i -tego składnika na skutek reakcji chemicznych [13, 14]. Współczynnik a_{ij} równy jest zmianie ilości cząsteczek i -tego składnika spowodowanej przez pojedynczą j -tą reakcję. W przypadku reakcji elementarnej, to jest zachodzącej bez produktów pośrednich, szybkość reakcji g_j można policzyć z równania kinetycznego reakcji chemicznej [15, 16]:

$$g_j = k_j c_1^{s_{1j}} c_2^{s_{2j}} \dots c_N^{s_{Nj}}, \quad (\text{I.2})$$

gdzie k_j oznacza stałą szybkości reakcji, a s_{ij} to współczynnik stechiometryczny przy i -tym składniku w mechanizmie reakcji j . Przykładowo, dla reakcji $A + B \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} 2A$, otrzymamy $f_A = -f_B = k_1 c_A c_B - k_{-1} c_A^2$.

W ogólności, strumień dyfuzji i -tego składnika \mathbf{j}_i zależy od niejednorodności przestrzennych w stężeniach wszystkich składników mieszaniny [17]. Jednak w wielu przy-

padkach dyfuzja krzyżowa jest zanedbywalna i można przyjąć założenie, że dyfuzja danego składnika jest proporcjonalna do gradientu jego stężenia. Wyraża się to prawem Ficka $\mathbf{j}_i = -D_i \nabla c_i$, gdzie D_i to współczynnik dyfuzji i -tego składnika. Liniowa zależność strumienia dyfuzji od gradientu stężenia jest poprawna, gdy liczba Knudsen, wyrażająca stosunek średniej drogi swobodnej cząsteczek do długości charakterystycznej niejednorodności stężeń, jest mniejsza od 0.1 [18]. Jeżeli współczynnik dyfuzji jest stały, to równanie (I.1) przyjmuje postać:

$$\partial_t c_i(\mathbf{x}, t) = f_i(c_1, c_2, \dots, c_N) + D_i \Delta c_i. \quad (\text{I.3})$$

Poza najprostszymi przypadkami, układów równań typu (I.3) nie da się rozwiązać analitycznie i do ich rozwiązywania stosuje się algorytmy numeryczne opisane w rozdziale 4.1.

1.2. Ujęcie mezoskopowe - równanie master

Naturalnymi zmiennymi opisującymi stan układu chemicznego są populacje (czyli liczba cząsteczek) poszczególnych składników, które oznaczamy jako $N_i(t)$. Na razie ograniczymy się do układów jednorodnych. Stan układu opisuje wektor \mathbf{N} , którego składowe to populacje wszystkich składników. Jako że na tym poziomie opisu chcemy uwzględnić fluktuacje wewnętrzne układu, interesuje nas ewolucja w czasie rozkładu prawdopodobieństwa stanów $P(\mathbf{N}, t)$. Reakcje powodują skokowe zmiany w populacjach, więc dynamikę układu chemicznego można opisywać poprzez przyływ i wypływ (birth and death) prawdopodobieństwa. Zakładając, że prawdopodobieństwa następujących po sobie reakcji są od siebie niezależne, tj. są procesami Markowa, można wyprowadzić równanie na pochodną $d_t P(\mathbf{N}, t)$, zwane równaniem master [5, 19, 20]:

I. Wprowadzenie

$$d_t P(\mathbf{N}, t) = \sum_j w_j(\mathbf{N} - \mathbf{r}_j) P(\mathbf{N} - \mathbf{r}_j, t) - \sum_j w_j(\mathbf{N}) P(\mathbf{N}, t). \quad (\text{I.4})$$

Wektor \mathbf{r}_j oznacza zmianę wektora stanu pod wpływem j -tej reakcji. Jako $w_j(\mathbf{N})$ oznaczamy prawdopodobieństwo przejścia ze stanu \mathbf{N} do stanu $\mathbf{N} + \mathbf{r}_j$ na skutek j -tej reakcji. Pierwsza suma w tym równaniu odpowiada przyłowowi prawdopodobieństwa do stanu \mathbf{N} , natomiast druga suma to wpływ prawdopodobieństwa z tego stanu do innych stanów. Sumy te obejmują wszystkie reakcje.

Dla reakcji drugiego rzędu prawdopodobieństwa przejść są proporcjonalne do liczby par cząsteczek, które mogą ulec kolizji [5]. Na przykład dla modelu $A + B \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} 2A$, przytoczonego w rozdziale 1.1, wynoszą one:

$$w_1(N_A, N_B) = k_1^m N_A N_B \quad (\text{I.5})$$

$$w_{-1}(N_A) = \frac{k_{-1}^m}{2} N_A (N_A - 1). \quad (\text{I.6})$$

Mają one postać podobną do równania na szybkość reakcji, jednak stałe k_1^m i k_{-1}^m różnią się od makroskopowych stałych szybkości reakcji, ponieważ tutaj nie odnoszą się do stężeń, lecz do populacji. Ponadto w wyrażeniu na w_{-1} pojawia się czynnik kombinatoryczny $\frac{1}{2}$. Mamy więc $k_1^m = k_1/V$ i $k_{-1}^m = 2k_{-1}/V$, gdzie V oznacza objętość układu. Równanie master jest równaniem bardziej fundamentalnym od równania reakcji-dyfuzji, które można z niego wyprowadzić [19]. Deterministyczna, makroskopowa zmienna określająca liczbę cząsteczek i -tego rodzaju definiowana jest jako średnia wartość N_i : $\langle N_i \rangle = \sum_{\mathbf{N}} N_i P(\mathbf{N})$. Jeśli użyjemy postaci całkowej równania master, jako pierwsze przybliżenie $d_t \langle N_i \rangle$ otrzymamy równanie makroskopowe.

Równanie (I.4) opisuje układ jednorodny, tak więc uwzględnia jedynie fluktuacje całkowitych stężeń składników. Rozszerzając wyniki dla układów blisko równowagi często przyjmuje się, że amplituda fluktuacji jest odwrotnie proporcjonalna do pierwiastka z

I. Wprowadzenie

liczby cząsteczek, więc prawdopodobieństwo silnych fluktuacji, które spowodowałyby jakościowe zmiany w całym układzie, jest bardzo niskie w układach o rozmiarach makroskopowych. Takie globalne podejście do fluktuacji jest poprawne w przypadku układów liniowych, jednak zawodzi dla układów nieliniowych, w których lokalne fluktuacje mogą spowodować jakościowe zmiany w niewielkiej części objętości [5]. Następnie dyfuzja może spowodować rozprzestrzenienie się tej zmiany na całość układu. Prawdopodobieństwo takich dużych, lokalnych fluktuacji jest znacznie większe niż dużej fluktuacji w całej objętości ze względu na mniejszą ilość cząsteczek. Tak więc konieczne jest równanie master uwzględniające różnice w populacjach cząsteczek w różnych częściach systemu. Pozwala ono również badać układy, w których ze względu na warunki początkowe występują makroskopowe niejednorodności w stężeniach.

Układ jest dzielony na komórki przestrzenne, między którymi zachodzi dyfuzyjna wymiana cząsteczek. Dla uproszczenia przyjmujemy, że w układzie znajduje się tylko jeden rodzaj cząsteczek. Interesuje nas prawdopodobieństwo $P(\{N\})$, gdzie $\{N\}$ to zbiór populacji tych cząsteczek we wszystkich komórkach przestrzennych. Komórki muszą być na tyle małe, żeby można je było traktować jako jednorodne, pomimo makroskopowych niejednorodności w układzie. Z drugiej strony nie mogą być za małe, ponieważ transport pomiędzy komórkami jest opisywany przez dyfuzję, a nie przez ruch swobodny. Równanie master uwzględniające niejednorodności przestrzenne ma postać:

$$\begin{aligned} d_t P(\{N\}) = & \sum_k \sum_j [w_j(N_k - r_j)P(N_k - r_j) - w_j(N_k)P] \\ & + \sum_k \sum_l [d_{k \rightarrow l}(N_k + 1)P(N_k + 1, N_l - 1) - d_{k \rightarrow l}(N_k)P], \end{aligned} \quad (\text{I.7})$$

gdzie $d_{k \rightarrow l}$ oznacza prawdopodobieństwo przejścia pojedynczej cząsteczki z komórki k do komórki l , przy czym uwzględnia się jedynie przejścia między sąsiednimi komórkami, a

I. Wprowadzenie

N_k to ilość cząsteczek w k -tej komórce. Po prawej stronie powyższego równania pominięto te argumenty funkcji $P(\{N\})$, które są takie same jak po lewej stronie równania. Sumy po j brane są po wszystkich reakcjach, natomiast po k i po l są po wszystkich komórkach przestrzennych.

Pierwszy człon tego równania oznacza przyływ i wypływ prawdopodobieństwa na skutek reakcji, natomiast drugi - na skutek dyfuzji. Prawdopodobieństwa przejścia dla dyfuzji zależą od wybranego podziału przestrzeni na komórki. W ogólności można je liczyć na podstawie prawa Ficka stosując metodę różnic skończonych [21]. W przypadku jednowymiarowym, gdy wszystkie komórki mają takie same rozmiary, dywergencję z gradientu populacji w k -tej komórce można liczyć jako $(N_{k-1} + N_{k+1} - 2N_k)/(\Delta x)^2$, gdzie Δx to wielkość komórki [5]. Odpowiadające temu wyrażeniu prawdopodobieństwo przejścia dyfuzyjnego wynosi

$$d_{k \rightarrow l}(N_k) = \frac{DN_k}{\Delta x^2} \delta_{k \pm 1, l}, \quad (\text{I.8})$$

gdzie $\delta_{i,j}$ oznacza deltę Kroneckera.

Równanie master jest podejściem pośrednim pomiędzy makroskopowymi równaniami reakcji-dyfuzji a opisem mikroskopowym. Poza niektórymi prostymi przypadkami, nie ma ono analitycznego rozwiązania. Jednakże na jego podstawie możliwe są symulacje dynamiki układu za pomocą metody kinetic Monte Carlo (KMC), opisaney w rozdziale. 4.2.

2. Nieliniowe układy dynamiczne

Rozdział ten zawiera wprowadzenie do nieliniowych układów dynamicznych [22–24]. Różnorodność jakościowo różnych zachowań układu dynamicznego rośnie wraz z liczbą zmiennych go opisujących. Moje badania dotyczyły efektów, które występują w układach opisywanych jedną (multistabilność, fronty falowe) lub dwiema (chemiczne oscylacje, struktury Turinga) zmiennymi, więc układy o większej liczbie zmiennych, w których może wystąpić chaos deterministyczny [25], nie będą przedstawione.

W kontekście chemicznym zmiennymi zazwyczaj są stężenia reagentów. W ujęciu makroskopowym dynamikę systemu opisuje układ równań deterministycznych na pochodne poszczególnych stężeń po czasie, w postaci (I.1). Wartości stężeń, dla których wszystkie te pochodne równe są zeru, nazywamy stanami stacjonarnymi. Poza przypadkami krytycznymi, które odgrywają niewielką rolę w rzeczywistych układach, stan stacjonarny może być albo stabilny, tzn. gdy niewielkie wychylenia od niego zanikają, albo niestabilny, gdy niewielkie wychylenia powodują przejście do innego, stabilnego atraktora. W ujęciu deterministycznym układ nie jest w stanie opuścić stanu stacjonarnego.

W ujęciu mezoskopowym charakterystyczny dla układu jest stacjonarny rozkład prawdopodobieństwa, spełniający $d_t P(\{N\}) = 0$. Niezależnie od początkowego rozkładu prawdopodobieństwa stanów, z biegiem czasu będzie on zbiegał do rozkładu stacjonarnego. Rozkład stacjonarny posiada lokalne maksima dla wartości odpowiadających stabilnym stanom stacjonarnym z równania makroskopowego, ale rzeczywisty stan układu nieustannie fluktuuje w okolicy tych maksimów. Stanom niestabilnym odpowiadają lokalne minima rozkładu prawdopodobieństwa.

W ogólności punkt, lub zbiór punktów w przestrzeni fazowej, czyli przestrzeni zmiennych opisujących układ, do którego dąży układ dynamiczny, nazywamy atraktorem. Układ o dowolnym stanie początkowym będzie ewoluował do któregoś z atraktorów dla $t \rightarrow \infty$. Część przestrzeni fazowej, z której punkty zbiegają do danego atraktora, na-

zywamy obszarem przyciągania tego atraktora. W dwuwymiarowej przestrzeni fazowej, jeżeli istnieje kilka atraktorów, ich obszary przyciągania rozdzielone są przez separatory (które przechodzą przez niestabilne stany stacjonarne) lub niestabilne cykle graniczne. Część przestrzeni fazowej, dla której jedna z pochodnych układu równań (I.1) równa jest zeru, nazywamy izokliną (*nullcline*). Stany stacjonarne znajdują się na przecięciach wszystkich izoklin. Stabilność stanu stacjonarnego można ustalić za pomocą liniowej analizy stabilności. Metoda ta oraz podstawowe rodzaje stanów stacjonarnych zostaną opisane w rozdziale. 2.1.

2.1. Układy jednorodne

Układy jednorodne są to układy, w których zaniedbywalne są przestrzenne różnice w stężeniach reagentów. Przykładem takiego układu są reaktory z mieszaniem. Zmienne zależą wówczas jedynie od czasu i nie uwzględnia się zjawisk transportu. Stan układu składającego się z N reagentów opisuje wektor $\mathbf{c} = [c_1, c_2, \dots, c_N]$, gdzie c_i to stężenie i -tego reagenta. W ujęciu makroskopowym, dynamikę opisuje układ N równań różniczkowych:

$$\begin{aligned} d_t c_1 &= f_1(\mathbf{c}) \\ &\vdots \\ d_t c_N &= f_N(\mathbf{c}). \end{aligned} \tag{I.9}$$

Stany stacjonarne można znaleźć rozwiązując układ równań $d_t \mathbf{c} = 0$. Stabilność stanu stacjonarnego \mathbf{c}^s określamy poprzez rozwinięcie równań z układu (I.9) w szereg Taylora wokół tego stanu [23, 24]. Ponieważ interesują nas niewielkie wychylenia $\mathbf{u} = \mathbf{c} - \mathbf{c}^s$,

I. Wprowadzenie

zachowujemy jedynie człony liniowe. Uwzględniając $f_i(\mathbf{c}^s) = 0$, otrzymujemy:

$$d_t \mathbf{u}^T = \mathbf{J}^s \mathbf{u}^T, \quad \mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial c_1} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial c_N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_N}{\partial c_1} & \cdots & \frac{\partial f_N}{\partial c_N} \end{bmatrix}, \quad (\text{I.10})$$

gdzie \mathbf{J}^s oznacza macierz Jacobiego liczoną w punkcie \mathbf{c}^s . Rozwiązanie układu równań (I.10) ma postać kombinacji liniowej czynników $\exp(\lambda_i t)$, $i = 1, \dots, N$, gdzie λ_i są to wartości własne macierzy \mathbf{J}^s , którym odpowiadają wektory własne \mathbf{v}_i . Stan stacjonarny jest stabilny, gdy część rzeczywista wszystkich tych wartości własnych jest ujemna, a niestabilny, gdy któraś z nich jest dodatnia. Jeżeli któraś z wartości własnych ma niezerową część urojoną, układ w okolicy stanu \mathbf{c}^s będzie się poruszał po przestrzeni fazowej w sposób oscylacyjny w płaszczyźnie zawierającej wektor własny odpowiadający tej wartości własnej. Stan stacjonarny, którego wszystkie wartości własne są liczbami rzeczywistymi, nazywamy węzłem. Natomiast taki, którego wszystkie wartości własne są liczbami zespolonymi z niezerową częścią urojoną, nazywamy ogniskiem. Na Rys. I.1 pokazane są najważniejsze rodzaje stanów stacjonarnych w układach dwóch zmiennych. W zależności od wartości własnych Jakobianu, są to [26, 27]:

- $\lambda_1 \in \mathbb{R}, \quad \lambda_2 \in \mathbb{R}, \quad \lambda_1 \neq \lambda_2, \quad \lambda_1 < 0, \quad \lambda_2 < 0$

Stabilny węzeł - układ w sposób eksponencjalny w czasie zmierza do stanu stacjonarnego wzdłuż wektorów własnych Jakobianu. Rysunek I.1(a) przedstawia trajektorie układu dla przypadku $\lambda_2 < \lambda_1$, w którym w pobliżu stanu stacjonarnego układ porusza się wzdłuż wektora własnego \mathbf{v}_1 .

- $\lambda_1 \in \mathbb{R}, \quad \lambda_2 \in \mathbb{R}, \quad \lambda_1 \neq \lambda_2, \quad \lambda_1 > 0, \quad \lambda_2 > 0$

Niestabilny węzeł - układ w sposób eksponencjalny w czasie opuszcza stan stacjonarny wzdłuż wektorów własnych Jakobianu.

I. Wprowadzenie

- $\lambda_1 \in \mathbb{R}, \lambda_2 \in \mathbb{R}, \lambda_1 \neq \lambda_2, \lambda_1 < 0, \lambda_2 > 0$

Punkt siodłowy - niestabilny stanu stacjonarny, pokazany na Rys. I.1(b). Jedynie niewielkie wychylenia wzdłuż wektora \mathbf{v}_1 będą zanikały. Wzdłuż wektorów własnych przez punkt siodłowy przechodzą separatory.

- $\lambda_1 \in \mathbb{C}, \lambda_2 \in \mathbb{C}, \lambda_1, \lambda_2 = \alpha \pm i\beta, \alpha < 0$

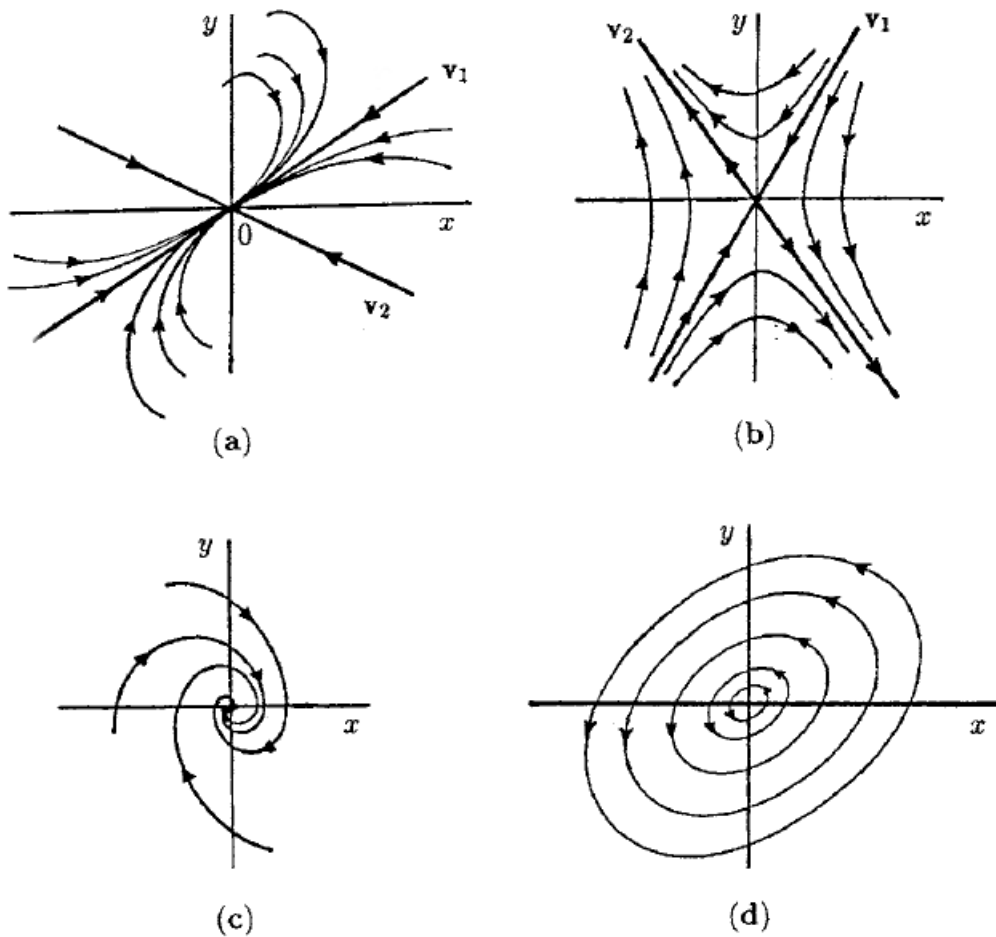
Stabilne ognisko - rozwiązanie układu równań (I.10) zawiera człony proporcjonalne do $\exp[\pm i\beta t]$, więc układ zmierza do stanu stacjonarnego w sposób oscylacyjny, co jest pokazane na Rys. I.1(c).

- $\lambda_1 \in \mathbb{C}, \lambda_2 \in \mathbb{C}, \lambda_1, \lambda_2 = \alpha \pm i\beta, \alpha > 0$

Niestabilne ognisko - układ w sposób oscylacyjny opuszcza stan stacjonarny.

- $\lambda_1 \in \mathbb{C}, \lambda_2 \in \mathbb{C}, \lambda_1, \lambda_2 = \pm i\beta$

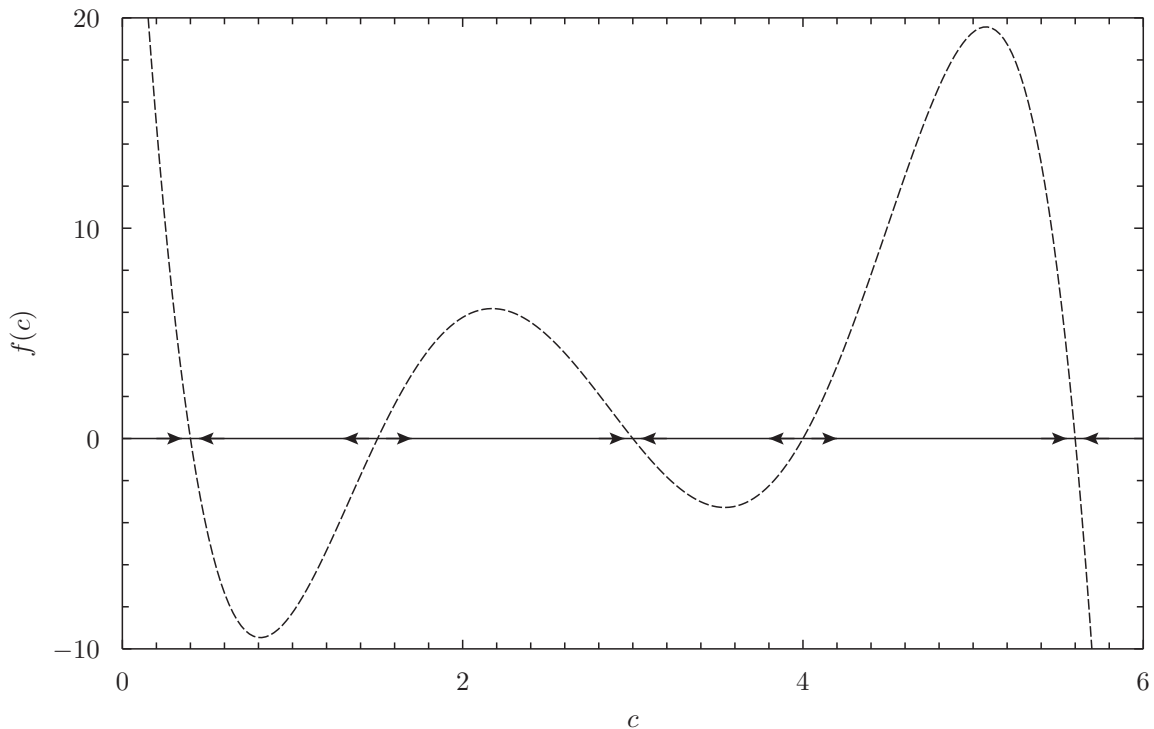
Centrum - trajektorie wokół stanu stacjonarnego mają kształt elips (Rys. I.1(d)). Z analizy liniowej wynika, że nie ma przyciągania ani odpychania od centrum, więc w celu ustalenia faktycznej stabilności stanu potrzebne jest uwzględnienie członów nieliniowych.



Rysunek I.1.: Podstawowe rodzaje stanów stacjonarnych w układach dwóch zmiennych x i y : (a) stabilny węzeł, (b) punkt siodłowy, (c) stabilne ognisko, (d) centrum . Wektory własne Jakobianu oznaczone są jako v_1 i v_2 . (za: Murray, Mathematical Biology [26])

2.1.1. Multistabilność

Multistabilność oznacza istnienie więcej niż jednego stabilnego stanu stacjonarnego. Sytuacja taka może mieć miejsce już w układach opisywanych jedną zmienną $d_t c = f(c)$. W tym przypadku warunkiem stabilności stanu stacjonarnego c_s jest $f'(c)|_{c_s} < 0$. Przykładowa funkcja odpowiadająca układowi z trzema stabilnymi stanami stacjonarnymi pokazana jest na Rys. I.2. Stany niestabilne rozdzielają obszary atrakcji stanów stacjonarnych.



Rysunek I.2.: Przykładowa postać funkcji $f(c)$ układu multistabilnego.

Prostym modelem układu bistabilnego, to jest posiadającego dwa stabilne stany stacjonarne, jest model Schlögl'a [28, 29]:



I. Wprowadzenie

gdzie stężenia składników A i B przyjmuje się za stałe. Założenie takie można przyjąć gdy te stężenia są znacznie większe od stężenia składnika X, lub gdy są one utrzymywane na stałym poziomie poprzez wymianę z zewnętrznymi rezerwuarami, jak w przypadku reaktora typu CSTR (continuous stirred tank reactor). Dynamikę układu opisuje jedno równanie, mające postać wielomianu trzeciego stopnia:

$$d_t X = -k_{-1}X^3 + k_1AX^2 - k_2X + k_{-2}B, \quad (\text{I.13})$$

gdzie kursywą oznaczone są stężenia danego składnika. Równanie to może mieć do trzech miejsc zerowych X_0, X_1, X_2 , odpowiadających dwóm stabilnym stanom stacjonarnym przedzielonym przez jeden niestabilny stan stacjonarny. W ujęciu deterministycznym układ może przebywać w jednym ze stanów stacjonarnych i nie są możliwe przejścia między nimi. Bardziej interesujące zachowanie układu ujawnia się, gdy uwzględnimy efekty stochastyczne. Stacjonarny rozkład prawdopodobieństwa posiada lokalne maksima w punktach N_{X0} i N_{X2} , odpowiadające stabilnym stanom stacjonarnym. Pomiedzy tymi maksimami znajduje się lokalne minimum N_{X1} , czyli niestabilny stan stacjonarny. Stacjonarny rozkład prawdopodobieństwa można policzyć z warunku na zanik wypadkowych strumieni prawdopodobieństwa pomiędzy stanami. Załóżmy, że możliwe są przejścia tylko między stanami, których populacje różnią się o 1, tak jak w modelu (I.11,I.12). Przyjmując dowolną wartość $P(0)$, prawdopodobieństwa innych stanów wyrażają się przez wzór iteracyjny $w_+(N_X)P(N_X) = w_-(N_X + 1)P(N_X + 1)$, gdzie w_+ to prawdopodobieństwo przejścia do stanu o populacji większej o jeden, a w_- to prawdopodobieństwo przejścia w odwrotną stronę.

Układ może pozostawać przez długi czas w okolicy któregoś z maksimów, jednak odpowiednio duże fluktuacje mogą spowodować przejście w okolice drugiego stanu stabilnego. Średni czas takiego przejścia można obliczyć wykorzystując prawdopodobieństwa przejścia z równania master (I.4) [19]:

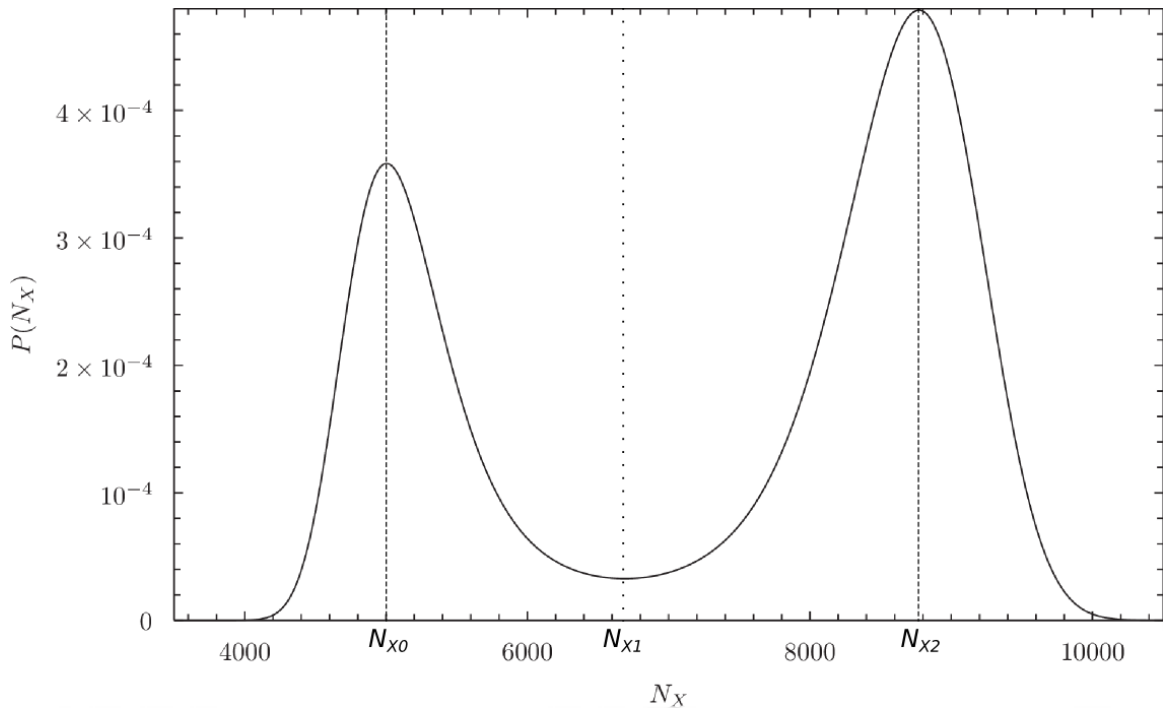
I. Wprowadzenie

$$\tau_{0 \rightarrow 2} = \sum_{\nu=N_{X_0}}^{N_{X_2}-1} \sum_{\mu=0}^{\nu} \frac{1}{w_+(\mu)} \prod_{\xi=\mu+1}^{\nu} \frac{w_-(\xi)}{w_+(\xi)} \quad (\text{I.14})$$

$$\tau_{2 \rightarrow 0} = \sum_{\nu=N_{X_0}}^{N_{X_2}-1} \sum_{\mu \geq \nu} \frac{1}{w_-(\mu)} \prod_{\xi=\nu+1}^{\mu} \frac{w_+(\xi)}{w_-(\xi)}, \quad (\text{I.15})$$

gdzie $\tau_{0 \rightarrow 2}$ oznacza średni czas przejścia ze stanu N_{X_0} do stanu N_{X_2} , a $\tau_{2 \rightarrow 0}$ czas przejścia w odwrotnym kierunku. Jeżeli iloczyn znajdujący się na końcu równań (I.14) nie zawiera żadnych członów, uznaje się go za równy jedności.

Przykładowy rozkład $P(N_X)$ układu bistabilnego przedstawiony jest na Rys. I.3. Średni czas przejścia między stanami jest tym krótszy, im bliżej siebie znajdują się te stany oraz im większe jest prawdopodobieństwo odpowiadające stanowi niestabilnemu znajdującemu się między nimi.



Rysunek I.3.: Rozkład prawdopodobieństwa stanów w układzie Schlögla. Linie kreskowane oznaczają stany stabilne, linia kropkowana stan niestabilny.

2.1.2. Chemiczne oscylacje

W układach opisywanych co najmniej dwiema zmiennymi możliwe jest pojawienie się nowego rodzaju atraktora nazywanego stabilnym cyklem granicznym. W przestrzeni fazowej jest to zamknięta orbita wzdłuż której podąża układ i do której zbiegają pobliskie trajektorie. W przebiegu czasowym oznacza to regularne i niegasnące oscylacje stężeń składników. Ogólne warunki na istnienie oraz liczbę cykli granicznych nie są znane. Na podstawie twierdzenia Poincarégo-Bendixsona wiadomo jednak, że w każdym jednospójnym obszarze dwuwymiarowej przestrzeni fazowej, który nie zawiera stabilnych stanów stacjonarnych i do którego wnętrza wchodzi okoliczne trajektorie, musi istnieć cykl graniczny [30].

Jednym ze sposobów pojawienia się stabilnego cyklu granicznego jest nadkrytyczna bifurkacja Hopfa [31]. Polega ona na tym, że przy zmianie wartości parametrów następuje przejście od wartości własnej Jakobianu o ujemnej części rzeczywistej, przez zero, do $\text{Re}\lambda > 0$, przy czym części urojone wartości własnych są niezerowe, czyli jest to przejście od stabilnego do niestabilnego ogniska.

Rozważamy układ dwóch zmiennych:

$$d_t c_1 = f(c_1, c_2), \quad d_t c_2 = g(c_1, c_2). \quad (\text{I.16})$$

Przyjmijmy, że układ ten posiada tylko jeden stan stacjonarny (c_1^s, c_2^s) . Dla ułatwienia analizy jego stabilności wprowadzamy nowe zmienne $x = c_1 - c_1^s, y = c_2 - c_2^s$, dzięki czemu badany stan stacjonarny znajduje się w punkcie $x = 0, y = 0$. Linearyzując równania (I.16) wokół tego stanu otrzymujemy:

$$d_t x = f_x|_{(0,0)} x + f_y|_{(0,0)} y \quad (\text{I.17})$$

$$d_t y = g_x|_{(0,0)} x + g_y|_{(0,0)} y. \quad (\text{I.18})$$

I. Wprowadzenie

Stabilność tego stanu określają wartości własne Jakobianu powyższego układu. Można je policzyć na podstawie wielomianu charakterystycznego Jakobianu w punkcie stacjonarnym:

$$\det(\mathbf{J}^s - \lambda \mathbf{I}) = \lambda^2 - \lambda \text{tr}(\mathbf{J}^s) + \det(\mathbf{J}^s) = 0. \quad (\text{I.19})$$

Wartości własne spełniające to równanie wynoszą:

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{tr}(\mathbf{J}^s) \pm \sqrt{\text{tr}^2(\mathbf{J}^s) - 4 \det(\mathbf{J}^s)}}{2}. \quad (\text{I.20})$$

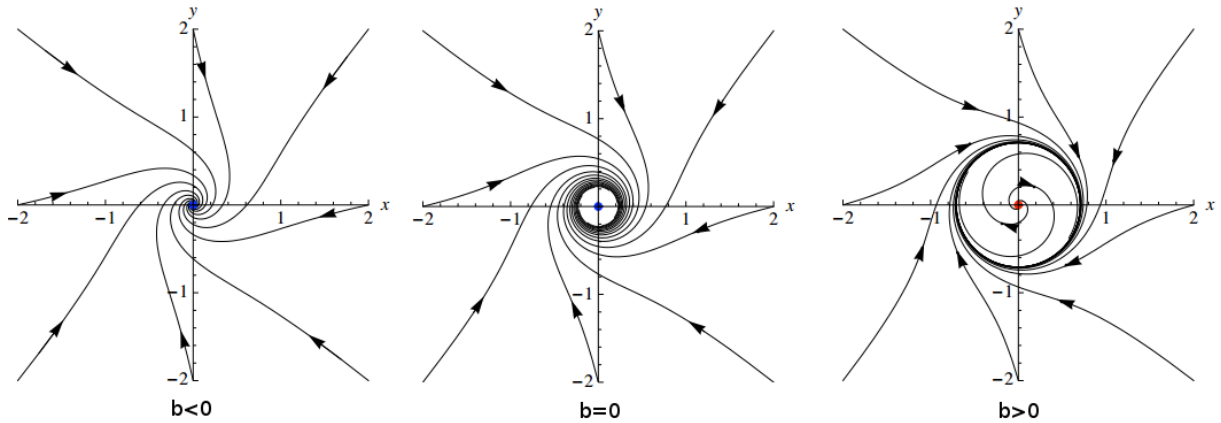
Stan (0,0) będzie więc niestabilnym ogniskiem pod warunkiem, że:

$$\text{tr}(\mathbf{J}^s) > 0, \quad \text{tr}^2(\mathbf{J}^s) < 4 \det(\mathbf{J}^s). \quad (\text{I.21})$$

Nadkrytyczna bifurkacja Hopfa następuje dla takiej zmiany parametrów, która powoduje przejście od ujemnej do dodatniej wartości śladu Jakobianu, przy zachowaniu $\det(\mathbf{J}^s) > 0$. Stan stacjonarny staje się niestabilny a układ opuści go w sposób oscylacyjny. Ponieważ nie ma już więcej stanów stacjonarnych, a żaden realistyczny schemat reakcji nie może pozwalać na dążenie stężeń do nieskończoności, układ osiągnie inny rodzaj atraktora. Okazuje się, że będzie to stabilny cykl graniczny otaczający badany stan stacjonarny. Charakterystyczne dla tego rodzaju bifurkacji jest to, że amplituda cyklu granicznego wzrasta wraz z oddalaniem się od bifurkacji. Schemat przejścia od stabilnego ogniska do stabilnego cyklu granicznego pokazany jest na Rys. I.4.

Klasycznym modelem oscylacyjnego układu chemicznego jest “Brusselator” [32]. Za-

I. Wprowadzenie



Rysunek I.4.: Nadkrytyczna bifurkacja Hopfa w przestrzeni fazowej x, y . Jako b oznaczony jest parametr bifurkacyjny, bifurkacja zachodzi dla $b = 0$. Na niebiesko zaznaczone są stabilne ogniska, a na czerwono niestabilne ognisko. (za: <http://www.me.rochester.edu/courses/ME406/webexamp6/bifurc6.pdf>)

wiera on dwa składniki o zmiennym stężeniu: X i Y.



Jest to model reakcji w układzie otwartym, w którym następuje produkcja składnika E ze składnika A oraz składnika D ze składnika B. Dla wygody stosujemy następującą zamianę zmiennych

$$X' = \sqrt{\frac{k_3}{k_4}} X, \quad Y' = \sqrt{\frac{k_3}{k_4}} Y, \quad t' = k_4 t \quad (\text{I.26})$$

$$A' = \sqrt{\frac{k_1^2 k_3}{k_4^3}} A, \quad B' = \frac{k_2}{k_4} B. \quad (\text{I.27})$$

W nowych zmiennych, pomijając primy w oznaczeniach, równania kinetyczne mają

I. Wprowadzenie

postać

$$d_t X = X^2 Y - (B + 1)X + A \quad (\text{I.28})$$

$$d_t Y = -X^2 Y + BX. \quad (\text{I.29})$$

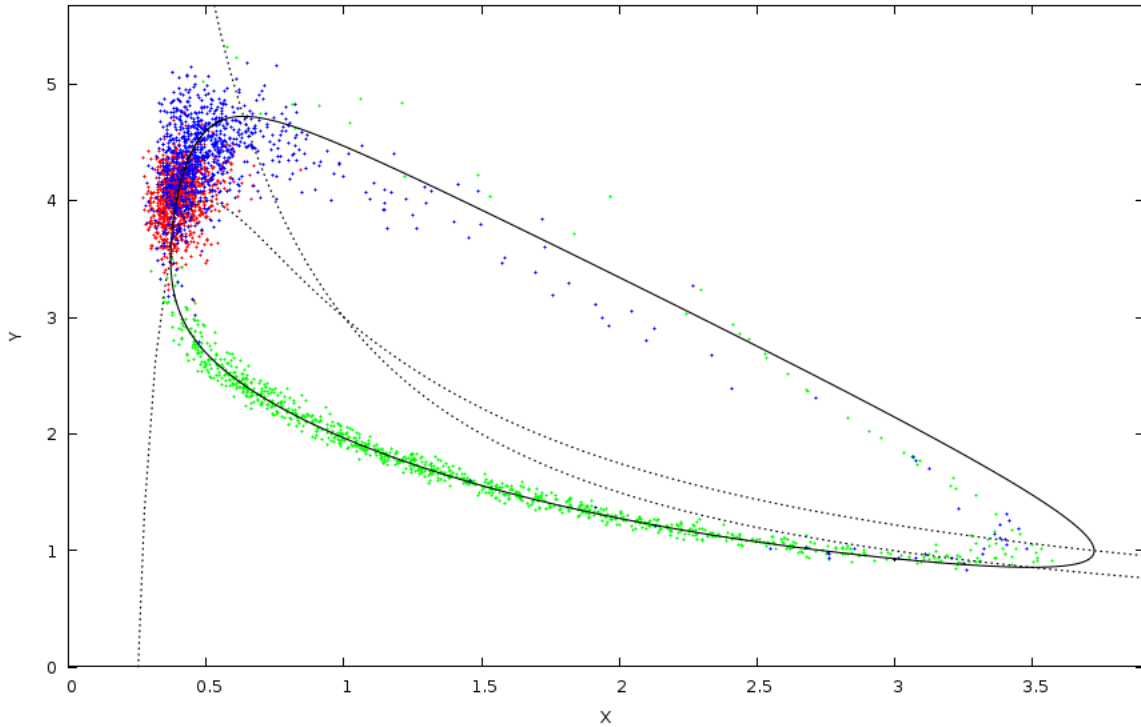
Model ten posiada tylko jeden stan stacjonarny $X_0 = A$, $Y_0 = \frac{B}{A}$. Jakobian w tym punkcie ma postać:

$$\mathbf{J}^s = \begin{bmatrix} B - 1 & A^2 \\ -B & -A^2 \end{bmatrix}. \quad (\text{I.30})$$

Na podstawie warunków (I.21) wiemy, że nadkrytyczna bifurkacja Hopfa ma miejsce w punkcie:

$$B = A^2 + 1. \quad (\text{I.31})$$

Cykl graniczny jest to atraktor strukturalnie stabilny. Oznacza to, że wychylenia od jego trajektorii będą zanikały, co go odróżnia od oscylacji w układzie zachowawczym, w którym trajektoria zależy od warunków początkowych [26, 33, 34]. Tak więc cykl graniczny jest stabilny wobec fluktuacji, poza przypadkiem fluktuacji równoległych do jego trajektorii, które nie będą zanikały. Efekt ten nazywa się dyfuzją fazy (*phase diffusion*) cyklu granicznego. Rozważmy dużą liczbę identycznych układów, które początkowo są w tym samym punkcie na cyklu granicznym. Wraz z upływem czasu fazy ich oscylacji rozejdą się na skutek fluktuacji, aż dla $t \rightarrow \infty$ ich fazy nie będą w ogóle skorelowane. To zjawisko zilustrowane jest na Rys. I.5. Już po jednym okresie oscylacji stany oscylatorów pokrywają cały cykl graniczny. Ponadto widać, że układ szybciej przemieszcza się przez obszar z dala od izoklin, natomiast wolniej blisko nich.



Rysunek I.5.: Przestrzeń fazowa modelu Brusselatora dla parametrów $A = 1$, $B = 3$. Czarną linią ciągłą oznaczony jest cykl graniczny, a liniami kropkowanymi izokliny. Kolorowe punkty oznaczają wyniki symulacji stochastycznych wykonanych metodą kinetic Monte Carlo, przeprowadzonych dla 1000 niezależnych układów o objętości $V = 500$ i początkowo znajdujących się w stanie $X = 3$, $Y = 0.93$, który znajduje się na cyklu granicznym. Różne kolory oznaczają stany każdego z tych układów w różnych momentach: czerwone dla $t = 11$, niebieskie dla $t = 22$, a zielone dla $t = 33$.

2.2. Układy reakcja-dyfuzja

W wielu rzeczywistych układach mogą wystąpić przestrzenne różnice w stężeniach reagentów. W takim przypadku w równaniach dynamicznych uwzględniany jest dyfuzyjny transport składników. Dynamikę opisuje układ równań typu:

$$\partial_t c_i(\mathbf{x}, t) = f_i(c_1, c_2, \dots, c_N) + D_i \Delta c_i, \quad (\text{I.32})$$

gdzie D_i to współczynnik dyfuzji i -tego składnika.

2.2.1. Fronty falowe

Rozważmy niejednorodny układ chemiczny, którego dynamika zezwala na przebywanie przez długi okres czasu w jednym z dwóch stanów stacjonarnych. Załóżmy, że część układu znajduje się w jednym, a reszta w drugim z nich. Wówczas na granicy między tymi obszarami nastąpi transport dyfuzyjny składników, który, w połączeniu z reakcjami chemicznymi, spowoduje powiększanie się jednego z tych obszarów kosztem drugiego. Rozchodzący się gradient stężeń nazywany jest frontem falowym. W najprostszym przypadku jednowymiarowego układu z jedną zmienną dynamikę opisuje równanie:

$$\partial_t c(x,t) = f(c) + D\partial_{xx}c. \quad (\text{I.33})$$

Szukamy rozwiązania tego równania, które by opisywało front przemieszczający się ze stałą prędkością v w kierunku dodatnim osi x [35]. Dodatkowo zakładamy, że front nie zmienia kształtu w czasie. Takie rozwiązanie ma postać:

$$c(x,t) = \tilde{c}(x - vt) = \tilde{c}(z), \quad z = x - vt. \quad (\text{I.34})$$

Po podstawieniu do (I.33) otrzymujemy równanie różniczkowe zwyczajne drugiego rzędu:

$$Dd_{zz}\tilde{c} + vd_z\tilde{c} + f(\tilde{c}) = 0. \quad (\text{I.35})$$

Sposób rozwiązywania tego równania zależy od postaci funkcji $f(c)$. Ważną grupę stanowią układy posiadające jeden stabilny stan stacjonarny dla $c = 1$ oraz jeden quasi-stabilny stan stacjonarny $c = 0$. Stan quasi-stabilny jest to taki stan stacjonarny, który z punktu widzenia dynamiki reakcji jest niestabilny, ale układ nie opuszcza go, ponieważ nie mogą pojawić się odpowiednie fluktuacje ze względu na brak cząsteczek odpowiedniego typu. Destabilizacja tego stanu może nastąpić tylko, gdy na skutek dyfuzji pojawią

I. Wprowadzenie

się takie cząsteczki. Front będzie się rozprzestrzeniał od obszaru w stanie $c = 1$ na obszar w stanie $c = 0$, co nakłada następujące warunki na funkcję $\tilde{c}(z)$:

$$\lim_{z \rightarrow \infty} \tilde{c}(z) = 0, \quad \lim_{z \rightarrow -\infty} \tilde{c}(z) = 1. \quad (\text{I.36})$$

Fronty rozchodzące się pomiędzy stanem quasi-stabilnym a stabilnym dzielimy na dwa rodzaje: fronty ciągnięte (*pulled fronts*) i fronty pchane (*pushed fronts*) [36]. Fronty ciągnięte charakteryzują się tym, że pochodna $f'(c)$ ma najwyższą wartość w stanie stacjonarnym $c = 0$ znajdującym się przed czołem frontu. Wówczas prędkość propagacji frontu zdeteminowana jest poprzez dynamikę reakcji na jego czele, gdzie $f(c) \approx 0$, a więc można zastosować przybliżenie liniowe funkcji $f(c)$, co daje:

$$Dd_{zz}\tilde{c} + vd_z\tilde{c} + f'(0)\tilde{c} = 0. \quad (\text{I.37})$$

To równanie posiada realistyczne rozwiązanie w postaci funkcji nieujemnej pod warunkiem, że:

$$v \geq v_c = 2\sqrt{Df'(0)}. \quad (\text{I.38})$$

Tak więc prędkość stabilnych frontów ciągniętych jest ograniczona od dołu przez wartość krytyczną v_c . Szerokość frontu definiuje się jako wartość bezwzględną odwrotności jego nachylenia w punkcie przegięcia. Przyjmując, że punkt przegięcia spełnia $c = 1/2$, szerokość wyraża się jako $w = v/f(0.5)$, jest więc proporcjonalna do jego prędkości. Ponieważ szybkość nie jest jednoznacznie określona, zależy ona od warunków początkowych: dla frontów węższych od $v_c/f(0.5)$ prędkość będzie dążyła do v_c , natomiast fronty szersze będą propagowały odpowiednio szybciej [37–39].

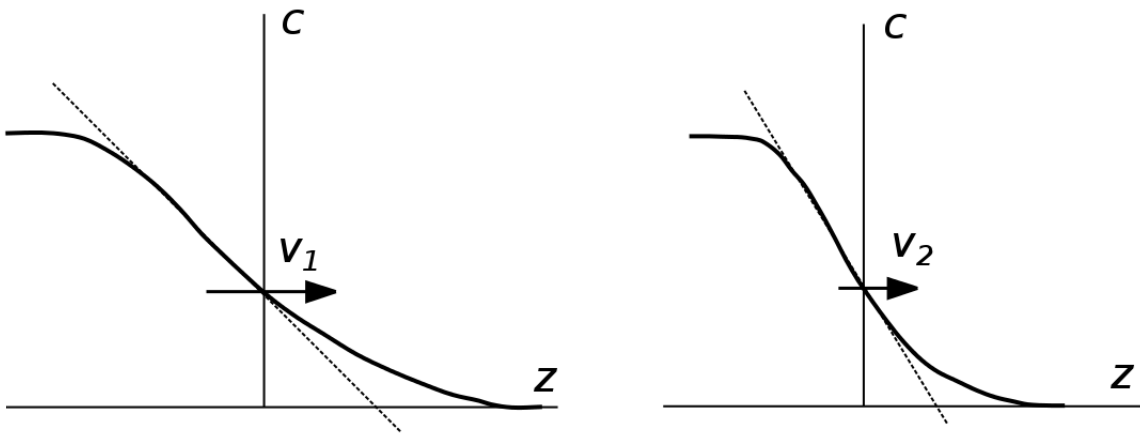
Ważnym przykładem frontu ciągniętego jest model Fisher-Kolmogorov-Petrovsky-Piskunow (FKPP) [40, 41]. Jest to ogólny model mający zastosowanie do badania wielu zjawisk, takich jak rozprzestrzenianie się korzystnego genu w populacji, czy rozchodzenie

I. Wprowadzenie

się chorób zakaźnych. W kontekście chemicznym oznacza on rozchodzenie się frontu na skutek reakcji $A + B \xrightarrow{k} 2A$ przy zachowaniu całkowitej liczby cząsteczek $c_A + c_B = 1$. Układ opisywany jest jedną zmienną $c = c_A$ o dynamice:

$$f(c) = kc(1 - c). \quad (\text{I.39})$$

Krytyczna szybkość frontu FKPP wynosi $v = 2\sqrt{kD}$ a odpowiadająca jej szerokość $w = 8\sqrt{D/k}$. Przykładowe profile frontów FKPP pokazane są na Rys. I.6.



Rysunek I.6.: Kształt frontu falowego w modelu FKPP dla dwóch różnych prędkości propagacji $v_1 > v_2$. Linia przerywaną oznaczony jest gradient profilu frontu w punkcie przegięcia. (za: Murray, *Mathematical Biology* [26])

W przypadku, gdy pochodna $f'(c)$ ma maksimum dla $c > 0$, szybkość frontu jest określana przez dynamikę reakcji nie na czele frontu, ale w jego wnętrzu. Takie fronty nazywamy frontami pchanymi. Nie ma ogólnego analitycznego wyrażenia na ich szybkość, ale również jest ona ograniczona od dołu przez wartość krytyczną v_p , przy czym $v_p > v_c$.

Wiele modeli reakcja-dyfuzja opisujących rzeczywiste układy posiada więcej niż jeden stabilny stan stacjonarny i często pojawia się zagadnienie rozchodzenia się frontu

I. Wprowadzenie

pomiędzy dwoma takimi stanami. Ten przypadek jest jakościowo różny od dotychczas rozważanych, ponieważ pomiędzy dwoma stanami stabilnymi zawsze znajduje się jeden stan niestabilny, który rozdziela ich obszary przyciągania [42]. Najprostszy model takiego frontu, zwanego *trigger front*, opisuje równanie $f(c)$ posiadające trzy miejsca zerowe $c_0 < c_1 < c_2$. Szybkość jego propagacji jest ściśle określona i wynosi

$$v = -\frac{\int_{c_0}^{c_2} f(c)dc}{\int_{c_0}^{c_2} \frac{dc}{dz} dc}. \quad (\text{I.40})$$

Dla modelu Schlögl'a (patrz rozdział 2.1.1) prędkość ta wynosi $v = \sqrt{k_{-1}D/2}(c_0 + c_2 - 2c_1)$, gdzie D to współczynnik dyfuzji [26]. Kierunek propagacji takiego frontu jest zdefiniowany przez stosunek prawdopodobieństw stanów stacjonarnych. Przykładowo, dla rozkładu z Rys. I.3, front będzie przemieszczał się od bardziej prawdopodobnego stanu N_{X2} w kierunku stanu N_{X0} .

2.2.2. Struktury Turinga

Szukając możliwych mechanizmów morfogenezy, t.j. powstawania kształtów w królestwie zwierząt, Turing pokazał, że w odpowiednich warunkach reakcje chemiczne w połączeniu z dyfuzją mogą powodować spontaniczne powstawanie stabilnych struktur przestrzennych w stężeniach reagentów [26, 43]. Struktury te mogą powstawać w układach o co najmniej dwóch składnikach i kluczowa jest różnica w mobilnościach tych dwóch rodzajów cząsteczek. Szerszą teorię tzw. struktur dyssypatywnych, t.j. powstających w układach podtrzymywanych z dala od równowagi poprzez przepływy termodynamiczne, rozwinął Prigogine [5, 44, 45].

Powstawanie struktur Turinga przedstawimy na przykładzie jednowymiarowego układu

I. Wprowadzenie

opisywanego dwiema zmiennymi u i v .

$$\partial_t u(x,t) = f(u,v) + D_u \partial_{xx} u \quad (\text{I.41})$$

$$\partial_t v(x,t) = g(u,v) + D_v \partial_{xx} v. \quad (\text{I.42})$$

Zakładamy, że punkt $(0,0)$ to stan stacjonarny układu, czyli $f(0,0) = g(0,0) = 0$. Skalę odległości dobieramy tak, żeby uzyskać $D_u = 1$. Stosunek stałych dyfuzji oznaczamy jako $d = D_v/D_u$. Za pomocą analizy stabilności liniowej chcemy określić warunki, dla których stan ten jest stabilny wobec jednorodnych zaburzeń, ale niestabilny wobec zaburzeń przestrzennie periodycznych.

Analiza stabilności liniowej układu dwóch zmiennych bez dyfuzji opisana jest w rozdziale. 2.1.2. Na podstawie równania (I.19) wiemy, że stan $(0,0)$ jest jednorodnie stabilny, jeśli wyznacznik macierzy Jacobiego w tym punkcie jest dodatni, a jej ślad jest ujemny:

$$\text{tr} \mathbf{J}|_{(0,0)} = (f_u + g_v)|_{(0,0)} < 0, |\mathbf{J}| = (f_u g_v - f_v g_u)|_{(0,0)} > 0. \quad (\text{I.43})$$

Następnie przeprowadzimy analizę stabilności pełnego układu, uwzględniając dyfuzję. Przedstawmy rozwiązania w postaci kombinacji liniowej członów harmoniczných

$$u(x,t) = \sum_{i=1}^{i=\infty} a_i \exp(\lambda_i t + ik_i x) \quad (\text{I.44})$$

$$v(x,t) = \sum_{i=1}^{i=\infty} b_i \exp(\lambda_i t + ik_i x). \quad (\text{I.45})$$

Po linearyzacji funkcji f i g w okolicy punktu $(0,0)$ i z uwzględnieniem (I.44,I.45)

I. Wprowadzenie

układ równań (I.41,I.42) przybiera postać

$$\lambda_i u = f_u(0,0)u + f_v(0,0)v - k_i^2 u \quad (\text{I.46})$$

$$\lambda_i v = g_u(0,0)u + g_v(0,0)v - k_i^2 v \quad (\text{I.47})$$

dla każdej liczby falowej k_i . Współczynniki λ_i są to wartości własne macierzy

$$\begin{bmatrix} f_u - k_i^2 & f_v \\ g_u & g_v - k_i^2 d \end{bmatrix}_{(0,0)}, \quad (\text{I.48})$$

czyli spełniają:

$$\lambda_i^2 + \lambda_i [k_i^2(1 + d) - (f_u(0,0) + g_v(0,0))] + h(k_i^2) = 0, \quad (\text{I.49})$$

$$h(k_i^2) = dk_i^4 - (f_u(0,0)d + g_v(0,0))k_i^2 + f_u(0,0)g_v(0,0) - f_v(0,0)g_u(0,0). \quad (\text{I.50})$$

Każdej liczbie falowej odpowiadają dwie wartości własne λ_i^\pm . Jeśli część rzeczywista którejś z nich jest dodatnia, stan stacjonarny jest niestabilny wobec perturbacji przestrzennych o danej liczbie falowej i w układzie powstanie stabilna struktura przestrzenna. Może mieć to miejsce, albo gdy współczynnik przy pierwszej potęgce λ_i w powyższym równaniu jest ujemny, albo gdy $h(k_i^2) < 0$. Pierwsza z tych możliwości nie może być spełniona, ponieważ z warunków (I.43) wynika

$$f_u(0,0) + g_v(0,0) < 0. \quad (\text{I.51})$$

Druga z tych możliwości, czyli $h(k_i^2) < 0$ dla jakiegoś $k_i > 0$, może być spełniona tylko, gdy współczynnik stojący przy k_i^2 jest ujemny, ponieważ $f_u(0,0)g_v(0,0) - f_v(0,0)g_u(0,0) >$

I. Wprowadzenie

0 zgodnie z drugim warunkiem (I.43), czyli:

$$f_u(0,0)d + g_v(0,0) > 0. \quad (\text{I.52})$$

Biorąc pod uwagę (I.51) warunek ten może być spełniony tylko, gdy $d = D_v/D_u \neq 1$. Tak więc struktury Turinga mogą powstawać tylko w układach, których składniki mają różne mobilności. Nie tracąc na ogólności, możemy przyjąć że $d > 1$. Kolejnym warunkiem na powstanie struktury Turinga jest więc $f_u(0,0) > 0, g_v(0,0) < 0$. Z warunku $(f_u g_v - f_v g_u)|_{(0,0)} > 0$ (patrz równanie (I.43)) dodatkowo wynika, że $f_v(0,0)g_u(0,0) < 0$, co pozostawia dwie możliwości wyboru znaku tych pochodnych, które dają jakościowo różne struktury. Jeśli $f_v(0,0) > 0, g_u(0,0) < 0$, harmoniczne struktury obydwu składników będą w przeciwfazie, czyli minimum stężenia jednego z nich będzie odpowiadało maksimum drugiego. Natomiast dla $f_v(0,0) < 0, g_u(0,0) > 0$ struktury te będą w fazie [26].

Warunek (I.52) jest konieczny, ale niewystarczający dla uzyskania $h(k_i^2) < 0$. Warunkiem wystarczającym jest $h(k_m^2) < 0$, gdzie k_m^2 to położenie minimum funkcji $h(k_i^2)$:

$$k_m^2 = \frac{1}{2} \left(f_u + \frac{g_v}{d} \right), \quad (\text{I.53})$$

z czego wynika:

$$\frac{(df_u(0,0) + g_v(0,0))^2}{4d} > f_u(0,0)g_v(0,0) - f_v(0,0)g_u(0,0). \quad (\text{I.54})$$

Z powyższej nierówności można wyprowadzić warunek na minimalny stosunek współczynników dyfuzji dla określonych wartości stałych reakcji. Ten krytyczny stosunek oznaczmy d_c i jest on dany jako rozwiązanie równania

$$d_c^2 f_u^2(0,0) + 2(2f_v(0,0)g_u(0,0) - f_u(0,0)g_v(0,0))d_c + g_v^2(0,0) = 0. \quad (\text{I.55})$$

I. Wprowadzenie

Każdej liczbie falowej spełniającej $h(k_i^2) < 0$ odpowiada przynajmniej jedna dodatnia wartość własna λ . Zależność większej z dwóch $\text{Re}\lambda$ od liczby falowej k_i nazywa się zależnością dyspersyjną (*dispersion relation*).

Jednym z najprostszych modeli, w których mogą powstać struktury Turinga, jest model Graya-Scotta [46, 47]. Uwzględnia on dwie reakcje zachodzące w reaktorze przepływowym



Łącznie reakcje te odpowiadają zamianie substratu Y w produkt P . W reaktorze wywołany jest przepływ ϕ , który dostarcza składnik Y w tempie ϕY_0 i usuwa składniki X , Y i P . Równania reakcja-dyfuzja mają postać

$$\partial_t X = X^2 Y - (\phi + \kappa) X + \Delta X \quad (\text{I.58})$$

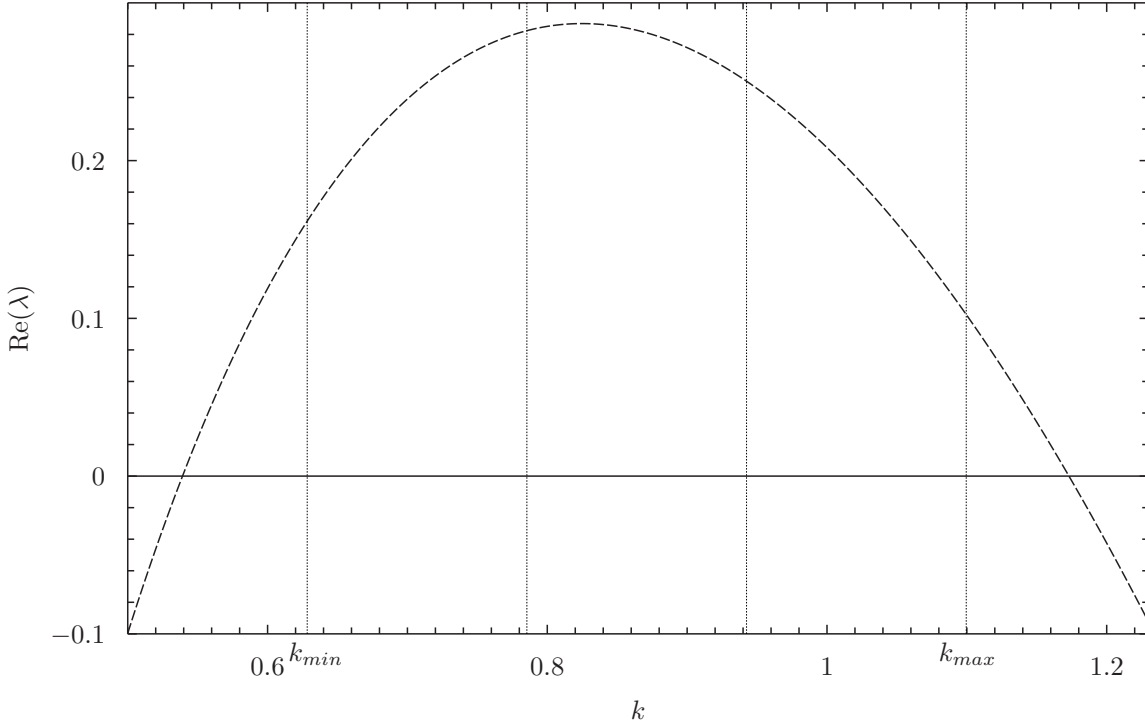
$$\partial_t Y = -X^2 Y + \phi(Y_0 - Y) + d\Delta Y. \quad (\text{I.59})$$

Skala czasu została dobrana tak, aby uzyskać $\kappa_1 = 1$, wtedy $\kappa_2 = \kappa$, natomiast skala odległości tak, aby $D_X = 1$, wtedy $D_Y = d$. Układ może mieć trzy stany stacjonarne $(0, Y_0), (X_-, Y_-), (X_+, Y_+)$, gdzie

$$X_{\pm} = \frac{\phi Y_0 \pm \sqrt{\Delta}}{2(\phi + \kappa)}, \quad Y_{\pm} = \frac{\phi + \kappa}{X_{\pm}}, \quad \Delta = (\phi Y_0)^2 - 4\phi(\phi + \kappa)^2. \quad (\text{I.60})$$

Rozważmy powstawanie struktury Turinga ze stanu (X_+, Y_+) w jednowymiarowym układzie Graya-Scotta o długości L . Jakobian w tym stanie wynosi

I. Wprowadzenie



Rysunek I.7.: Przykładowa zależność dyspersyjna dla modelu Graya-Scotta (linia przerywana). Pionowe linie kropkowane odpowiadają modom dozwolonym przez warunki brzegowe.

$$\mathbf{J}^s = \begin{bmatrix} \phi + \kappa & X_+^2 \\ -2(\phi + \kappa) & -X_+^2 - \phi \end{bmatrix}. \quad (\text{I.61})$$

Istotne znaczenie ma dobór warunków brzegowych, tutaj przyjmijmy warunki Neumanna [48]

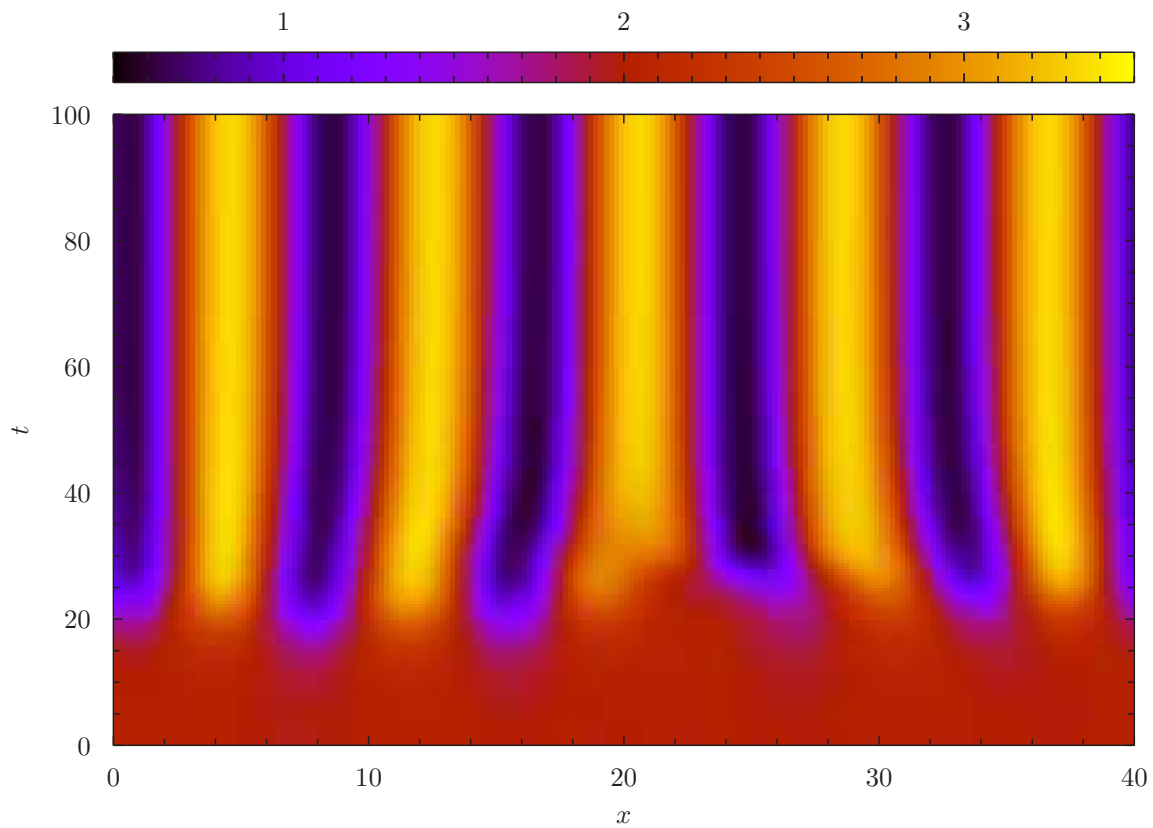
$$\partial_x u(0,t) = \partial_x v(0,t) = \partial_x u(L,t) = \partial_x v(L,t) = 0, \quad (\text{I.62})$$

co ogranicza możliwe struktury do tych o liczbie falowej $k_n = n\frac{\pi}{L}, n = 1, 2, \dots$

Przyjmijmy parametry $\kappa = 1, \phi = 1, Y_0 = 5$, dla których krytyczny stosunek współczynników dyfuzji wynosi $d_c \approx 10.4$. Załóżmy $d = 15$ i $L = 40$. Zależność dyspersyjna dla tych parametrów przedstawiona jest na Rys. I.7.

Stan (X_+, Y_+) jest niestabilny wobec wszystkich modów z zakresu od k_{min} do k_{max} , przy czym warunki brzegowe nakładają dodatkowe ograniczenia na dostępne mody. Je-

I. Wprowadzenie



Rysunek I.8.: Rozwój struktury Turinga w jednowymiarowym układzie Gray-Scotta. Oś pozioma przedstawia wymiar przestrzenny, na osi poziomej znajduje się czas, natomiast kolor odpowiada stężeniu składnika X.

żeli układ jest początkowo jednorodny, dla $t \rightarrow \infty$ dominował będzie mod o największej wartości $\text{Re}\lambda$. Na Rys. I.8 przedstawiony jest rozwój struktury Turinga z układu jednorodnego.

3. Cel pracy

Efekty charakterystyczne dla nieliniowych układów dynamicznych z dala od równowagi, które zostały przedstawione w rozdziale. 2, są wysoce wrażliwe na wewnętrzne fluktuacje. Prędkość ciągniętych frontów falowych zależy od dynamiki reakcji na czele frontu, gdzie cząsteczek jest mało, a więc fluktuacje mają duże znaczenie dla rozwoju całego frontu. W układach bistabilnych spontaniczne przejścia między stanami stacjonarnymi wywoływane są przez fluktuacje. W przypadku oscylatorów chemicznych, fluktuacje powodują dyfuzję fazy. Z kolei struktury Turinga mogą rozwinąć się z przestrzennie jednorodnego stanu stacjonarnego, gdy stochastyczne zaburzenie wyprowadzi układ z tego stanu. Kolejną przyczyną, dla której ważne jest uwzględnienie fluktuacji w opisie, jest to, że wymienione efekty odgrywają istotną rolę w funkcjonowaniu komórek organizmów żywych [26]. Fronty chemiczne pozwalają na rozprzestrzenianie się informacji wewnątrz i pomiędzy komórkami, cykle graniczne stanowią zegary komórkowe, komórki mogą przebywać w jednym z wielu stanów stacjonarnych, natomiast struktury Turinga są jednym ze sposobów powstawania zróżnicowania przestrzennego komórek. Ponieważ populacje cząsteczek wewnątrz komórek są niewielkie, w analizie powyższych efektów nieliniowych w kontekście biologicznym powinny być uwzględniane fluktuacje.

Celem pracy jest zbadanie wpływu fluktuacji wewnętrznych na zachowanie wybranych układów nieliniowych przy pomocy analizy na poziomach mezoskopowym i mikroskopowym. Punktem odniesienia będzie makroskopowe podejście deterministyczne. Poziom skomplikowania układów dynamicznych jest na tyle duży, że do ich analizowania trzeba użyć metod numerycznych, których opracowanie stanowi istotną część tej pracy. Wydajnym sposobem symulacji uwzględniających wewnętrzne fluktuacje jest technika kinetic Monte Carlo, oparta na chemicznym równaniu master. Jednakże metoda ta zawiera szereg przybliżeń i konieczne jest potwierdzenie jej wyników przez symulacje na poziomie mikroskopowym.

I. Wprowadzenie

W pierwszej części rozdziału II rozważany jest wpływ efektów stochastycznych na front FKPP i bistabilny układ Schlögl, w których szybkie reakcje chemiczne powodują zaburzenie rozkładu prędkości cząsteczek. Ważnym wynikiem tych prac jest zdefiniowanie równania master, które uwzględnia odchylenie rozkładu prędkości od Maxwellianu. Dokładność tego zaburzonego równania master określona jest poprzez porównanie jego wyników z symulacjami mikroskopowymi.

Druga część rozdziału II opisuje badania nad wpływem fluktuacji na powstawanie struktur przestrzennych, z naciskiem na powstawanie kształtu w trakcie rozwoju embrionalnego. Opracowana została metoda symulacji mikroskopowych powstawania struktur Turinga. Następnie była ona stosowana w celu objaśnienia wyników eksperymentów, polegających na zaburzaniu rozwoju zarodka. W ten sposób pokazano, że mechanizm Turinga jest zgodny z tymi doświadczeniami. Ponadto opracowano prosty schemat reakcji dla modelu “clock and wavefront”, który wyjaśnia powstawanie jednowymiarowych struktur periodycznych w zarodkach kregowców. Na podstawie tego schematu możliwe było zastosowanie metody kinetic Monte Carlo, aby zbadać wpływ fluktuacji na model “clock and wavefront”.

4. Wybrane metody numerycznego modelowania układów reakcja-dyfuzja

Dotychczas zajmowaliśmy się analitycznym opisem układów chemicznych na różnych poziomach dokładności: deterministycznym makroskopowym i stochastycznym mezoskopowym. W obydwu przypadkach, poza najprostszymi modelami, niemożliwe jest analityczne rozwiązanie równań dynamiki układu. Aby uzyskać informacje o ewolucji układu, niezbędne jest więc zastosowanie metod numerycznych.

Najbardziej efektywnie obliczeniowo jest rozwiązywanie układów równań makroskopowych. Algorytmy do tego służące opisane są w rozdziale 4.1. Za ich pomocą uzyskujemy deterministyczną trajektorię układu, zależną jedynie od warunków początkowych.

W ujęciu mezoskopowym, bezpośrednio całkowanie numeryczne równania master jest zazwyczaj nieefektywne ze względu na ogromną liczbę stopni swobody. Dlatego do jego rozwiązywania stosuje się algorytm kinetic Monte Carlo (KMC), opisany w rozdziale 4.2. Takie symulacje dają pojedynczą stochastyczną trajektorię systemu, co odpowiada próbkowaniu z rozkładu prawdopodobieństwa stanów. Dlatego uzyskanie pełnej informacji o tym rozkładzie wymaga powtórzenia wielu tego rodzaju symulacji.

Oddzielną grupą technik komputerowych są symulacje mikroskopowe. Nie wywodzą się one z metod analitycznych, lecz mają na celu możliwie najdokładniejsze odwzorowanie ruchów pojedynczych cząsteczek. Są to metody najbliższe rzeczywistym układom, ale też najbardziej wymagające obliczeniowo. Dwie metody mikroskopowe, dynamika molekularna i direct simulation Monte Carlo, przedstawione są w rozdziale 4.3.

4.1. Numeryczne rozwiązywanie równań makroskopowych

Istnieje wiele metod iteracyjnego rozwiązywania układów równań różniczkowych zwyczajnych, takich jak równania makroskopowe dla układu jednorodnego (I.9) [49]. Za-

I. Wprowadzenie

czynając od przyjętych warunków początkowych, kolejne iteracje algorytmu dają stan układu w kolejnych, następujących po sobie momentach. Wymaga to przyjęcia kroku czasowego symulacji Δt . Najprostszy jest algorytm Eulera, w którym układ ewoluuje według:

$$c_i(t + \Delta t) = c_i(t) + f_i(\mathbf{c}, t)\Delta t. \quad (\text{I.63})$$

Metoda ta jest mało dokładna, jako że jej błąd całkowity jest proporcjonalny do Δt . Bardziej dokładna, a co za tym idzie pozwalająca na obranie większych kroków czasowych, jest metoda Rungego-Kutty 4. rzędu [50]. Dla układu jednoskładnikowego polega ona na liczeniu stanu układu w kolejnych krokach jako:

$$c(t + \Delta t) = c(t) + \frac{1}{6}\Delta t(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (\text{I.64})$$

$$k_1 = f(c, t) \quad (\text{I.65})$$

$$k_2 = f\left(c + \frac{\Delta t}{2}k_1, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (\text{I.66})$$

$$k_3 = f\left(c + \frac{\Delta t}{2}k_2, t + \frac{\Delta t}{2}\right) \quad (\text{I.67})$$

$$k_4 = f(c + \Delta tk_3, t + \Delta t). \quad (\text{I.68})$$

Całkowity błąd tego algorytmu Rungego-Kutty jest rzędu $\mathcal{O}(\Delta t^4)$.

W przypadku układów reakcja-dyfuzja, które opisują równania różniczkowe cząstkowe w postaci (I.32), również można użyć powyższych metod, jednak najpierw konieczne jest przybliżenie tych równań za pomocą równań różniczkowych zwyczajnych [51]. Jednym ze sposobów na to jest metoda różnic skończonych. Opiera się ona na dyskretyzacji przestrzeni na komórki o rozmiarach Δx . Dla układu jednowymiarowego najprostszym

przybliżeniem gradientu pomiędzy dwiema komórkami jest

$$\nabla c \left(x + \frac{\Delta x}{2} \right) = \frac{c(x + \Delta x) - c(x)}{\Delta x}. \quad (\text{I.69})$$

Analogicznie, drugą pochodną przestrzenną w danej komórce liczymy jako

$$\Delta c(x) = \frac{c(x - \Delta x) + c(x + \Delta x) - 2c(x)}{\Delta x^2}. \quad (\text{I.70})$$

4.2. Modelowanie mezoskopowe - metoda kinetic Monte Carlo

W oparciu o równanie master (patrz rozdział 1.2) Gillespie stworzył algorytm służący do modelowania stochastycznej trajektorii układu, nazywany kinetic Monte Carlo [52, 53]. Zaletą tej mezoskopowej techniki jest to, że przy stosunkowo niskim nakładzie pracy komputera, uwzględnia wewnętrzne fluktuacje układu bez żadnych dodatkowych przybliżeń dotyczących ich rozkładu. Z drugiej strony ma ona wszystkie ograniczenia równania master, czyli może być użyta tylko do symulowania procesów Markowa oraz potrzebna jest znajomość wyrażenia na prawdopodobieństwa przejść występujące w tym równaniu.

W przypadku układu niejednorodnego przestrzennie stan układu opisuje wektor populacji poszczególnych składników we wszystkich komórkach przestrzennych. Rozmiar komórki musi być starannie dobrany. Powinna być ona na tyle mała, żeby można ją było traktować jako jednorodną, ale na tyle duża, żeby transport między komórkami miał charakter dyfuzyjny. Ponadto wraz ze zmniejszaniem rozmiaru komórki znacząco spada efektywność symulacji.

Zainicjowanie symulacji polega na zdefiniowaniu liczby cząsteczek w poszczególnych komórkach. Krok symulacji polega na zajściu pojedynczego procesu w układzie. W układach reakcja-dyfuzja takim procesem może być pojedyncza reakcja elementarna, bądź dyfuzyjny ruch jednej cząsteczki do sąsiedniej komórki. Krok symulacji zaczyna się od policzenia prawdopodobieństw przejścia dla wszystkich M procesów $\omega_i, i = 1, \dots, M$ oraz

I. Wprowadzenie

ich sumy ω_T . Prawdopodobieństwo, że przez czas τ nie zajdzie żaden proces, wynosi $P(\tau) = \exp(-\omega_T\tau)$. Jest to więc rozkład czasu oczekiwania na zajście jakiegokolwiek procesu. Długość kroku symulacji próbkowana jest z tego rozkładu i wynosi

$$\Delta t = \frac{1}{\omega_T} \ln \left(\frac{1}{r_2} \right), \quad (\text{I.71})$$

gdzie r_2 to liczba losowa z rozkładem jednorodnym na przedziale $(0,1]$. Prawdopodobieństwo, że po czasie Δt zajdzie i -ty proces wynosi ω_i/ω_T . W celu wybrania procesu losowana jest liczba r_1 z rozkładu jednorodnego na przedziale $(0,1]$. W danym kroku czasowym zajdzie proces numer β , dla którego spełnione jest

$$\sum_{i=1}^{\beta-1} \omega_i < r_1 \omega_T \leq \sum_{i=1}^{\beta} \omega_i. \quad (\text{I.72})$$

Na koniec kroku symulacji zmieniany jest wektor stanu układu zgodnie z wylosowanym procesem oraz zwiększany jest czas symulacji o Δt .

4.3. Modelowanie mikroskopowe

Na fundamentalnym poziomie układ reakcja-dyfuzja jest to mieszanina przemieszczających i zderzających się ze sobą cząsteczek, dlatego też najdokładniejsze metody modelowania komputerowego opierają się na śledzeniu położenia i pędów pojedynczych cząsteczek, co nazywamy modelowaniem mikroskopowym [54]. Takie podejście jest najbliższe rzeczywistości i pozwala na lepsze zrozumienie zjawisk trudnych do uchwycenia eksperymentalnie. Stosowanie bardziej uproszczonych metod mezoskopowych czy makroskopowych może być uzasadnione przez porównanie z modelowaniem mikroskopowym. Podstawową wadą algorytmów mikroskopowych jest wymagany bardzo duży nakład pracy komputerowej, dlatego ich stosowanie jest ograniczone tylko do niewielkich układów i krótkich czasów symulacji.

Wybór metody modelowania zależy od gęstości układu, który chcemy badać. W układach gęstych zderzenia są częste oraz istnieją korelacje między położeniami i pędami par zderzeniowych. Dodatkowo, istotne mogą być dalekozasięgowe oddziaływania między cząsteczkami. W takim przypadku stosowana jest metoda dynamiki molekularnej (MD), która polega na stosowaniu równań Newtona do położen i pędów wszystkich cząsteczek [55]. Metoda ta jest nieefektywna dla układów rozrzedzonych, w których średnia droga swobodna jest znacznie większa od rozmiarów cząsteczek. W takich przypadkach bardziej adekwatna jest metoda direct simulation Monte Carlo (DSMC) [18].

Istotną kwestią jest sposób modelowania reakcji chemicznych zachodzących w układzie. Idealem byłoby uwzględnianie orbitali każdej z cząsteczek i przeprowadzanie reakcji zgodnie z zasadami mechaniki kwantowej [56]. Jednak takie szczegółowe podejście jest wymagające obliczeniowo nawet w przypadku tylko kilku cząsteczek, podczas gdy przedstawiona praca poświęcona jest badaniu kolektywnego zachowania układów zawierających dziesiątki tysięcy molekuł. Z takiego globalnego punktu widzenia szczegóły pojedynczych reakcji nie są istotne, dlatego w symulacjach używamy znacznie uproszczonych modeli reakcji, a same cząsteczki są traktowane jako kule.

4.3.1. Metoda Direct Simulation Monte Carlo

Direct simulation Monte Carlo jest to metoda symulacji mikroskopowych dla układów o niewielkich gęstościach opracowana przez Birda [18,57]. Może być ona traktowana jako rozwiązywanie nieliniowego równania Boltzmann [58]. Została stworzona do modelowania przepływów w trakcie lotów w wysokich partiach atmosfery, jednak znalazła również zastosowanie w takich dziedzinach jak nanoprzepływy i badanie fluktuacji chemicznych. Opiera się na rozdzieleniu ruchu cząsteczek od zderzeń między nimi. W każdym kroku symulacji Δt położenia zmieniają się zgodnie z równaniami ruchu $\mathbf{r}(t+\Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}\Delta t$. Dana cząsteczka, przebywając odległość $v\Delta t$, mogła zderzyć się z którąś z okolicznych cząsteczek. Dlatego wprowadza się podział układu na komórki i tylko cząsteczki znajdu-

I. Wprowadzenie

jące się wewnątrz jednej komórki mogą zderzać się ze sobą. Taki podział pozwala również na uwzględnienie w symulacji niejednorodności występujących w układzie. Liczba zderzeń, pary molekuł które uległy zderzeniu oraz ich prędkości po zderzeniu losowane są wedle rozkładów znanych z kinetycznej teorii gazu. Rozdział między ruchem a zderzeniami może być stosowany jedynie, gdy krok czasowy Δt jest znacznie krótszy od średniego czasu swobodnego. Wtedy prawdopodobieństwo kilku zderzeń pojedynczej cząsteczki w czasie jednego kroku jest znikomo małe.

Średnią liczbę zderzeń wewnątrz komórki przestrzennej można policzyć jako iloczyn liczby par cząsteczek w komórce $N(N-1)/2$, gdzie N to liczba cząsteczek, i prawdopodobieństwa zderzenia danej pary. To prawdopodobieństwo zależy od przyjętego modelu oddziaływań. Tutaj ograniczymy się do modelu twardych kul, jednak w zastosowaniach inżynierskich używa się bardziej dokładnych modeli [18, 59]. Zderzenie następuje, gdy odległość między środkami cząsteczek z pary zderzeniowej będzie mniejsza od sumy ich promieni, oznaczonej jako σ . W układzie odniesienia jednej z cząsteczek z pary, druga z nich w kroku czasowym przeczesuje objętość $V_{\text{coll}} = \pi\sigma^2 v_r \Delta t$, gdzie v_r to prędkość względna między nimi. Ponieważ zakładamy, że komórka przestrzenna jest jednorodna, prawdopodobieństwo zderzenia między parą cząsteczek wynosi V_{coll}/V , gdzie V to objętość komórki. W każdej komórce losuje się $N(N-1)\pi\sigma^2 v_r^{\text{max}} \Delta t / 2V$ par zderzeniowych. Parametr v_r^{max} oznacza maksymalną względną prędkość między cząsteczkami i może być wybrany dowolnie, o ile żadna para cząsteczek nie ma od niego większej prędkości względnej. Powyższe wyrażenie określa liczbę zderzeń, gdyby prędkości względne dla wszystkich par wynosiły v_r^{max} . Zderzenie wybranej pary rzeczywiście zachodzi pod warunkiem $v_r > Rv_r^{\text{max}}$, gdzie R to liczba losowa o rozkładzie jednorodnym na zakresie $[0,1)$. Taki sposób losowania zderzeń jest zgodny z Boltzmannowską całką zderzeń binarnych i jest bardziej efektywny od sprawdzania zderzeń pomiędzy wszystkimi parami cząsteczek w komórce.

I. Wprowadzenie

Gdy już zderzenie danej pary zostało zaakceptowane, konieczne jest określenie jego geometrii. Jako że mieszanina w komórce przestrzennej jest jednorodna, wszystkie parametry zderzenia są jednakowo prawdopodobne. Prędkości cząsteczek przed zderzeniem oznaczmy \mathbf{v}_1 i \mathbf{v}_2 , a ich prędkość względną jako $v_r = |\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2|$. Przyjmijmy układ odniesienia środka masy pary zderzeniowej, poruszający się z prędkością \mathbf{v}_m . W tym układzie elastyczne rozpraszanie w zderzeniu twardych kul jest izotropowe i rozkład prawdopodobieństwa kierunku prędkości względnej po zderzeniu \mathbf{v}_r^* jest sferycznie jednorodny. Współrzędne wektora względnej prędkości cząsteczek po zderzeniu wynoszą [18]

$$\mathbf{v}_r^* = (\cos(\beta)v_r, \sin(\beta) \cos(\epsilon)v_r, \sin(\beta) \sin(\epsilon)v_r), \quad (\text{I.73})$$

gdzie $\cos(\beta)$ jest losowane z rozkładu jednorodnego na przedziale $[-1,1]$, a ϵ z rozkładu jednorodnego na przedziale $[0,2\pi)$. Prędkości cząsteczek po zderzeniu w układzie odniesienia systemu liczymy jako

$$\mathbf{v}_1^* = \mathbf{v}_m + \frac{\mathbf{v}_r^*}{2} \quad (\text{I.74})$$

$$\mathbf{v}_2^* = \mathbf{v}_m - \frac{\mathbf{v}_r^*}{2}. \quad (\text{I.75})$$

Zderzeniowe reakcje chemiczne polegają na zmianie typu chemicznego cząsteczek, przy czym takie zderzenie uznaje się za elastyczne. Reakcja zachodzi, gdy energia zderzenia jest większa od energii aktywacji reakcji. Aby uwzględnić ewentualną zależność między wewnętrzną strukturą cząsteczek a zajściem reakcji, wprowadza się tzw. czynnik steryczny. Jest to prawdopodobieństwo z zakresu $(0,1]$ na to, że dane zderzenie o wystarczającej energii faktycznie będzie reaktywne. Reakcje jednocząsteczkowe są niezależne od zderzeń i ich liczba w kroku czasowym jest losowana z rozkładu dwumianowego dla każdej komórki.

4.3.2. Metoda dynamiki molekularnej

Nazwa dynamika molekularna odnosi się do symulacji komputerowych ruchów wszystkich cząsteczek w mieszaninie, w których położenia i pędy zmieniane są zgodnie z prawami dynamiki Newtona [55]. Jest to więc metoda w pełni deterministyczna. Ważną rolę odgrywa dobór potencjałów międzycząsteczkowych $U(r)$. Ogół sił niezwiązanych z wiązaniami chemicznymi ani oddziaływaniem elektrostatycznym między jonami nazywany oddziaływaniem Van der Waalsa. Składa się na nie krótkozasięgowe odpychanie wynikające z reguły Pauliego oraz dalekozasięgowe przyciąganie między stałymi lub indukowanymi dipolami. Najczęściej stosowanym przybliżeniem tych oddziaływań między dwiema cząsteczkami jest potencjał Lennarda-Jonesa w postaci [60]:

$$U_{LJ}(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right], \quad (\text{I.76})$$

gdzie r to odległość między środkami cząsteczek, ϵ to głębokość minimum potencjału, a σ to odległość, w której potencjał równy jest zeru. Przyciąganie międzycząsteczkowe jest stosunkowo słabe i w niektórych przypadkach może być pominięte, np. w wysokiej temperaturze lub w niezbyt gęstym układzie. W takim przypadku, gdy interesuje nas wyłącznie odpychanie, można używać potencjału Weeks-Chandler-Andersena [61]:

$$U_{WCA}(r) = \begin{cases} 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] + \epsilon & r < 2^{1/6}\sigma \\ 0 & r \geq 2^{1/6}\sigma \end{cases}$$

Jest to potencjał LJ ucięty w odległości odpowiadającej jego minimum. Dodatkowo jest on przesunięty o ϵ , aby zachować ciągłość potencjału.

Siła działająca na cząsteczkę i na skutek oddziaływania z cząsteczką j wynosi

$$\mathbf{F}_{ij} = -d_r U(|\mathbf{r}|) \frac{\mathbf{r}}{|\mathbf{r}|}, \quad (\text{I.77})$$

I. Wprowadzenie

gdzie $\mathbf{r} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j$. Wypadkowa siła działająca na j -tą cząsteczkę wynosi $\mathbf{F}_j = \sum_{i \neq j} \mathbf{F}_{ji}$. W każdym kroku symulacji liczona musi być wypadkowa siła działająca na każdą cząsteczkę w układzie. Jest to część algorytmu wymagająca największego nakładu pracy komputera, który jest proporcjonalny do kwadratu całkowitej liczby cząsteczek. Aby uzyskać skalowanie liniowe wraz z wielkością układu stosuje się przybliżenie, polegające na ucięciu potencjału międzycząsteczkowego w odległości, dla której jego gradient jest zanedbywalnie mały. Dla potencjału Lennard-Jonesa jest to zazwyczaj $r_c = 2.5\sigma$. Symulacje z zastosowaniem potencjału WCA są szybsze, ponieważ dla niego $r_c = 2^{1/6}\sigma$, więc sąsiedztwo każdej cząsteczki jest mniejsze. Po policzeniu sił należy numerycznie scałkować równania ruchu. Niektóre metody do tego służące opisane są w rozdziale 4.1. W najprostszym przypadku zmieniamy pędy cząsteczek o $\Delta\mathbf{v} = \mathbf{F}\Delta t/m$, a ich położenia o $\Delta\mathbf{x} = \mathbf{v}\Delta t$. Długość jednego kroku Δt jest zazwyczaj rzędu femtosekund.

Jeżeli chcemy symulować układ kanoniczny, czyli pozostający w kontakcie termicznym z otoczeniem, konieczne jest wprowadzenie algorytmu symulującego termostat. Jednym z popularnych sposobów jest termostat Nosé-Hoovera [62]. Przestrzeń fazową układu rozszerza się o dodatkową zmienną η . Jej równanie ruchu ma postać

$$d_t\eta = E_k - gk_B T, \quad (\text{I.78})$$

gdzie E_k to całkowita energia kinetyczna cząsteczek, g to liczba stopni swobody, a T to temperatura otoczenia. Do siły działającej na każdą cząsteczkę dodaje się człon odpowiadający wymianie energii z otoczeniem, tak że całkowita siła działająca na j -tą cząsteczkę równa jest

$$\mathbf{F}_j = - \sum_{i \neq j} d_r U(|\mathbf{r}|) \frac{\mathbf{r}}{|\mathbf{r}|} - \frac{\eta}{Q} \mathbf{p}_j, \quad (\text{I.79})$$

gdzie Q to parametr regulujący siłę sprzężenia między termostatem a układem, a \mathbf{p}_j to pęd j -tej cząsteczki.

II. Streszczenie publikacji

Lista publikacji:

1. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, “Master equation for a bistable chemical system with perturbed particle velocity distribution function”, *Phys. Rev. E*, vol. 85, 021128 (2012) - rozdział 5.1
2. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, “Master equation for a chemical wave front with perturbation of local equilibrium”, *J. Chem. Phys.*, vol. 135, 084123 (2011) - rozdział 5.2
3. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, “Particle dynamics simulations of Turing patterns”, *J. Chem. Phys.*, vol. 137, 074107 (2012) - rozdział 6.1
4. P. Dziekan, L. Signon, B. Nowakowski and A. Lemarchand, “Reaction-diffusion approach to prevertebrae formation: Effect of a local source of morphogen”, *J. Chem. Phys.*, vol. 139, 114107 (2013) - rozdział 6.2.1
5. P. Dziekan, L. Signon, B. Nowakowski and A. Lemarchand, “Effect of a local source or sink of inhibitor on Turing patterns”, *Comm. Theor. Phys.*, praca przyjęta do druku - rozdział 6.2.1
6. P. Dziekan, B. Nowakowski and A. Lemarchand, “Reaction-diffusion scheme for the clock and wavefront mechanism of pattern formation”, *Eur. Phys. J. B*, vol. 87: 77 (2014) - rozdział 6.2.2

5. Wpływ zaburzenia rozkładu prędkości cząsteczek na dynamikę układu

Szybkość reakcji chemicznych można obliczyć na podstawie częstotliwości zderzeń międzycząsteczkowych, przy czym zazwyczaj przyjmuje się Maxwellowski rozkład prędkości cząsteczek poszczególnych reagentów [17, 63]. W większości przypadków takie założenie jest zasadne, jednak gdy reakcja jest bardzo szybka, t.j. gdy częstotliwość zderzeń reaktywnych jest porównywalna z częstotliwością zderzeń elastycznych, pojawia się znaczące odchylenie rozkładu prędkości reagentów od rozkładu równowagowego [64–68]. Spowodowane jest to z tym, że cząsteczki o wyższej energii mają większe prawdopodobieństwo przereagowania od tych o niższej energii. Efekt ten ma dwie przyczyny: wzrost częstotliwości zderzeń wraz ze wzrostem energii kinetycznej oraz istnienie energii aktywacji reakcji, t.j. minimalnej energii pary zderzających się cząsteczek, poniżej której nie mogą one przereagować. W efekcie obserwuje się przesunięcie rozkładu prędkości produktów w stronę wysokich energii a substratów w stronę niskich energii. Jeżeli układ jest termoneutralny, t.j. nie ma efektu cieplnego reakcji, sumaryczny rozkład prędkości wszystkich cząsteczek w układzie nie jest zaburzony i ma postać rozkładu równowagowego.

Zaburzenie rozkładów prędkości ma wpływ na dynamikę reakcji, która odbiega od standardowego równania na szybkość reakcji. Takie równanie zawierające poprawki może być wyprowadzone z równania Boltzmanna za pomocą rachunku zaburzeń przy zachowaniu większej liczby członów rozwinięcia [69]. W ogólności uzyskujemy poprawki zarówno dla szybkości reakcji jak i dyfuzji składników.

5.1. Multistabilność

Zaburzenie rozkładu prędkości może wpływać na liczbę stanów stacjonarnych układu, co pokazano na modelu Schlögla, który jest typowym modelem bistabilności (patrz roz-

dział 2.1.1). Zaburzenie powoduje przesunięcie obszaru bistabilności w przestrzeni parametrów modelu. Oznacza to, że układ, który przy tradycyjnej analizie nieuwzględniającej zaburzenia byłby monostabilny, w rzeczywistości jest bistabilny. Możliwe są też przejścia od bistabilności do monostabilności, oraz pomiędzy układami monostabilnymi, ale o znacząco różnych położeniach stanów stabilnych. Wykazano też możliwość zbliżenia się stanów stabilnych do siebie, co powoduje zmniejszenie średniego czasu przejścia między nimi o kilka rzędów wielkości. Wyniki uzyskane z równania master uwzględniającego zaburzenie, które zostało wyprowadzone w tej pracy na podstawie równania makroskopowego [68], zostały porównane z symulacjami metodą DSMC. Zaburzone równanie master przestaje być poprawne dla energii aktywacji mniejszych niż $6k_B T$.

5.2. Front falowy

Wpływ zaburzenia rozkładu prędkości na rozwój frontu falowego zbadano na modelu FKPP. Do opisu zastosowano równanie master, jako że fronty pchane są czułe na fluktuacje. Postać równania master zawierającego zaburzenie rozkładu prędkości wyprowadzono na podstawie makroskopowego równania uwzględniającego to zaburzenie [70, 71]. W drugim przybliżeniu zaburzenie rozkładu prędkości wpływa nie tylko na tempo reakcji chemicznych, ale też na dyfuzję składników [70].

Dla szybkich reakcji, szybkość i szerokość frontu może być nawet do 40% większa od tej przewidzianej nie uwzględniając zaburzenia rozkładu prędkości. Rezultat ten potwierdzono za pomocą symulacji mikroskopowych metodą DSMC.

6. Powstawanie struktur przestrzennych w układach jednowymiarowych

Dzięki odpowiedniemu sprzężeniu reakcji chemicznych z dyfuzją, która zazwyczaj prowadzi do ujednociania układu, powstawać mogą stabilne struktury przestrzenne. Ta zaskakująca zdolność układów reakcja-dyfuzja została pierwszy raz wykazana przez Turinga w jego przełomowej pracy dotyczącej morfogenezy [43], czyli powstawania kształtu w królestwie zwierząt. To właśnie w kontekście biologii rozwoju te struktury przestrzenne mają kluczowe znaczenie [26, 72, 73], jednak są one też obserwowane w reaktorach chemicznych, dzięki czemu bezpośrednio dowiedziono ich istnienia [74, 75].

6.1. Modelowanie powstawania struktur Turinga za pomocą techniki DSMC

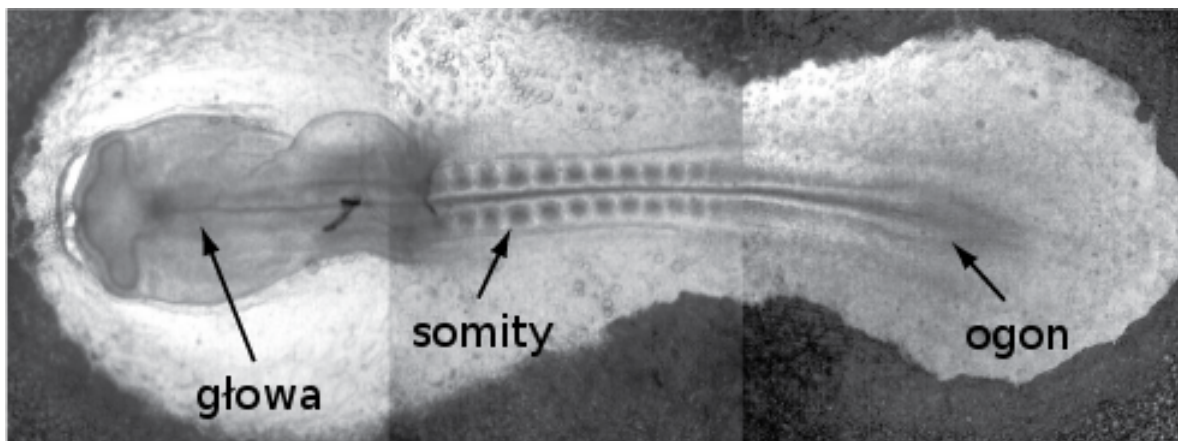
Podstawową trudnością przy mikroskopowym modelowaniu struktur Turinga jest uzyskanie wystarczająco różnych, co najmniej kilkukrotnie, stałych dyfuzji różnych składników. W mieszaninie sztywnych kul mobilność cząsteczek zależy od ich mas i rozmiarów. Aby dwa składniki miały różne dyfuzyjności, mieszanina musi składać się co najmniej z trzech rodzajów cząsteczek. Dwa spośród nich biorą udział w reakcjach, a trzeci pełni rolę rozpuszczalnika. Dyfuzyjności w takim układzie nie są stałe jak w analizie przedstawionej w rozdziale 2.2.2, lecz zależą od lokalnego składu mieszaniny [17]. Będą one jednak w przybliżeniu stałe w obszarze przestrzeni fazowej dookoła stanu, z którego powstaje struktura Turinga, jeżeli cząsteczek rozpuszczalnika jest znacząco więcej niż pozostałych składników. Wówczas dominują zderzenia pomiędzy reaktywnymi cząsteczkami a cząsteczkami rozpuszczalnika, natomiast zderzenia pomiędzy reaktywnymi cząsteczkami mają zanedbywalny wpływ na ich dyfuzyjności. W symulacji, cząsteczki rozpuszczalnika pełnią także rolę rezerwuaru, z którego powstają cząsteczki reaktywne w stałym tempie,

co podtrzymuje układ w stanie z dala od równowagi. Aby znacząco zwiększyć wydajność algorytmu, nie są symulowane zderzenia pomiędzy cząsteczkami rozpuszczalnika, które nie mają znaczenia z punktu widzenia struktury stężeń pozostałych składników. Symulacje przeprowadzone opracowaną metodą pokazały, że fluktuacje mogą powodować przejścia pomiędzy strukturami o różnych okresach.

6.2. Somitogeneza

Zarodek zwierzęcy rozwija się z pojedynczej komórki, z której powstają kolejne, posiadające zdolność do różnicowania się w bardziej wyspecjalizowane typy komórek. Rozwój embrionu polega na skoordynowanym różnicowaniu się grup komórek, dzięki czemu powstaje skomplikowana struktura dojrzałego organizmu. W jaki sposób komórki uzyskują informację o swoim położeniu nie jest do końca wyjaśnione [76]. Stężenie niektórych substancji, zwanych morfogenami, ma wpływ na ścieżkę rozwoju niezróżnicowanych komórek. Dlatego też samoistne powstawanie uporządkowania przestrzennego w układach reakcja-dyfuzja, czyli struktury Turinga, uważa się za istotny mechanizm morfogenezy. Koronnym przykładem struktur Turinga w biologii są wzory na skórze zwierząt, jednak uważa się że mechanizm ten może być również odpowiedzialny za powstawanie innych struktur [26, 72, 77].

Jedną z takich innych, stosunkowo prostych struktur, jest kręgosłup kręgowców. Na wczesnym etapie rozwoju struna grzbietowa zarodka dzieli się na regularne segmenty, zwane somitami (zob. Rys. II.1). Z somitów później rozwijają się kręgi i mięśnie kręgosłupa. W przybliżeniu, somitogeneza jest to proces polegający na powstawaniu jednowymiarowej struktury periodycznej. Sposób powstawania tej struktury nie został jeszcze wyjaśniony. Najczęściej postuluje się modele typu “clock and wavefront” (patrz rozdział 6.2.2) [78–80], jednak struktury Turinga też mogą wyjaśniać wiele charakterystycznych cech somitogenezy [81–83].



Rysunek II.1.: Embrion kury z wyraźną strukturą somitów (za: <http://www.maths.ox.ac.uk/groups/mathematical-biology/research/pattern-formation>).

Somity powstają jeden za drugim od strony głowy w kierunku ogona zarodka symetrycznie po obu stronach cewy nerwowej. Jednocześnie embrion ulega wydłużeniu poprzez powstawanie nowych komórek na końcu jego ogona. Warstwa jeszcze niezróżnicowanych komórek pomiędzy somitami a ogonem zarodka nazywana jest mezoderłą przyosiową (*paraxial mesoderm*). Przesuwająca się granica pomiędzy komórkami, których ścieżka różnicowania jest już określona (choć nie wytworzyła się jeszcze struktura somitów), a mezoderłą przyosiową, nazywa się frontem różnicowania (*determination front*).

Dokładny, molekularny mechanizm somitogenezy nie jest znany, a jego szczegóły mogą być różne w zależności od gatunku. Pomimo tego uważa się, że ogólny mechanizm powstawania somitów jest wspólny dla wszystkich kręgowców i możliwe jest wyodrębnienie kluczowych dla niego morfogenów. Przemieszczanie się frontu różnicowania związane jest z kwasem retinowym, którego wysokie stężenie obserwuje się w obszarze zróżnicowanym na somity, i z czynnikiem wzrostu fibroblastów (FGF), który znajduje się w mezodermie przyosiowej [84, 85]. Ponadto w zarodkach wielu kręgowców obserwowane są oscylacje ekspresji niektórych genów w komórkach mezodermy przyosiowej [86, 87].

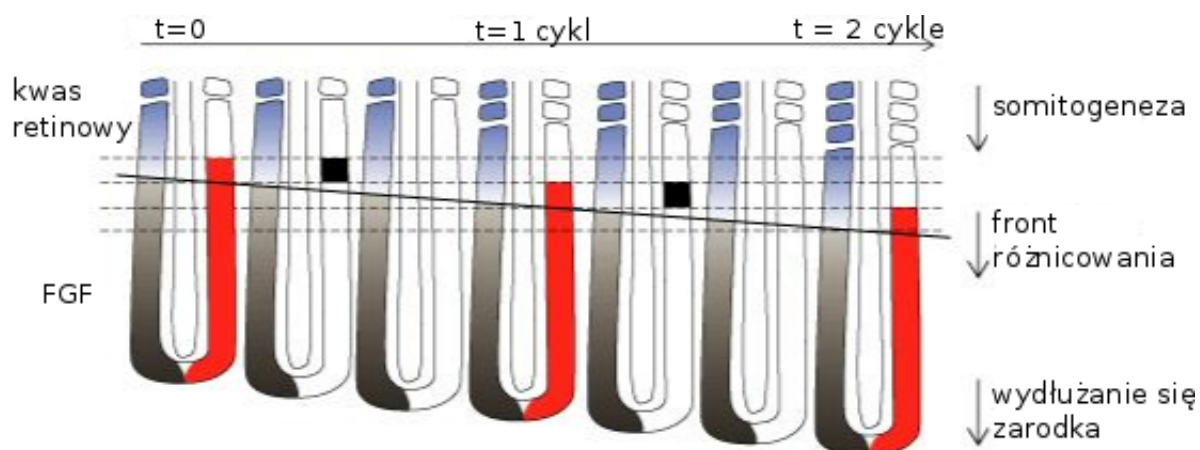
6.2.1. Teoretyczna analiza zaburzenia rozwoju kręgosłupa

W celu ustalenia mechanizmu somitogenezy przeprowadza się eksperymenty polegające na zaburzaniu rozwoju kręgosłupa w zarodku. Jednym z takich zaburzeń jest wszczęcie dodatkowego źródła morfogenu w okolicie struny grzbietowej w trakcie powstawania somitów [88]. Obserwuje się wówczas powstanie powiększonego somitu na wysokości zaburzenia, natomiast somity pomiędzy źródłem a głową zarodka zostają pomniejszone. Wynik ten dotychczas interpretowano jako argument za poprawnością mechanizmu “clock and wavefront” (patrz rozdział 6.2.2). W naszej pracy, za pomocą wcześniej opracowanej techniki mikroskopowych symulacji struktur Turinga, pokazujemy, że mechanizm Turinga też może wyjaśniać te obserwacje eksperymentalne. Szczegółowo analizowany jest wpływ położenia, rozmiaru i momentu wprowadzenia źródła na zmiany w rozwoju somitów. Dodatkowo przebadano sytuację, w której w którymś obszarze zarodka pojawia się stały niedobór morfogenu, co otwiera nowe możliwości eksperymentalnego potwierdzenia poprawności sugerowanego mechanizmu somitogenezy.

6.2.2. Schemat reakcja-dyfuzja dla modelu typu “clock and wavefront”

Pierwszy model typu “clock and wavefront” został zaproponowany przez Cooke’a i Zeemana w celu wyjaśnienia somitogenezy [78]. Od tego czasu powstało wiele zbliżonych modeli, wszystkie jednak opierają się na założeniu, że struktura somitów powstaje na skutek interakcji pomiędzy oscylatorem wewnątrzkomórkowym (zegarem) a propagującym frontem chemicznym. Pierwotny model zakłada, że wewnątrz niezróżnicowanych komórek znajdujących się w tylnej części zarodka działają zsynchronizowane oscylatory chemiczne, natomiast od głowy w kierunku ogona zarodka przemieszcza się front chemiczny, który powoduje zatrzymanie się oscylatorów. W ten sposób powstaje struktura periodyczna, o okresie równym odległości przebytej przez front w trakcie jednego okresu oscylacji wewnętrznych zegarów.

II. Streszczenie publikacji



Rysunek II.2.: Schematyczne przedstawienie dwóch cykli mechanizmu “clock and wave-front”. Niebieski kolor oznacza kwas retinowy, szary kolor oznacza czynnik wzrostu fibroblastów, natomiast na czerwono oznaczone są oscylacje w ekspresji genów w mezodermie przyosiowej. Po lewej stronie cewy nerwowej przedstawiona jest propagacja frontu, a po prawej - zegar wewnątrzkomórkowy. W rzeczywistości obydwa te efekty mają miejsce po obydwu stronach cewy nerwowej.

Model ten zyskał popularność po odkryciu oscylacji ekspresji genów w tylnej części zarodków niektórych kręgowców. Matematycznie, model ten dotychczas był formułowany za pomocą makroskopowych równań nieposiadających podstaw mikroskopowych. W naszej publikacji przedstawiony jest pierwszy schemat reakcji elementarnych, który w połączeniu z dyfuzją składników daje zachowanie postulowane przez Cooke’a i Zeemana. Kryterium w trakcie opracowywania modelu była jego prostota - szukaliśmy minimalnego schematu reakcji, który by dawał pożądane zachowanie. Model składa się z dwóch powiązanych części - modelu antagonistycznego frontu falowego, opartego o model Schlögl’a oraz z modelu oscylatora chemicznego, zbliżonego do Brusselatora. Powiązanie pomiędzy nimi polega na tym, że składniki frontu chemicznego katalizują niektóre reakcje w modelu oscylatora. Dzięki temu po przejściu frontu chemicznego następuje jakościowa zmiana w dynamice oscylatora. Przed frontem, model oscylatora posiada atraktor w postaci stabilnego cyklu granicznego, natomiast po przejściu frontu ma on dwa stabilne stany stacjonarne. Dodatkowo, separatrysa między tymi stanami przecina cykl graniczny

II. Streszczenie publikacji

w warunkach przed przejściem frontu. Dzięki temu, po przejściu frontu komórki znajdują się w jednym z dwóch stanów stacjonarnych w zależności od tego, w jakiej fazie oscylatora znajdowały się w momencie nadejścia frontu chemicznego.

W oparciu o opracowany model typu reakcja-dyfuzja przeprowadzone zostały symulacje metodą kinetic Monte Carlo, co pozwoliło dokładnie zbadać wpływ wewnętrznych fluktuacji na powstawanie struktury. Wykazały one, że dla powstania regularnej struktury niezbędna jest synchronizacja oscylatorów wewnątrzkomórkowych. W przypadku gdy synchronizacji nie ma, na skutek zjawiska dyfuzji fazy następuje desynchronizacja oscylatorów, a zatem otrzymana po przejściu frontu struktura jest nieregularna. Zaproponowano rozszerzony model, w którym sąsiednie oscylatory są ze sobą sprzężone za pomocą dyfuzji.

III. Wnioski

Przeprowadzona została szczegółowa analiza efektów stochastycznych występujących w niektórych ogólnych modelach układów nieliniowych. Zastosowano trzy poziomy opisu o różnej dokładności, przy czym każdy kolejny ujawniał nowe zachowania układu. W świetle przedstawionych wyników można wyciągnąć wniosek, że opis mezoskopowy, oparty na równaniu master, jest w większości przypadków wystarczająco dokładny. Opracowana została metoda pozwalająca zastosować opis mezoskopowy do układów, w których szybkie reakcje chemiczne powodują zaburzenie rozkładu prędkości cząstek. Zakres poprawności tej rozszerzonej metody został określony poprzez porównanie jej wyników z mikroskopowymi symulacjami komputerowymi, które wymagają długich obliczeń i mogą być trudne do zastosowania np. w biologii. Z drugiej strony makroskopowe podejście deterministyczne okazało się zbyt uproszczone, ponieważ wewnętrzne fluktuacje mają znaczący wpływ na opisywane zjawiska.

Opracowane zostały nowe techniki mikroskopowych symulacji komputerowych pozwalające modelować powstawanie struktur Turinga, które odgrywają istotną rolę w biologii rozwoju. Wyniki przeprowadzonych symulacji wskazują, że mechanizm Turinga, obok modelu "clock and wavefront", może tłumaczyć podział osi podłużnej zarodków kręgowców na segmenty. Zaproponowane zostały dodatkowe eksperymenty, które mogłyby rozstrzygnąć o poprawności któregoś z tych mechanizmów. Ponadto opracowany został model typu reakcja-dyfuzja dla mechanizmu "clock and wavefront", który stanowi pierwsze mikroskopowe ujęcie tego mechanizmu i może być pomocny przy budowie sztucznego

III. Wnioski

układu o podobnym zachowaniu. Umożliwia on też badanie fluktuacji na poziomie mezoskopowym, co wskazało na konieczność sprzężenia oscylatorów w tym modelu. Warto również zaznaczyć, że najprostszy schemat reakcji konieczny do odwzorowania zachowania typu “clock and wavefront” jest znacząco bardziej skomplikowany od schematu, w którym mogą powstawać struktury Turinga.

Bibliografia

- [1] L. E. Reichl, *A Modern Course in Statistical Physics, 2nd Edition*. Wiley & Sons, 1998.
- [2] I. Prigogine, *From Being to Becoming: Time and Complexity in the Physical Sciences*. WH Freeman, San Francisco, 1980.
- [3] S. R. de Groot and P. Mazur, *Non-Equilibrium Thermodynamics*. Dover Publications, 1984.
- [4] K. Gumiński, *Termodynamika Procesów Nieodwracalnych*. PWN, Warsaw, 1983. (in Polish).
- [5] G. Nicolis and I. Prigogine, *Self-Organization in Nonequilibrium Systems*. Wiley & Sons, 1977.
- [6] I. Prigogine and I. Stengers, *Order out of Chaos: Man's New Dialogue with Nature*. Flamingo, 1984.
- [7] M. D. Korzuchin, *Matematycieskoje Modeliowanije Kinetiki Gamogiermych Chimicieskich Sistiem w «Kolebatielnyje Procesy w Biologicieskich i Chimicieskich Systemach»*. Izdatielstwo Nauka, Moskwa, 1967.
- [8] P. Hanggi, H. Grabert, P. Talkner, and H. Thomas *Phys. Rev. A*, vol. 29, pp. 371–378, 1984.

Bibliografia

- [9] R. Grima, P. Thomas, and A. V. Straube *J. Chem. Phys.*, vol. 135, no. 8, p. 084103, 2011.
- [10] M. A. Munoz and P. L. Garrido *J. Phys. A: Math. Gen.*, vol. 28, no. 9, p. 2637, 1995.
- [11] M. Gitterman and G. H. Weiss *Physica A: Stat. Mech. its Appl.*, vol. 170, no. 3, pp. 503 – 510, 1991.
- [12] L. M. Pismen, *Patterns and Interfaces in Dissipative Dynamics*. Springer, 2005.
- [13] S. K. Upadhyay, *Chemical Kinetics and Reaction Dynamics*. Springer, New York, 2006.
- [14] R. Chang, *Physical Chemistry for the Biosciences*. University Science Books, 2005.
- [15] K. A. Connors, *Chemical Kinetics: The Study of Reaction Rates in Solution*. VCH Publishers, 1990.
- [16] D. T. Gillespie *J. Chem. Phys.*, vol. 131, no. 16, p. 164109, 2009.
- [17] S. Chapman and T. G. Cowling, *The Mathematical Theory of Non-Uniform Gases*. Cambridge University Press, 1953.
- [18] G. A. Bird, *Molecular Gas Dynamics and the Direct Simulation of Gas Flows*. Oxford University Press, 1994.
- [19] N. G. van Kampen, *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. North-Holland, 1981.
- [20] C. W. Gardiner, *Stochastic Methods : a Handbook for the Natural and Social Sciences*. Springer, 2009.

Bibliografia

- [21] K. Morton and D. Mayers, *Numerical Solution of Partial Differential Equations: An Introduction*. Cambridge University Press, 2005.
- [22] M. Orlik, *Reakcje Oscylacyjne: Porządek i Chaos*. WNT, Warsaw, 1996. (in Polish).
- [23] A. L. Kawczyński, *Reakcje Chemiczne: od Równowagi przez Struktury Dyssypatywne do Chaosu*. WNT, Warsaw, 1990. (in Polish).
- [24] V. I. Arnold, *Ordinary Differential Equations*. Springer, 1992.
- [25] E. Ott, *Chaos in Dynamical Systems*. Cambridge university press, 2002.
- [26] J. D. Murray, *Mathematical Biology*. Springer, 2002.
- [27] K. T. Alligood, T. D. Sauer, J. A. Yorke, and J. Crawford *Phys. Today*, vol. 50, no. 11, pp. 67–68, 2008.
- [28] F. Schlögl *Zeitschrift für Physik*, vol. 253, no. 2, pp. 147–161, 1972.
- [29] M. Vellela and H. Qian *J. R. Soc. Interface*, vol. 6, no. 39, pp. 925–940, 2009.
- [30] G. Teschl, *Ordinary Differential Equations and Dynamical Systems*, vol. 140. American Mathematical Soc., 2012.
- [31] I. A. Kuznetsov, *Elements of Applied Bifurcation Theory*, vol. 112. Springer, 1998.
- [32] G. Nicolis *SIAM-AMS Proc.*, vol. 8, pp. 33–58, 1974.
- [33] A. J. Lotka *J. Phys. Chem.*, vol. 14, no. 3, pp. 271–274, 1910.
- [34] V. Volterra *J. Cons. Int. Explor. Mer*, vol. 3, no. 1, pp. 3–51, 1928.
- [35] R. Livi and A. Vulpiani, eds., *The Kolmogorov Legacy in Physics*. Springer, 2003.
- [36] W. van Saarloos *Phys. Rep.*, vol. 386, no. 2 - 6, pp. 29 – 222, 2003.

- [37] P. C. Fife *et al.*, *Mathematical Aspects of Reacting and Diffusing Systems*. Springer Verlag., 1979.
- [38] M. Lucia, C. B. Muratov, and M. Novaga *Commun. on pure applied mathematics*, vol. 57, no. 5, pp. 616–636, 2004.
- [39] A. Lemarchand and B. Nowakowski *J. Chem. Phys.*, vol. 111, no. 14, pp. 6190–6196, 1999.
- [40] R. A. Fisher *Annu. Eugen.*, vol. 7, p. 355, 1937.
- [41] A. N. Kolmogorov, I. G. Petrovskii, and N. S. Piskunov *Bull. Mosc. Univ. Math. Ser. A*, vol. 1, p. 1, 1937.
- [42] J. Gorecki, A. L. Kawczyński, and B. Nowakowski *J. Phys. Chem. A*, vol. 103, no. 17, pp. 3200–3209, 1999.
- [43] A. M. Turing *Bull. Math. Biol.*, vol. 52, no. 1, pp. 153–197, 1990.
- [44] I. Prigogine and G. Nicolis *J. Chem. Phys.*, vol. 46, no. 9, pp. 3542–3550, 1967.
- [45] I. Prigogine and R. Lefever *J. Chem. Phys.*, vol. 48, no. 4, pp. 1695–1700, 1968.
- [46] G. Cook, P. Gray, D. Knapp, and S. Scott *J. Phys. Chem.*, vol. 93, no. 7, pp. 2749–2755, 1989.
- [47] A. Doelman, T. J. Kaper, and P. A. Zegeling *Nonlinearity*, vol. 10, no. 2, p. 523, 1997.
- [48] G. B. Arfken, H. J. Weber, and D. Spector *Am. J. Phys.*, vol. 67, pp. 165–169, 1999.
- [49] J. C. Butcher, *Numerical Methods for Ordinary Differential Equations*. John Wiley & Sons, 2008.
- [50] J. Butcher *Appl. Numer. Math.*, vol. 20, no. 3, pp. 247–260, 1996.

- [51] B. Khoo, J. White, J. Peraire, and A. Patera, “Numerical methods for partial differential equations, url: <http://ocw.mit.edu/courses/aeronautics-and-astronautics/16-920j-numerical-methods-for-partial-differential-equations-sma-5212-spring-2003>,” 2003.
- [52] D. T. Gillespie *J. Phys. Chem.*, vol. 81, no. 25, pp. 2340–2361, 1977.
- [53] D. T. Gillespie *Annu. Rev. Phys. Chem.*, vol. 58, pp. 35–55, 2007.
- [54] D. Frenkel and B. Smit, *Understanding Molecular Simulation: from Algorithms to Applications*, vol. 1. Academic Press, 2001.
- [55] M. P. Allen and D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*. Oxford University Press, 1989.
- [56] P. W. Atkins and R. S. Friedman, *Molecular Quantum Mechanics*. Oxford University Press, 2011.
- [57] A. L. Garcia and F. Baras, “Direct simulation monte carlo: novel applications and new extensions,” in *Proceedings of the 3rd Workshop on Modelling of Chemical Reaction Systems, Heidelberg*, 1997.
- [58] W. Wagner *J. Stat. Phys.*, vol. 66, no. 3-4, pp. 1011–1044, 1992.
- [59] F. J. Alexander, A. L. Garcia, and B. J. Alder *Phys. Rev. Lett.*, vol. 74, pp. 5212–5215, 1995.
- [60] P. Atkins and J. De Paula, *Elements of Physical Chemistry*. Oxford University Press, 2012.
- [61] J. D. Weeks, D. Chandler, and H. C. Andersen *J. Chem. Phys.*, vol. 54, no. 12, pp. 5237–5247, 1971.

Bibliografia

- [62] J. Thijssen, *Computational Physics*. Cambridge University Press, 2007.
- [63] R. D. Present *J. Chem. Phys.*, vol. 31, no. 3, pp. 747–750, 1959.
- [64] I. Prigogine and E. Xhrouet *Physica*, vol. 15, no. 11 - 12, pp. 913 – 932, 1949.
- [65] B. Shizgal and M. Karplus *J. Chem. Phys.*, vol. 54, no. 10, pp. 4345–4356, 1971.
- [66] A. S. Cukrowski, J. Popielawski, L. Qin, and J. S. Dahler *J. Chem. Phys.*, vol. 97, no. 12, pp. 9086–9093, 1992.
- [67] J. Gorecki and B. C. Eu *J. Chem. Phys.*, vol. 97, no. 9, pp. 6695–6699, 1992.
- [68] A. Lemarchand and B. Nowakowski *Physica A*, vol. 271, no. 1 - 2, pp. 87 – 101, 1999.
- [69] J. Ross and P. Mazur *J. Chem. Phys.*, vol. 35, no. 1, pp. 19–28, 1961.
- [70] B. Nowakowski *J. Chem. Phys.*, vol. 109, no. 9, pp. 3443–3451, 1998.
- [71] A. Lemarchand and B. Nowakowski *J. Chem. Phys.*, vol. 109, no. 16, pp. 7028–7037, 1998.
- [72] S. Kondo and T. Miura *Science*, vol. 329, no. 5999, pp. 1616–1620, 2010.
- [73] H. Meinhardt, *Models of Biological Pattern Formation*, vol. 6. Academic Press London, 1982.
- [74] V. Castets, E. Dulos, J. Boissonade, and P. De Kepper *Phys. Rev. Lett.*, vol. 64, pp. 2953–2956, 1990.
- [75] I. Lengyel and I. R. Epstein *Science*, vol. 251, no. 4994, pp. 650–652, 1991.
- [76] L. G. Morelli, K. Uriu, S. Ares, and A. C. Oates *Science*, vol. 336, no. 6078, pp. 187–191, 2012.

Bibliografia

- [77] A. Lemarchand and B. Nowakowski *EPL (Europhysics Lett.)*, vol. 94, no. 4, p. 48004, 2011.
- [78] J. Cooke and E. Zeeman *J. Theor. Biol.*, vol. 58, no. 2, pp. 455–476, 1976.
- [79] R. Baker, S. Schnell, and P. Maini *Dev. Biol.*, vol. 293, no. 1, pp. 116 – 126, 2006.
- [80] A. Goldbeter and O. Pourquié *J. Theor. Biol.*, vol. 252, no. 3, pp. 574 – 585, 2008.
- [81] A. Gierer and H. Meinhardt *Kybernetik*, vol. 12, no. 1, pp. 30–39, 1972.
- [82] S. Seirin Lee, E. Gaffney, and R. Baker *Bull. Math. Biol.*, vol. 73, no. 11, pp. 2527–2551, 2011.
- [83] A. S. Dias, I. de Almeida, J. M. Belmonte, J. A. Glazier, and C. D. Stern *Science*, vol. 343, no. 6172, pp. 791–795, 2014.
- [84] S. Shimoazono, T. Iimura, T. Kitaguchi, S.-i. Higashijima, and A. Miyawaki *Nature*, vol. 496, no. 7445, pp. 363–366, 2013.
- [85] A. Goldbeter, D. Gonze, and O. Pourquié *Dev. Dynam.*, vol. 236, no. 6, pp. 1495–1508, 2007.
- [86] A. Aulehla and O. Pourquié *Curr. Opin. Cell Biol.*, vol. 20, no. 6, pp. 632 – 637, 2008.
- [87] F. Giudicelli, E. M. Özbudak, G. J. Wright, and J. Lewis *PLoS Biol.*, vol. 5, no. 6, p. e150, 2007.
- [88] J. Dubrulle, M. J. McGrew, and O. Pourquié *Cell*, vol. 106, no. 2, pp. 219–232, 2001.

IV Contributions of Authors

My thesis is in the form of 6 publications listed below. My contribution to these publications is the following:

1. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, “Master equation for a bistable chemical system with perturbed particle velocity distribution function”, *Phys. Rev. E*, vol. 85, 021128 (2012) -

I took part in the derivation of the modified master equation and searched through the parameters space for qualitatively different transitions induced by the perturbation of velocity distributions. With help of co-authors I wrote software and performed numerical calculations of the mean passage times and stationary probability distribution, which was compared with my simulations of system dynamics performed with the KMC method, and also wrote and performed simulations using the DSMC method. I prepared the figures and took part in writing of the text.

2. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, “Master equation for a chemical wave front with perturbation of local equilibrium”, *J. Chem. Phys.*, vol. 135, 084123 (2011) -

I took part in the derivation of the modified master equation, which includes corrections to both reactive and diffusive terms, and of the expressions for front width and velocity that include the perturbation of velocity distributions. With help of co-authors I wrote the software and performed simulations using the KMC

algorithm and numerical integration of macroscopic equations. I prepared the figures and took part in writing of the text.

3. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, "Particle dynamics simulations of Turing patterns", *J. Chem. Phys.*, vol. 137, 074107 (2012) -

I participated in the design of the DSMC simulations algorithm, including the way of imposing different diffusion coefficients and conditions under which the diffusivities are approximately constant. I determined parameters of simulation (system size and composition, particle sizes, timestep) that would result in formation of a Turing pattern. I wrote the software and performed the simulations. I prepared the figures and took part in writing of the text.

4. P. Dziekan, L. Signon, B. Nowakowski and A. Lemarchand, "Reaction-diffusion approach to prevertebrae formation: Effect of a local source of morphogen", *J. Chem. Phys.*, vol. 139, 114107 (2013) - I took part in the survey of the literature and wrote software and performed the DSMC simulations. I participated in the analysis of influence of the source on the pattern, including effects of its position and size. I prepared some of the figures and participated in writing of the text.

5. P. Dziekan, L. Signon, B. Nowakowski and A. Lemarchand, "Effect of a local source or sink of inhibitor on Turing patterns", *Comm. Theor. Phys.*, -

I took part in determining the influence of source/sink size, strength and position. Also I participated in writing of the final version of the manuscript.

6. P. Dziekan, B. Nowakowski and A. Lemarchand, "Reaction-diffusion scheme for the clock and wavefront mechanism of pattern formation", *Eur. Phys. J. B*, vol. 87: 77 (2014) -

I conceived the idea of the study, designed the reaction-diffusion model and determined parameter values that would give the desired behaviour. I wrote the

software and performed the numerical integration of macroscopic equations and the KMC simulations. I wrote the first version of the manuscript and prepared the figures.

Contributions of the other Authors of these publications are listed on the next pages.

Annie Lemarchand
Directeur de recherche at CNRS
E-mail : anle@lptmc.jussieu.fr

Paris, 13th June 2014

To whom it may concern,

Please find below my contribution to the publications included in the PhD thesis of Piotr Dziekan "Dynamics of far- from-equilibrium chemical systems: microscopic and mesoscopic approaches".

1. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, "Master equation for a bistable chemical system with perturbed particle velocity distribution function", Phys. Rev. E **85**, 021128 (2012).

I assisted in the numerical simulations and participated to the writing of the manuscript.

I estimate my contribution at 10 %.

2. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, "Master equation for a chemical wave front with perturbation of local equilibrium", J. Chem. Phys. **135**, 084123 (2011).

I assisted in the numerical simulations and participated to the writing of the manuscript.

I estimate my contribution at 10 %.

3. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, "Particle dynamics simulations of Turing patterns", J. Chem. Phys. **137**, 074107 (2012).

Bogdan Nowakowski and I co-designed the study. I participated to the design of the simulation algorithm and to the writing of the manuscript.

I estimate my contribution at 20%.

4. P. Dziekan, L. Signon, B. Nowakowski and A. Lemarchand, "Reaction-diffusion approach to prevertebrae formation: Effect of a local source of morphogen", J. Chem. Phys. **139**, 114107 (2013).

Laurence Signon and I co-designed the study. I performed computations at the macroscopic and mesoscopic scales and participated to the writing of the manuscript.

I estimate my contribution at 30%.

5. P. Dziekan, L. Signon, B. Nowakowski and A. Lemarchand, "Effect of a local source or sink of inhibitor on Turing patterns", Comm. Theor. Phys. , to appear.

I designed the study, made the computations and wrote the first version of the manuscript.

I estimate my contribution at 60%.

6. P. Dziekan, B. Nowakowski and A. Lemarchand, "Reaction-diffusion scheme for the clock and wavefront mechanism of pattern formation", Eur. Phys. J. B **87**, 77 (2014).

Piotr Dziekan has conceived the study, implemented the calculations and written the first version of the manuscript. I gave hints in the choice of the models and made a critical reading of the manuscript.

I estimate my contribution at 10%.



A. Lemarchand



Institute of Physical Chemistry Polish Academy of Sciences

Kasprzaka 44/52, PL-01 224 Warsaw, Poland

Tel. +(48 22) 343 31 91

+(48 22) 343 20 00

Fax +(48 22) 343 33 33

E-mail: bnowakowski@ichf.edu.pl

Dr. Sc. Bogdan Nowakowski

June 16, 2014

My contribution to the publications included in the PhD thesis of Piotr Dziekan "Dynamics of far-from-equilibrium chemical systems: microscopic and mesoscopic approaches" :

1. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, "Master equation for a bistable chemical system with perturbed particle velocity distribution function", *Phys. Rev. E*, **85**, 021128 (2012).
I conceived and designed the study, I participated in the derivation of the modified master equation, I assisted in the numerical simulations. We wrote this publication all together.
I estimate my contribution at 40 %.
2. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, "Master equation for a chemical wave front with perturbation of local equilibrium", *J. Chem. Phys.*, **135**, 084123 (2011).
I conceived and designed the study, I participated in the derivation of the modified master equation, I assisted in the numerical simulations. We wrote this publication all together.
I estimate my contribution at 40 %.
3. P. Dziekan, A. Lemarchand and B. Nowakowski, "Particle dynamics simulations of Turing patterns", *J. Chem. Phys.*, **137**, 074107 (2012).
We conceived the study together with A. Lemarchand. I co-designed the numerical simulations. We wrote this publication all together.
I estimate my contribution at 25%.
4. P. Dziekan, L. Signon, B. Nowakowski and A. Lemarchand, "Reaction-diffusion approach to prevertebrae formation: Effect of a local source of morphogen", *J. Chem. Phys.*, **139**, 114107 (2013).
I participated in survey of literature, and in writing of the publication.
I estimate my contribution at about 10%.
5. P. Dziekan, L. Signon, B. Nowakowski and A. Lemarchand, "Effect of a local source or sink of inhibitor on Turing patterns", *Comm. Theor. Phys.*
I participated in writing of the final form of the publication.
My contribution is negligible.
6. P. Dziekan, B. Nowakowski and A. Lemarchand, "Reaction-diffusion scheme for the clock and wavefront mechanism of pattern formation", *Eur. Phys. J. B*, **87**: 77 (2014).
I assisted in beginning of simulations and participated in writing of the publication. Piotr Dziekan conceived and designed the study.
I estimate my contribution at 10%.



Institut de
Génétique et
Microbiologie
UMR 8621



Laurence Signon
Chercheur at CNRS
E-mail : laurence.signon@igmors.u-psud.fr

Paris, 18th June 2014

To whom it may concern,

Please find below my contribution to the publications included in the PhD thesis of Piotr Dziekan "Dynamics of far- from-equilibrium chemical systems: microscopic and mesoscopic approaches".

1. P. Dziekan, L. Signon, B. Nowakowski and A. Lemarchand, "Reaction-diffusion approach to prevertebrae formation: Effect of a local source of morphogen", J. Chem. Phys. **139**, 114107 (2013). I proposed the original idea and I and A. Lemarchand co-designed the study. I did survey of literature in biology, and participate in the writing of the publication. I estimate my contribution at 20 %.
2. P. Dziekan, L. Signon, B. Nowakowski and A. Lemarchand, "Effect of a local source or sink of inhibitor on Turing patterns", Comm. Theor. Phys. , to appear. I did survey of literature, designed the study with A. Lemarchand and participate in the final writing of the manuscript. I estimate my contribution at 10%.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Signon'.

L. Signon

V Texts of publications

Master equation for a bistable chemical system with perturbed particle velocity distribution functionP. Dziekan,^{1,*} A. Lemarchand,^{2,3} and B. Nowakowski^{1,4}¹*Institute of Physical Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland*²*Université Pierre et Marie Curie–Paris 06, Laboratoire de Physique Théorique de la Matière Condensée (LPTMC) 4 place Jussieu, case courrier 121, 75252 Paris cedex 05, France*³*CNRS, LPTMC UMR 7600, Paris, France*⁴*Physics Laboratory, Warsaw University of Life Sciences–SGGW, Nowoursynowska 159, 02-776 Warsaw, Poland*

(Received 15 November 2011; published 21 February 2012)

We present a modified master equation for a homogeneous gaseous reactive system which includes nonequilibrium corrections due to the reaction-induced perturbation of the particle velocity distribution function. For the Schlögl model, the modified stochastic approach predicts nonequilibrium-induced transitions between different dynamical regimes, including the transformation of a monostable system into a bistable one, and vice versa. These predictions are confirmed by the comparison with microscopic simulations using the direct simulation Monte Carlo method. Compared to microscopic simulations of the particle dynamics, the modified master equation approach proves to be much more efficient.

DOI: [10.1103/PhysRevE.85.021128](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.85.021128)

PACS number(s): 05.40.–a, 05.10.Gg, 51.10.+y, 82.40.Bj

I. INTRODUCTION

A fast chemical reaction may perturb the velocity distribution function of reactive particles and induce a departure from the equilibrium Maxwellian form [1–4]. This phenomenon is due to the selectivity of the reaction, which preferentially involves the more energetic particles, able to pass the activation barrier. Such a perturbation, later referred to as a nonequilibrium effect, can be determined for a dilute gaseous system using a perturbative solution of the Boltzmann equation [5–9]. The nonequilibrium effect is important in the physics of plasmas [10,11], in particular in hypersonic reentry into the earth's atmosphere [12], but at small scales as well, for example in homogeneous condensation related to nanofabrication [13]. The departure from the equilibrium velocity distribution function can sensitively modify the reaction rate and affect the dynamics of a chemical system [14–20]. Particularly significant nonequilibrium effects can be expected in nonlinear chemical systems which, due to the presence of bifurcations, are highly sensitive to even small perturbations. Here, we investigate the macroscopic consequences of this microscopic phenomenon on a homogeneous, gaseous chemical system that can exhibit bistability.

In a previous paper [21], we showed that bistability can be destroyed by the nonequilibrium effect and we observed the transformation of a bistable system into a monostable one. The predictions of the deterministic description including the nonequilibrium effect were confirmed by microscopic simulations of particle dynamics. In that case, we did not attempt any mesoscopic approach, because the effect of the fluctuations was not expected to be important in the resulting monostable system. Here, we would like to investigate the possibility of the inverse transformation, i.e., the transition from a monostable system to a bistable one, in which case the nonequilibrium effect would create complexity and enrich the dynamics of the system. In a bistable system, both

nonequilibrium and fluctuation effects should be included in the description of the dynamics. Therefore, there is a need for a stochastic approach, which would, at the same time, incorporate the nonequilibrium effect and be more efficient than particle dynamics simulations. Recently, we presented a method to incorporate the nonequilibrium effect at the mesoscopic level in a master equation and applied it to the propagation of a wave front [22]. However, for inhomogeneous systems, the modified mesoscopic approach is not always significantly more efficient than microscopic simulations, due to the unavoidable resort to time-consuming direct simulations of stochastic dynamics [23–25]. Here, we prove the advantage of the modified mesoscopic approach in a problem that can be solved analytically. We use the modified master equation to calculate the stationary probability distribution of states and the mean passage time between stable states. To check the validity of the modified master equation, the results are compared with microscopic simulations of the particle dynamics using the direct simulation Monte Carlo (DSMC) method [26]. First, we wish to exhibit qualitative changes induced by the nonequilibrium effect, such as transformations between monostability and bistability and vice versa, and to quantitatively determine shifts of the stationary state values. Then, we develop a mesoscopic description of such effects using a modified master equation which is based on the result obtained from a perturbative solution of the Boltzmann equation. A very fast reaction, associated with a small activation energy, is expected to induce a large departure from the equilibrium velocity distribution function, which may not be accurately described by the perturbative approach. Accordingly, our goal is to find the range of validity of the modified master equation.

The paper is organized as follows. In Sec. II, we introduce the version of the Schlögl model that we use to study possible transitions between monostability and bistability. Then, in Sec. III, we present a stochastic description of the Schlögl model based on a modified master equation which incorporates the nonequilibrium effect. In Sec. IV, we describe microscopic simulations of the Schlögl reaction scheme using

*pdziekan@ichf.edu.pl

Master equation for a chemical wave front with perturbation of local equilibrium

P. Dziekan,¹ A. Lemarchand,^{2,3} and B. Nowakowski^{1,4,a)}

¹*Institute of Physical Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland*

²*Université Pierre et Marie Curie - Paris 06, Laboratoire de Physique Théorique de la Matière Condensée (LPTMC) 4 place Jussieu, case courrier 121, 75252 Paris Cedex 05, France*

³*CNRS, LPTMC UMR 7600, Paris, France*

⁴*Physics Laboratory, Warsaw University of Life Sciences - SGGW, Nowoursynowska 159, 02-776 Warsaw, Poland*

(Received 27 May 2011; accepted 27 July 2011; published online 30 August 2011)

In order to develop a stochastic description of gaseous reaction-diffusion systems, which includes a reaction-induced departure from local equilibrium, we derive a modified expression of the master equation from analytical calculations based on the Boltzmann equation. We apply the method to a chemical wave front of Fisher-Kolmogorov-Petrovsky-Piskunov type, whose propagation speed is known to be sensitive to small perturbations. The results of the modified master equation are compared successfully with microscopic simulations of the particle dynamics using the direct simulation Monte Carlo method. The modified master equation constitutes an efficient tool at the mesoscopic scale, which incorporates the nonequilibrium effect without need of determining the particle velocity distribution function. © 2011 American Institute of Physics. [doi:10.1063/1.3626520]

I. INTRODUCTION

The problem of speed selection for a chemical wave front propagating into an unstable state receives much attention in a variety of research areas, e.g., population dynamics,¹⁻³ polymer physics,⁴ self-organization in reaction-diffusion systems,⁵⁻⁷ and combustion processes.^{8,9} The model introduced by Fisher¹⁰ and Kolmogorov-Petrovsky-Piskunov¹¹ (FKPP) describes the spread of a favored chemical species through a two-species medium of homogeneous density. At the macroscopic level, dynamics is governed by a partial differential reaction-diffusion equation which possesses a set of stationary propagating solutions. For sufficiently steep initial conditions, the wave front associated with the minimal speed is selected, according to the marginal stability criterion.¹²

Mesoscopic and microscopic descriptions of the FKPP front^{5,6,13-16} have revealed its high sensitivity to two factors which are not included in the macroscopic dynamics. A first kind of perturbation is revealed at the mesoscopic and microscopic scales where the dynamical variables become discrete particle populations instead of continuous concentrations. Brunet and Derrida¹⁷ have shown that the discreteness of the variables induces perturbation in the selection mechanism of the wave front propagation speed that is equivalent to the introduction of a cutoff in the deterministic reaction-diffusion equation. In the leading edge of a chemical wave front, the concentration of the spreading species can be assumed to abruptly jump from some δ to a vanishing value, where the cutoff δ corresponds to the concentration value when a single particle of the species (the most advanced particle of the front) is present. This amounts to introducing a correction factor to the reaction rate, preventing the reaction

if the concentration of the spreading reactant falls below δ . In these conditions, the speed is significantly decreased and the difference behaves as $(\ln \delta)^{-2}$: Hence, a small perturbation of the leading edge of the FKPP front sensitively modifies its propagation speed. Performing extensive simulations of the multivariate master equation and direct simulation Monte Carlo¹⁸ (DSMC) for the FKPP front, we identified the cutoff as the reciprocal of the total number of particles in the reaction zone between the two domains occupied by each chemical species.⁶ The introduction of a cutoff δ in the macroscopic equation reproduces the effect of the particle number fluctuations in mesoscopic and microscopic descriptions. In reference to the illuminating work of Brunet and Derrida,¹⁷ we further use cutoff effect when referring to the fluctuation-induced decrease of the front speed observed in DSMC and master equation results.

The second significant source of perturbation for the front propagation is the deviation of the particle velocity distribution from the equilibrium, Maxwellian form in chemical systems with a fast reaction.^{19,20} This effect, for simplicity further referred to as nonequilibrium effect, is related to the selectivity of the chemical reaction which involves preferably particles of higher energy. Nonequilibrium indicates here the departure of the particle velocity distribution from the equilibrium shape and not nonequilibrium thermodynamic conditions such as in open far-from-equilibrium reaction-diffusion systems. The reaction-induced departure from local equilibrium can be demonstrated in the framework of the kinetic theory of gases from the Boltzmann equation with collisional terms corresponding to the chemical reaction.^{21,22} We have shown that the Chapman-Enskog perturbative solution of this equation for the FKPP front leads to a modified form of the macroscopic reaction-diffusion equation with corrections to the reaction rate constants and diffusion coefficient.^{15,23}

^{a)}Author to whom correspondence should be addressed. Electronic mail: bnowakowski@ichf.edu.pl

Particle dynamics simulations of Turing patterns

P. Dziekan,^{1,2,3} A. Lemarchand,^{2,3} and B. Nowakowski^{1,4,a)}

¹*Institute of Physical Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland*

²*Université Pierre et Marie Curie, Paris 06, Laboratoire de Physique Théorique de la Matière Condensée (LPTMC), 4 place Jussieu, case courrier 121, 75252 Paris cedex 05, France*

³*CNRS, LPTMC UMR 7600, Paris, France*

⁴*Physics Laboratory, Warsaw University of Life Sciences, SGGW, Nowoursynowska 159, 02-776 Warsaw, Poland*

(Received 4 June 2012; accepted 26 July 2012; published online 16 August 2012)

The direct simulation Monte Carlo method is used to reproduce Turing patterns at the microscopic level in reaction-diffusion systems. In order to satisfy the basic condition for the development of such a spatial structure, we propose a model involving a solvent, which allows for disparate diffusivities of individual reactive species. One-dimensional structures are simulated in systems of various lengths. Simulation results agree with the macroscopic predictions obtained by integration of the reaction-diffusion equations. Additional effects due to internal fluctuations are observed, such as temporal transitions between structures of different wavelengths in a confined system. For a structure developing behind a propagating wave front, the fluctuations suppress the induction period and accelerate the formation of the Turing pattern. These results support the ability of reaction-diffusion models to robustly reproduce axial segmentation including the formation of early vertebrae or somites in noisy biological environments. © 2012 American Institute of Physics. [<http://dx.doi.org/10.1063/1.4743983>]

I. INTRODUCTION

In far-from-equilibrium chemical systems in which reactions and diffusion take place, stable spatial structures of species concentrations, known as Turing patterns, may appear.¹ The first experimental evidence of a Turing structure in chemistry was obtained in a gel reactor.² Many examples of periodic spatial structures developing in an early embryo can be given, from *Drosophila* segmentation³ to subdivision of vertebrate anteroposterior axis into somites.^{4,5} Since four decades, reaction-diffusion models have been proposed to describe pattern formation during embryonic development.^{6,7} They successfully reproduce the propagation of a signaling wave which develops from inhomogeneous initial conditions with gradients of chemical species. Behind the wave front, spatial symmetry breaking may spontaneously emerge to give rise to a stationary periodic spatial structure. Most of the studies rely on partial differential equations for a small number of macroscopic variables. However, the robustness of the description has been recently questioned and the sensitivity of the reaction-diffusion models to noisy biological environments is currently a subject of debate.⁸⁻¹⁰ In the last decade, an alternative approach to segmentation has been proposed, which involves coupled time oscillators that are supposed to be turned off in front of a moving arrest front.¹¹ However, the studied equations, even if they can incorporate some external noise, introduce phenomenological terms and parameters which are not yet related to a microscopic modeling of the biological phenomenon. The strength of reaction-diffusion models relies on their possible foundation on ele-

mentary chemical and transport processes that are defined at the molecular level. They consequently offer the possibility to check the effect of internal fluctuations generated by intrinsic particle dynamics. We recently proposed a minimal chemical scheme inspired by the Schlögl model,¹² which is able to reproduce the formation of a Turing pattern behind a chemical wave front.¹⁰ In the framework of a stochastic description by a master equation at a mesoscopic scale, we showed the positive role played by the internal fluctuations, able to accelerate the emergence of an organized structure and to extend the parameter domain where it exists with respect to the prediction of the deterministic, macroscopic approach. To our knowledge, a microscopic description of Turing structure based on particle dynamics simulations is still lacking. As a first step toward more biologically relevant simulations in dense fluids, we propose to develop a microscopic model of Turing pattern growing in a dilute gas using the direct simulation Monte Carlo (DSMC) method.¹³ The main challenge is in the simulation of two reactive species with sufficiently different diffusivities, as required by Turing structure. To solve this problem, we propose to introduce numerous neutral particles that have different interactions with the two reactive species.

The paper is organized as follows: Section II contains a description of the reaction and diffusion processes introduced in the model. Exact and approximate reaction-diffusion equations are given, together with a condition on the solvent concentration which ensures sufficiently different diffusion coefficients for the two reactive species. A linear stability analysis around the stable steady state is performed. In Sec. III, the microscopic simulation method is presented. Simulation results and numerical integration of the macroscopic equations are compared in Sec. IV. Specific fluctuation effects are discussed. Conclusions are given in Sec. V.

^{a)}Author to whom correspondence should be addressed. Electronic mail: bnowakowski@ichf.edu.pl.



Reaction-diffusion approach to prevertebrae formation: Effect of a local source of morphogen

P. Dziekan,^{1,2} L. Signon,^{2,3} B. Nowakowski,^{1,4} and A. Lemarchand^{2,a)}

¹*Institute of Physical Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland*

²*Université Pierre et Marie Curie-Paris 06, Laboratoire de Physique Théorique de la Matière Condensée (LPTMC), 4 place Jussieu, case courrier 121, 75252 Paris cedex 05, France and CNRS UMR 7600, LPTMC, Paris, France*

³*Université Paris-Sud 11, Institut de génétique et microbiologie, CNRS UMR 8621, 15 rue Georges Clémenceau, 91405 Orsay cedex, France*

⁴*Physics Laboratory, Warsaw University of Life Sciences-SGGW, Nowoursynowska 159, 02-776 Warsaw, Poland*

(Received 29 May 2013; accepted 25 August 2013; published online 18 September 2013)

Periodic structure formation is an essential feature of embryonic development. Many models of this phenomenon, most of them based on time oscillations, have been proposed. However, temporal oscillations are not always observed during development and how a spatial periodic structure is formed still remains under question. We investigate a reaction-diffusion model, in which a Turing pattern develops without temporal oscillations, to assess its ability to account for the formation of prevertebrae. We propose a correspondence between the species of the reaction scheme and biologically relevant molecules known as morphogens. It is shown that the model satisfactorily reproduces experiments involving grafting of morphogen sources into the embryos. Using a master equation approach and the direct simulation Monte Carlo method, we examine the robustness of the results to internal fluctuations. © 2013 AIP Publishing LLC. [<http://dx.doi.org/10.1063/1.4820952>]

I. INTRODUCTION

Pattern formation is a central issue in developmental biology. There is a plethora of examples of periodic structure formation during embryonic growth, from axial segmentation of invertebrates¹ to spine formation in vertebrates.²⁻⁴ Cells of many tissues differentiate according to concentrations of signaling molecules, the morphogens. Many approaches, all involving propagation of a wave front, have been proposed to model the formation of prevertebrae called somites. Since observation of temporal oscillations of some morphogens in the undifferentiated tissue or presomitic mesoderm,⁵⁻⁷ the clock and wavefront model has been the most commonly admitted model of somitogenesis.⁸⁻¹¹ However, a firm causal relationship between time oscillations and somite formation is not clear.¹² First, non-oscillatory genes have been shown to be essential in somitogenesis.¹³ Then, biochemical species involved in the observed time oscillations differ according to the considered vertebrates and the core oscillator, or clock, has not yet been identified.^{13,14} Finally, when right segmental plates of the presomitic mesoderm are removed from chick embryos and replaced by right segmental plates of quails, the number, size, and location of somites formed by the grafted segmental plates of quails significantly correlate with the number, size, and location of somites formed in unoperated chicks.¹⁵ Thus, the host is able to alter the number,

size, and location of somites formed by the grafted segmental plate, which indicates that the period of the spatial structure is greatly dependent on signal outside the presomitic mesoderm. As an alternative to the clock and wavefront model, reaction-diffusion models are known to generate spatial periodic structures without recourse to temporal oscillations.¹⁶ Spatial symmetry breaking spontaneously emerges due to the Turing mechanism which leads to a pattern with an intrinsic wavelength.¹⁷ This mechanism has been suspected to be unable to mimic experiments in which a local source of morphogen is introduced in the embryo¹⁸ but, recently, Turing pattern knows a renewed interest in the developmental biology community.¹⁹

In this paper, we investigate the relevance of our minimal reaction-diffusion model²⁰ by checking its ability to reproduce these experiments.²¹ We identify the species of the chemical scheme with morphogens implied in somite formation.²²⁻²⁵ The effects of position, size, and time of introduction of the source on the spatial structure are studied. The foundation of the model on microscopic processes presents the advantage of making a consistent description of internal fluctuations possible. The effect of noise on Turing pattern has been recently pointed out.^{20,26-28} Here, we concentrate on the effects of internal fluctuations in the presence of a local source of morphogen, using a stochastic description on a mesoscopic scale and microscopic simulations of particle dynamics. Whereas the deterministic properties are often recovered, some interesting fluctuation-induced phenomena are exhibited. We show that our reaction-diffusion model accounts for the various consequences of introduction of a local morphogen source without recourse to any additional hypothesis.

^{a)} Author to whom correspondence should be addressed. Electronic mail: anle@lptmc.jussieu.fr.

Effect of a Local Source or Sink of Inhibitor on Turing Patterns

P. Dziekan,^{1,2,3} L. Signon,^{2,3,4} B. Nowakowski,^{1,5} and A. Lemarchand^{2,3,*}

¹Institute of Physical Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland

²Université Pierre et Marie Curie - Paris 06, Laboratoire de Physique Théorique de la Matière Condensée (LPTMC), 4 Place Jussieu, Case Courrier 121, 75252 Paris cedex 05, France y

³CNRS UMR 7600, LPTMC, Paris, France

⁴Université Paris-Sud 11, Institut de génétique et microbiologie, CNRS UMR 8621, 15, rue Georges Clémenceau, 91405 Orsay cedex, France

⁵Physics Laboratory, Warsaw University of Life Sciences - SGGW, Nowoursynowska 159, 02-776 Warsaw, Poland

(Received December 18, 2013; revised manuscript received January 22, 2014)

Abstract We investigate a reaction-diffusion model in which a Turing pattern develops and reproduces the formation of periodic segments behind a propagating chemical wave front. The chemical scheme involves two species known as activator and inhibitor. The model can be used to mimic the formation of prevertebrae during the early development of vertebrate embryo. Deterministic and stochastic analyses of the reaction-diffusion processes are performed for two typical sets of parameter values, far from and close to the Turing bifurcation. The effects of a local source or sink of inhibitor on the growing structure are studied and successfully compared with experiments performed on chick embryos. We show that fluctuations may lead to the formation of additional prevertebra.

PACS numbers: 82.40.Ck, 87.17.Pq

Key words: reaction-diffusion model, axial segmentation, turing pattern, internal fluctuations

1 Introduction

Axial segmentation, i.e. the formation of a periodic spatial structure along an axis, is a common phenomenon observed during development, in both the plant and animal kingdoms. Many invertebrates present this regular organisation of segments^[1–2] and, for all vertebrates, the division of body axis into vertebrae illustrates the formation of these periodic patterns.^[3–5] Several families of models have been proposed to reproduce the formation of prevertebrae also called somites. The first proposed models of somitogenesis are reaction-diffusion models involving a Turing pattern, i.e. the destabilization of a steady state by inhomogeneous perturbations.^[6–7] Then, the observation of temporal oscillations of some genes in the undifferentiated tissue^[8–10] has supported clock and wavefront models, which assume that a propagating wave of concentration is able to convert time oscillations in front of the wave into spatial oscillations behind it.^[11–14] The signaling species at the origin of the differentiation of tissues are called morphogens. We recently proved that a simple reaction-diffusion model^[15–16] reproduces experiments^[17] in which a local source of morphogen induces deformations of the spatial structure that were believed to be only accounted for by clock and wavefront models.^[18] In the terminology of Turing pattern, the morphogen used in the experiments is the inhibitor of the reaction-diffusion model. Whereas clock and wavefront models rely onal equations, reaction-diffusion schemes are based on microscopic processes and are, therefore, able to properly account for internal fluctuations. We successfully compared

deterministic and stochastic analyses of axial segmentation in the presence of a local source of morphogen for parameter values deep inside the domain of stability of the Turing structure, i.e. in conditions where internal fluctuations are known to have little effect.^[16,19] At the same time, we highlighted the positive role played by internal fluctuations in the case of an unperturbed environment and for critical values of the parameters.^[15] Here, our goal is to explore the effects of introduction of a local source or sink of inhibitor, still inside the domain of stability of the Turing structure but close to the bifurcation. Special focus will be put on the perturbation of the structure wavelength induced by the presence of a source or sink of inhibitor. The essential role played by the position of the source or sink will be pointed out.

The paper is organized as follows. In Sec. 2, we recall the reaction-diffusion model, the partial differential equations associated with the deterministic description, and the master equation governing the probability of the number of particles of the activator and inhibitor. In Sec. 3, the effect of a local sink of inhibitor is compared to the one of a source, for parameter values far from the Turing bifurcation. In Sec. 4, the deterministic and stochastic analyses are compared in the case of a local source or sink of inhibitor and for critical parameter values. Section 5 contains conclusions.

2 Reaction-Diffusion Model

The following reaction-diffusion model, inspired from the Schnakenberg model^[20] and the Gray–Scott model^[21]

*Corresponding author, E-mail: anle@lptmc.jussieu.fr

Reaction-diffusion scheme for the clock and wavefront mechanism of pattern formation

Piotr Dziekan^{1,2,3,a}, Bogdan Nowakowski^{1,4}, and Annie Lemarchand^{2,3}

¹ Institute of Physical Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland

² Sorbonne Universités, UPMC Univ. Paris 06, Laboratoire de Physique Théorique de la Matière Condensée (LPTMC), 4 place Jussieu, case courrier 121, 75252 Paris Cedex 05, France

³ CNRS UMR 7600, LPTMC, 75252 Paris, France

⁴ Physics Laboratory, Warsaw University of Life Sciences - SGGW, Nowoursynowska 159, 02-776 Warsaw, Poland

Received 8 January 2014 / Received in final form 18 February 2014

Published online 1st April 2014

© The Author(s) 2014. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract. We present a model of pattern formation in reaction-diffusion systems that is based on coupling between a propagating wave front and temporal oscillations. To study effects of internal fluctuations on the spatial structure development we use a chemical master equation for our reaction-diffusion model. First, a model with local, uncoupled oscillators is studied. Based on it we show that synchronization of oscillations in neighboring cells is necessary for the formation of regular patterns. We introduce synchronization through diffusion, but then, to get a stable pattern, it is necessary to add an additional species that represents the local state of the system. Numerical simulations of the master equation show that this extended model is resistant to fluctuations.

1 Introduction

Nonlinear reaction-diffusion systems in conditions out of equilibrium are known to produce stable spatial structures. The principal example of this behavior are Turing patterns, which are formed in activator-inhibitor systems if mobilities of species are different [1–3]. This mechanism can explain formation of many shapes observed in nature, most notably animal coat patterns [4–6].

In this paper we present a different type of generic reaction-diffusion scheme that can produce stable, periodic structures. It is inspired by the ideas of Cooke and Zeeman, who proposed a clock and wavefront model as a mechanism of axial segmentation during embryonic development [7]. Spatial patterns in the Belousov-Zhabotinsky reaction were produced in an experiment based on the clock and wavefront mechanism [8].

The concept is that the whole system undergoes temporal, in-phase oscillations. At one point, a wave front starts propagating from a boundary. This wave front arrests oscillations, i.e. upon front arrival, they are stopped and local state of the system develops to one of the two stable stationary states, depending on the phase of the oscillator. This gives rise to a spatial pattern with period equal to the distance covered by the wave front during one period of temporal oscillations. To prevent the final structure, consisting of alternating regions in different sta-

ble states, from developing to homogeneous state, some of the species of the scheme have to be immobile.

Many authors have studied the problem of synchronization of oscillations [9–13]. The need of synchronization of oscillations in our model is discussed. Section 2 contains the design of a model with a wave front coupled to chemical oscillators and without synchronization of oscillations in spatial cells. Consequences of lack of synchronization are examined by numerically solving the master equation. An extended model including diffusive coupling between molecular clocks is presented in Section 3 and its robustness with respect to internal fluctuations is discussed. Conclusions are given in Section 4.

2 Model without coupling of oscillators

We want to develop an as simple as possible reaction-diffusion scheme that would correspond to the clock and wavefront mechanism of pattern formation. The proposed scheme is composed of two elements, one dedicated to the wave front of antagonistic concentrations and the other to temporal oscillations. Various types of wave fronts exist, which can expand between stable or unstable stationary states [14]. We choose a trigger wave, which propagates between regions in which the system is in two different stable stationary states. It involves two species denoted by A and P. The species A reacts according to the Schlögl scheme [15], which is the simplest bistable model involving

^a e-mail: pdziekan@ichf.edu.pl

Biblioteka Instytutu Chemii Fizycznej PAN

F-B.465/14



70000000040029