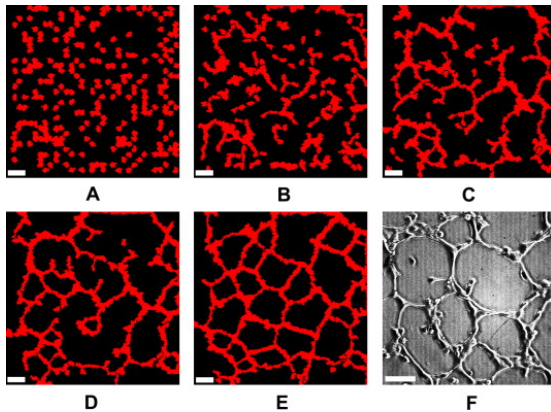




## ΤΜΗΜΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ

**Πτυχιακή εργασία :**

**Ηλεκτρομηχανική θεωρία του σχηματισμού του αγγειακού δικτύου**



**Επιμέλεια: Γκουλέτσος Αναστάσιος**  
**Εισηγητής: Dr.Πλιάκης Δημήτριος**

**ΧΑΝΙΑ 2012**

**Περίληψη:**

Η παρούσα πτυχιακή εργασία, αναφέρεται στα μαθηματικά μοντέλα του James D. Murray και στην έρευνα του για τη Μαθηματική Βιολογία. Γίνετε ανάλυση μιας ηλεκτρομηχανικής θεωρίας για το σχηματισμό του αγγειακού δικτύου και προσομοίωση των μοντέλων με γλώσσα προγραμματισμού C.

**Abstract:**

This thesis refers to the mathematical models of James D. Murray and his research at the Mathematical Biology.

Analysts electromechanical theory for the formation of the vascular network and simulation models with the C programming language.

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

<b>1.Εισαγωγή .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Βιολογικό υπόβαθρο και κίνητρο .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Οι Αλληλοεπιδράσεις της Κυτταρικής-Εξωκυττάριας Μήτρας στην Αγγειοποίηση .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Πειραματικό μοντέλο του εργαστηριακού σχηματισμού του αγγειακού δικτύου.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2 Πρότυπος μηχανικός μηχανισμός για τον αγγειακό σχηματισμό δικτύων .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3 Εξίσωση Ισορροπικής Δύναμης .....</b>	<b>14</b>
<b>2.4 Πάχος μητρών .....</b>	<b>17</b>
<b>2.5 Οριακές συνθήκες για τις πρότυπες εξισώσεις ...</b>	<b>19</b>
<b>3. Τιμές Παραμέτρων.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Πώς ο μηχανισμός σχηματισμού προτύπων λειτουργεί .....</b>	<b>22</b>
<b>4. Ανάλυση των πρότυπων συνθηκών .....</b>	<b>24</b>
<b>4.1 Περιοχές σχηματισμού και παραμέτρου domains..</b>	<b>28</b>
<b>4.1.1 Επίδραση της παραλλαγής παραμέτρου στο σχηματισμό σχεδίων .....</b>	<b>30</b>
<b>5. Networks Patterns: Αριθμητικές προσομοιώσεις και συμπεράσματα.....</b>	<b>42</b>
<b>6. Ανάπτυξη μοντέλου σε γλώσσα προγραμματισμού C.....</b>	<b>44</b>
<b>7 .Εισαγωγή παραμέτρων-Αποτελέσματα .....</b>	<b>46</b>

# 1.Εισαγωγή

## 1.1 Βιολογικό υπόβαθρο και κίνητρο

Η αγγειοποίηση, σε ένα ζωντανό οργανισμό, είναι ο σχηματισμός (σημαντικών) αιμοφόρων αγγείων από τα κύτταρα (ενδοθηλιακά κύτταρα και εμβρυϊκός μεσεγχυματικός ιστός), ενώ η αγγειογένεση αναφέρεται στη βιολογική διαδικασία κατά την οποία δημιουργούνται επιπλέον αγγεία από ένα προϋπάρχον αγγειακό σύστημα. Ο όρος αγγειογένεση χρησιμοποιήθηκε αρχικά το 1935 για να περιγράψει το σχηματισμό των νέων αιμοφόρων αγγείων στον πλακούντα. Το κίνητρο για τη διαμόρφωση σε αυτό το κεφάλαιο είναι να δοκιμαστούν και να καθοριστούν τα στοιχεία κλειδιά στους βασικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνονται στη δημιουργία τέτοιων διαμορφωμένων δομών. Δεδομένου ότι οι ζωντανοί οργανισμοί, σύμφωνα με μελέτες, είναι επιρρεπείς σε ποικίλα προβλήματα ευαισθησίας, ένα μεγάλο μέρος της πειραματικής εργασίας έγινε σε τεχνητά βιολογικά πρότυπα συστήματα που αποφεύγουν πολλές από τις πειραματικές δυσκολίες των ζωντανών. Η ανάπτυξη στην αγγειογένεση των εν ζωή μοντέλων παρέχει ένα ελεγχόμενο μέσο για τη μελέτη του σχηματισμού των νέων αγγείων. Η λογική υπόθεση είναι ότι, εάν οι μελέτες στα εργαστήρια αναδιπλώνουν τους τύπους που παρατηρήθηκαν στους εν ζωή οργανισμούς, κατόπιν αυτά τα εργαστηριακά πρότυπα παρέχουν τις πληροφορίες για το μηχανισμό σχηματισμού των αγγείων σε ζωντανούς οργανισμούς. Τα ουσιαστικά επίπεδα πρότυπα δικτύου που μελετάμε σε αυτό το κεφάλαιο μπορούν να συγκριθούν περισσότερο με την αγγειοποίηση παρά την αγγειογένεση που είναι σαφώς τρισδιάστατη. Η αγγειογένεση, και ο σχηματισμός αγγείων σε γενικές γραμμές, έχει θεμελιώδη σημασία για την επούλωση των πληγών, τη στήριξη της ανάπτυξης του όγκου, της μορφογένεσης και ούτω καθεξής. Η Νεοαγγείωση είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των συμπαγών όγκων καρκίνου. Ο Folkman το 1970 υπέθεσε ότι αν ήταν δυνατόν να ανασταλεί η νεοαγγείωση θα μπορούσε να σταματήσει η αύξηση του όγκου στους ασθενείς ή τουλάχιστον να περιοριστεί του η ανάπτυξή του σε μια αδρανή μάζα με 2 έως περίπου 3 mm διάμετρο. Σκέφτηκε ότι μια τέτοια Anti-αγγειογένεση θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για μια νέα μορφή θεραπείας του καρκίνου. Παρουσίασε κάποιες πειστικές αποδείξεις ότι ο όγκος παράγει μια χημική ουσία η οποία προκαλεί νεοαγγείωση. Η δουλειά του ήταν σχεδόν άγνωστη μέχρι τα τέλη του 1990, όταν οι παράγοντες της αντι-αγγειογένεσης, όπως η ενδοστατίνη, ένας ενδογενής αναστολέας της ανάπτυξης και της αγγειογένεσης των όγκων, καθώς και αγγειοστατίνη ανακαλύφθηκαν.

1. Στις ειδήσεις και στον παγκόσμιο τύπο ξέσπασε σάλος το 1997 και είχε ανακηρυχθεί ως το «Ιερό Δισκοπότηρο της θεραπείας του καρκίνου». Μετά από αρκετές συνεντεύξεις σε μέσα μαζικής ενημέρωσης ο Folkman έκανε την σωστή παρατήρηση «Εάν είστε ένα ποντίκι με καρκίνο του μπορούμε να σας προσέξουμε καλά.

Μια ιδιαίτερα σημαντική πτυχή, από μια άποψη θεραπείας του καρκίνου, είναι ότι η αντιαγγειογενετική θεραπεία δεν προκαλεί την επίκτητη αντίσταση των φαρμάκων στον πειραματικό καρκίνο αντίθετα από τη χημειοθεραπεία που την προκαλεί. Ο τομέας της αντι-αγγειογένεσης είναι πλέον ταχέως αναπτυσσόμενος με έναν αυξανόμενο αριθμό των περιοχών όπου θα μπορούσαν να μοντελοποιηθούν με κάποια ιδιαίτερη αξία. Το γενικό άρθρο από τον Kerbel (1997) δίνει μια επισκόπηση των νεώτερων εξελίξεων ενώ ο Sage (1997) συζητά διάφορες πρωτεϊνικές ρυθμιστικές αρχές της αγγειογένεσης ειδικότερα και περιγράφει τα αποτελέσματα για το ρόλο της πρωτεΐνης Sprc που καταστέλλει την ογκογένεση των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του μελανώματος. Ο τομέας της αντι-αγγειογένεσης είναι τώρα ταχέως αναπτυσσόμενος με έναν αυξανόμενο αριθμό περιοχών όπου η διαμόρφωση θα μπορούσε να είναι κάποιας ιδιαίτερης αξίας.

Σε αυτό το κεφάλαιο περιγράφεται η εφαρμογή της μηχανοχημικής (αν και είναι αυστηρά ακριβώς μηχανική) θεωρίας στη διαδικασία σχηματομόρφωσης. Αν και παρακινείται από τις ιδέες του Folkman (1970') αυτή η εφαρμογή συσχετίζεται άμεσα με τα πειράματα που πραγματοποιούνται από το Sage και το Βερνόν και τους συναδέλφους τους. Αυτά τα πειράματα χρησιμοποιήθηκαν επίσης για τη σύγκριση μεταξύ της θεωρίας και του πειράματος και ήταν η βάση για τις περισσότερες από τις εκτιμήσεις και παραμέτρους που είναι ουσιαστικές σε οποιαδήποτε πρακτική εφαρμογή ενός προτύπου σε ένα συγκεκριμένο βιολογικό πρόβλημα.

## **2 . Οι Αλληλοεπιδράσεις της Κυτταρικής-Εξωκυττάριας Μήτρας στην Αγγειοποίηση**

Η μελέτη των συστημάτων αγγειογένεσης σε σωλήνα έδειξε το σημαντικό ρόλο που η μηχανική εξωκυττάρια ουσίας (ECM) παίζει στην αγγειοποίηση. Προβλέπει, μεταξύ άλλων, ένα ικρίωμα που απαιτείται για τη μετανάστευση κυττάρων, κύτταρο εξάπλωσης, μια διαδικασία η οποία είναι σημαντική στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου (Bray 1992) και στη μορφογένεση (πχ,

Βέρνον 1992). Μέσω της παραγωγής και της υποβάθμισης μητρών τα κύτταρα μπορούν να επηρεάσουν τις μηχανικές ιδιότητες της ECM τους και μέσω των μηχανικών δυνάμεών τους μπορούν να αναδιοργανώσουν τα ινώδη συστατικά τους στις γραμμές μητρών που τα κύτταρα χρησιμοποιούν ως μεταναστευτικές πορείες και νύξεις κυκλοφορίας. Ένα τέτοιο μηχανικό σενάριο στο οποίο οι κυτταρικές-ECM αλληλεπιδράσεις μπορούν να ενορχηστρωθούν ώστε να αποτελέσουν πολύπλοκα χωρικά πρότυπα στην ανάπτυξη καθιστά μια σοβαρή υποψήφια για την εφαρμογή της Murray-Oster μηχανικής θεωρίας (βλ. κεφάλαιο 6 Μαθηματική Βιολογία JD Murray ). Η δυνατότητα της αλληλεπίδρασης των κύτταρο-μητρών να επηρεάζουν την ευθυγράμμιση της μήτρας που επηρεάζει έτσι τη μετακίνηση κυττάρων είναι αρκετά κοινή στην ανάπτυξη;

κάποια συζήτηση αυτού δίνεται στα Manoussaki (1996), Manoussaki και λοιποί. (1996) και Murray και λοιποί. (1998)

- Τα έγγραφα που έχω διαβάσει από τον Judah Folkman ήταν παράγοντας για την σαφήνεια σε έναν μεγάλο αριθμό αρχικών ιδεών. Έντονα συστήνω στο καθένα που σκέπτεται την εργασία σε αυτήν την γενική περιοχή να διαβάσει τα άρθρα του, όχι μόνο για τις πολλές οδούς μοντελοποίησης που ανοίγουν.

Μια βασική αναφορά είναι το βιβλίο με πειραματικά και θεωρητικά άρθρα επεξεργασμένα από τον Little et al. (1998) σχετικά με αγγειακή μορφογένεση (κατάλληλα με μια εισαγωγή από Folkman). Οι μηχανικές και υγρό μηχανικές δυνάμεις παίζουν σημαντικό ρόλο στη συνολική ανάπτυξη των αγγείων. Ήδη από το 1893 ο Thomas πρότεινε τη σημασία του υγρομηχανικού παράγοντα για την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Κατά τον έλεγχο των μηχανικών δυνάμεων στην αγγειογένεση, οι Hudlicka και Brown (1993) περιγράφουν τις παρατηρήσεις του Thomas για το πώς η αγγειακή βλάστηση στο αναπτυσσόμενο έμβρυο μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα του συνδυασμού της ταχύτητας του αίματος και της πίεσης. Από τότε, πολλές μελέτες τονίζουν τον υψηλό ρόλο που οι μηχανικές δυνάμεις διαδραματίζουν στην ανάπτυξη των αγγείων τους: μπορούν επίσης να περιληφθούν στην πρόωρη διακλάδωση στον αναπτυσσόμενο πνεύμονα (Lubkin και Murray 1995). Η μελέτη του τρόπου που οι μηχανικές δυνάμεις επηρεάζουν την ανάπτυξη των αγγείων έχει κυρίως οργανωθεί πάνω σε δύο

άξονες. Η μία είναι εστιασμένη στην περιγραφή της μακροσκοπικής αναδιαμόρφωσης του αγγείου όπου «αναδιαμορφωμένο αγγείο», ο όρος έχει χρησιμοποιηθεί για την αλλαγή της δομής στο τοίχωμα του αγγείου καθώς και για τις μεταβολές του αγγειακού δέντρου που παράγεται από τριχοειδή παραγωγή και παλινδρόμηση. Για παράδειγμα, οι μεταβολές στην πίεση του αίματος μπορεί να παρουσιάσουν αλλαγές στο πάχος των διαφόρων αγγειακών δομών και η αυξημένη πίεση πνευμονικών αρτηριών κατά τη διάρκεια της υπέρτασης και έχει σαν αποτέλεσμα την πάχυνση, για παράδειγμα, το πάχος του έσω (η ενδότερη επένδυση της μεμβράνης ενός οργάνου) και το εξωτερικό στρώμα ιστού των αιμοφόρων αγγείων (Fung και Liu 1991). Οι αλλαγές στο τοίχωμα των αγγείων μπορεί να είναι σημαντικές στην αναδιαμόρφωση του αγγειακού πλέγματος (Price και Skalak 1994) και οι αγγειακές διατμητικές τάσεις ή τα πρότυπα ροής του αίματος έχουν προταθεί ως μία από τις αιτίες που το αγγειακό δίκτυο αναδιαμορφώνεται μέσω της αύξησης του όγκου της επιφάνεια με παρεμβολή του υλικού που ήδη υπάρχει (εγκολεασμός) (Patan et al. 1996). Η δεύτερη προσέγγιση επικεντρώνεται στην αποσαφήνιση του μηχανισμού με τον οποίο οι μηχανικές δυνάμεις που ασκούνται στα αγγειακά κύτταρα μεταβάλλουν τη γονιδιακή έκφραση (Ando και Kamiya 1996) και οι μοριακές επιπτώσεις το αγγειακό σηματοδοτικό μονοπάτι. Η διατμητική τάση που προκύπτει από τη ροή του αίματος έχει εμφανίζεται για να αλλάξει τη μορφή των κυττάρων και να επηρεάσει την κυτταρική κυταροσκελετική οργάνωση η οποία, με τη σειρά της, μπορεί να επηρεάσει τον κυτταρικό κύκλο (Ingber et al. 1995). Η διατμητική τάση θα τονώσει την ενδοθηλιακή σύνθεση του DNA των κυττάρων (Ando et al. 1990) και τη μετανάστευση (όπως θα δούμε) και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων (Ando et al. 1987). Οι αναφορές σχετικά με ορισμένους από τους ρόλους των μηχανικών δυνάμεων στην αγγειακή ανάπτυξη και την αναδιαμόρφωση έχουν δοθεί, για παράδειγμα, από Hudlicka και Brown (1993) και Skalak και Price (1996). Παρόλο που η προσέγγιση είναι εντελώς διαφορετική, το έργο του Charlain και των συναδέλφων του σχετικά με τριχοειδή δίκτυα σχετίζονται με το υλικό που αναφέρεται σε αυτό το κεφάλαιο; βλέπε Charlain και Anderson (1999) για κριτικές, λεπτομερή στοιχεία από προηγούμενες εργασίες και άλλες αναφορές σε θεωρητικές εργασίες στην αγγειογένεση. Ενδιαφέρονται πρώτιστα για την όγκο-προκληθείσα

αγγειογένεση. Τα πρότυπα συνέχειάς τους περιλαμβάνουν τα κύτταρα που αποκρίνονται στο χημειοτακτισμό και τον αποτακτισμό (δείτε το κεφάλαιο 6) με τη αποτακτισμική δομή που προέρχεται από την φιμπρονεκτίνη που εκκρίνεται από τα κύτταρα. Τα μοντέλα τους συνδέονται στενά με την πειραματική εργασία στη συγκεκριμένη περιοχή, μια συνολική αναθεώρηση της οποίας δίνεται από τον al Schor et. (1999) με ιδιαίτερη προσοχή ως προς το πώς τα πειραματικά δεδομένα αφορούν τα θεωρητικά μοντέλα. Εδώ περιγράφουμε έναν μηχανικό πρότυπο μηχανισμό βασισμένο στο μηχανοχημικό πλαίσιο διαμόρφωσης του murray-Oster του κεφαλαίου 6 που αναπτύχθηκε από Manoussaki (1996), Manoussaki και λοιποί. (1996) και Murray και λοιποί. (1998) που προσπαθεί να αντιληφθεί τις βασικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μηχανικών δυνάμεων που παράγονται από τα κύτταρα και τις εξωκυτταρικές του μήτρες. Δείχνουμε ότι μια καθαρώς μηχανική έκδοση της θεωρίας θα μπορούσε να είναι αρμόδια για το παρατηρηθέν σχέδιο και πώς διαμορφώνονται πραγματικά στην ανάπτυξη. Ένα τέτοιο μηχανικό πρότυπο είναι σε ισχύ βασισμένο στις πολύ απλές μηχανικές έννοιες και δεν διευκρινίζει τον τύπο σχετικών κυττάρων και μήτρας αλλά μάλλον μόνο εξετάζει τις πιθανές μηχανικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διάφορων συστατικών. Βασικά τα κύτταρα εμμένουν στο υπόστρωμα των μητρών τους και κατά συνεπεία των δυνάμεων της έλξης τους παραμορφώνονται η μήτρα και τα κύτταρα που εμμένουν σε αυτήν. Τα αδρανή κύτταρα και μήτρες διαμορφώνονται από κοινού. Λόγω της ετερογένειας στις πυκνότητες μητρών και κυττάρων, οι γραμμές έντασης έλξης κυττάρων διαμορφώνουν μεταξύ των συστάδων. Αυτές οι γραμμές έντασης αντιστοιχούν στις ευθυγραμμισμένες ίνες μητρών κατά μήκος των οποίων τα κύτταρα κινούνται ενεργά και με αυτόν τον τρόπο έχουμε τον καθορισμό των κυψελοειδών οδών μεταξύ των συστάδων. Το πρόσφατο έγγραφο από τους Tranqui και Tracqui (2000) είναι ιδιαίτερα σχετικό με την εργασία σε αυτό το κεφάλαιο, αλλά είναι περισσότερο προσανατολισμένο προς την αγγειογένεση. Χρησιμοποιούν επίσης ένα μηχανικό πρότυπο, βασισμένο στα τεχνητά πειράματά τους, για την παραγωγή των τριχοειδών δομών. Περιλαμβάνουν την κυτταρική ισοτροπική διάχυση και την απόταξη των κυττάρων στην εξίσωση για τη διατήρηση τους και μεγάλες εμβέλεις στις επιπτώσεις ελαστικότητας (βλ. κεφάλαιο 6). Ήταν σε θέση να εξασφαλίσουν εκτιμήσεις για όλες τις πρότυπες σχετικές παραμέτρους Αυτό που είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι δείχνουν ότι οι αναλυτικά-



παραγόμενες κρίσιμες παράμετροι για την εξέλιξη των σχεδίων αντιστοιχούν στις τιμές των κατώτατων ορίων των πειραματικών μεταβλητών. Αναλαμβάνουν, αριθμητικά να μιμηθούν τη μονοδιάστατη έκδοση των πρότυπων, των χωρικών σχεδίων τους στο πήκτωμα της φιβρίνης και την πυκνότητα των κυττάρων που συγκρίνονται με εκείνες που αποκτήθηκαν πειραματικά.

## **2.1 Πειραματικό μοντέλο του εργαστηριακού σχηματισμού του αγγειακού δικτύου**

Εργαστηριακά πειράματα, από τον Βερνόν, το Sage και τους συναδέλφους τους (Βερνόν και λοιποί. 1992, 1995) δείχνουν ότι τα διάφορα ενδοθηλιακά κύτταρα (συγκεκριμένα βοοειδή αορτικά ενδοθηλιακά κύτταρα, BAEC), οι ενήλικες ανθρώπινες δερμικές ινοβλάστησεις και τα ανθρώπινα κύτταρα των μυών όταν καλλιεργούνται σε πηγμένη υπόγεια μεμβράνη (Matrigel) αναδιοργανώνουν τη μήτρα και τη μορφή των δικτύων. Επιπλέον, τα κύτταρα καλλιεργούνται σε διαφορετικά υποστρώματα, για παράδειγμα, ζελέ κολλαγόνου τύπου I, διαμορφώνουν τα δίκτυα υπό τον όρο ότι η μήτρα είναι εύπλαστη αρκετά. Οι μελέτες τους, και εκείνες των Tranqui και Tracqui (2000) προτείνουν ότι ο μηχανισμός διαμόρφωσης στερείται την ιδιομορφία κυττάρων και μητρών και ότι ένας μηχανικός μηχανισμός θα μπορούσε να παρέχει μια πιθανή εξήγηση της γενικότητας του δικτύου που διαμορφώνει τη διαδικασία.

Τα κύτταρα καλύφθηκαν σε 60 παχιά στρώματα του /zm-600 / $\chi$ m Matrigel. Η μεμβράνη Matrigel είναι μια μήτρα που διαμορφώνεται με τις ίνες κολλαγόνων σε ένα φύλλο που μοιάζει με των ματιών, πλούσιο σε λαμινίνη που βοηθά τα κύτταρα να εμμένουν σε αυτό. Η διαδικασία για όλες τις γραμμές κυττάρων που μελετώνται είναι παρόμοια: τα κύτταρα εμμένουν στη μήτρα και αρχίζουν να τραβιούνται μέσω του δάχτυλο τους-όπως στη filopodia τους. Το τράβηγμα οδηγεί στη μετακίνηση της μήτρας και των κυττάρων που έχουν εμμείνει σε την, διαμορφώνοντας τελικά τα σύνολα κυττάρων με τις σημαντικές ποσότητες της μήτρας που συσσωρεύονται κάτω από τα σύνολα. Κατά συνέπεια οι γραμμές έντασης έλξης κυττάρων εμφανίζονται γύρω από τις συστάδες. Οι δυνάμεις έλξης που οι ινοβλάστες ασκούν στο λεπτό λάστιχο σιλικόνης, και παρουσιάζονται στο σχήμα 6.3 παράγουν τις πολύ σαφείς γραμμές έντασης (Harris και λοιποί.1980) Εγκαίρως, τα

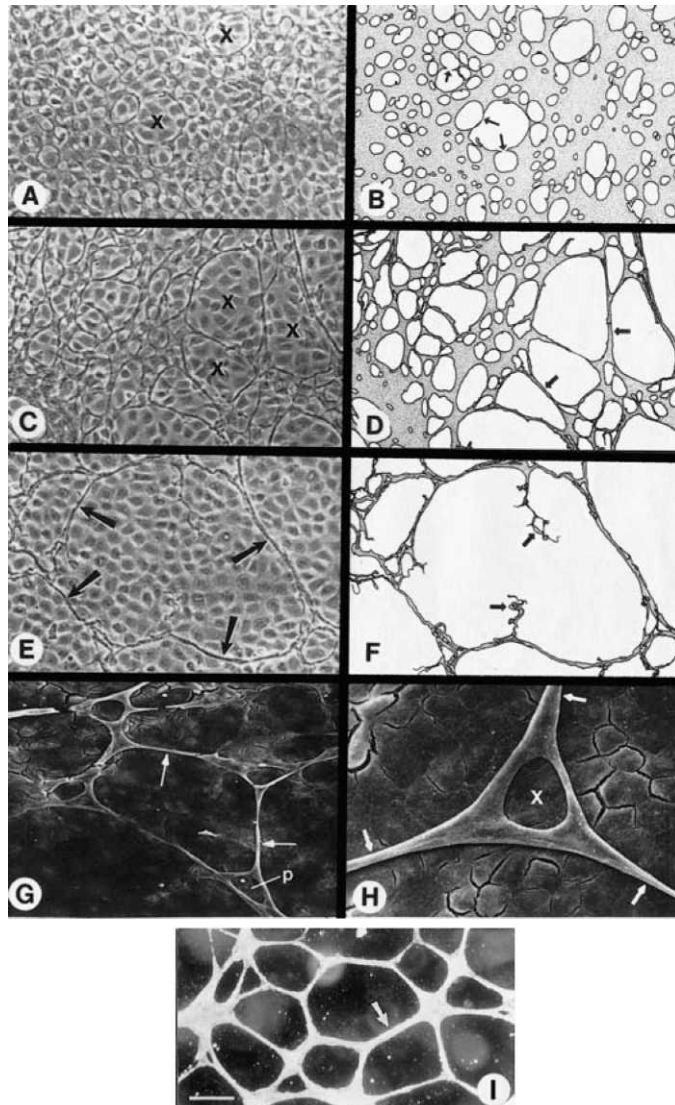
τμήματα μητρών εμφανίζονται να διαμορφώνουν τα ινώδη σκιοινιά της ευθυγραμμισμένης μήτρας μεταξύ των γειτονικών συστάδων και κατά μήκος των γραμμών έντασης. Μόλις οι γραμμές σχηματιστούν, τα κύτταρα σε επαφή με τις γραμμές επιμηκύνονται και γίνονται διπολικά, προσανατολισμένα παράλληλα στις γραμμές, γίνονται ενεργά κινούμενα και μεταναστεύουν κατά μήκος αυτών των διαβάσεων μητρών, διαμορφώνοντας κατά συνέπεια τα κυψελοειδή σκιοινιά. Τελικά, περίπου 24 ώρες μετά από την επένδυση, το καλλιεργημένο πλάνο είναι ψηφιδωτό είναι με τα πολύγωνα με τις πλευρές που καθορίζονται από τα κυψελοειδή σκιοινιά (Βερνόν και λοιποί. 1992). Με τον καιρό μερικά από αυτά τα πολύγωνα διευρύνονται και μερικά πλησιάζουν σε ένα σφιγκτήρα και δια τούτου σχηματίζονται τα μεγαλύτερα πολύγωνα. Αυτή η συνεχής αναδιαμόρφωση συνοδεύεται από τις αντίστοιχες διαστρεβλώσεις στο πάχος των μεμβρανών Matrigel. Το σχήμα 8.1 παρουσιάζει σε μια χαρακτηριστική πειραματικά αποκτηθείσα χωροχρονική εξέλιξη ενός δικτύου των σκιοινιών με το σχήμα 8.1 (i) μεγαλύτερης κλίμακας φωτογραφία ενός τέτοιου δικτύου. Η επιμήκυνση και η μετανάστευση εμφανίστηκαν μόνο στις διαδρομές ινών και δεν άρχισαν έως ότου εμφανίστηκαν οι διαδρομές. Επίσης τα κύτταρα που δεν ήταν σε επαφή με την έντονη ίνα δεν ακολουθούν ποτέ επιμήκυνση αλλά παρέμειναν λίγο πολύ σταθερά σε θέση. Μετά από μια πλήρη 24 ώρες από την επένδυση οι περισσότερες από τις μεμβράνες Matrigel είχαν τραβηχτεί σε αδράνεια με το υπόλοιπο να αποτελείται από σκιοινιά που συνδέουν τα σύνολα. Η περιεκτικότητα σε κολλαγόνα (ένα συστατικό της μήτρας ιστού) επηρεάζει το σχηματισμό των δικτύων, πιθανώς με την αλλαγή της ακαμψίας των μητρών και με αυτόν τον τρόπο την επίδραση της κύτταρο-ασκημένης έλξης επάνω στη μήτρα. Το πάχος του στρώματος των μητρών επηρεάζει επίσης το μέγεθος των δικτύων που διαμορφώνονται: τα λεπτά στρώματα της μήτρας οδηγούν στο μικρό ή κανέναν σχηματισμό δικτύων. Σε μια κεκλιμένη ράμπα του αυξανόμενου πάχους μητρών, τα μεγαλύτερα κυψελοειδή δίκτυα διαμορφώνουν στις παχύτερες περιοχές της μήτρας. Ερχόμαστε πίσω σε αυτά τα πειραματικά αποτελέσματα παρακάτω όταν συγκρίνουμε το πείραμα με τις πρότυπες προβλέψεις. Αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν ότι οι μηχανικές αλληλεπιδράσεις είναι αρχικής σπουδαιότητας για την ανάπτυξη του σχεδίου. Ποσολογούμε τις αλληλεπιδράσεις στο μαθηματικό πρότυπο παρακάτω. Δεδομένου ότι θα δούμε, οι λύσεις των εξισώσεων για τον προτεινόμενο μηχανισμό επιβεβαιώνουν τον κρίσιμο ρόλο που οι μηχανικές δυνάμεις

διαδραματίζουν στο σχηματισμό σχεδίων δικτύων. Το μαθηματικό πρότυπο παρέχει έτσι ένα εργαλείο για το ποιες μηχανικές ιδιότητες ECM ελέγχουν τη διαμόρφωση, καθώς επίσης και πώς οι παράμετροι μπορούν να διαμορφώσουν το μέγεθος των σχεδίων. Παρέχει επίσης τα διάφορα πειραματικά σενάρια για να δώσει έμφαση στην επίδραση των πειραματικά μεταβλητών παραμέτρων, όπως το πάχος των ηηκτωμάτων μητρών, τη πυκνότητα των κυττάρων και ούτω καθεξής. Επειδή το πάχος του πειραματικού ηηκτώματος στο οποίο τα κύτταρα ενσωματώνονται είναι πολύ λεπτό, και ιδίως σχετικά με τη χωρική περιοχή κύτταρο-μητρών, ένα δισδιάστατο πρότυπο είναι ικανοποιητικό για τη σύγκριση με τα τεχνητά πειράματα.

## **2.2 Πρότυπος μηχανικός μηχανισμός για τον αγγειακό σχηματισμό δικτύων**

Το δισδιάστατο μαθηματικό πρότυπο ποσολογεί το βασικό πειραματικό μηχανικό σενάριο που περιγράφεται ανωτέρω. Δείχνουμε τη μέση τοπική πυκνότητα κυττάρων από το  $n$  (κύτταρα  $\text{mm}^{-2}$ ). Δεν περιλαμβάνουμε τον πολλαπλασιασμό κυττάρων; στους πολιτισμούς Matrigel τα πρώτα σύνολα κυττάρων και οι γραμμές έντασης εμφανίζονται μετά από 4 ώρες και τα δίκτυα είναι πλήρη περίπου μέσα σε 24 ώρες. Ο χρόνος μεταξύ του επόμενου κυττάρου και δύο μιτώσεων, εντούτοις, είναι περίπου 17 ώρες για τα ενδοθηλιακά κύτταρα έτσι υποθέτουμε ότι καμία σημαντική αλλαγή στους πληθυσμούς κυττάρων δεν εμφανίζεται που θα μπορούσε να επηρεάσει το σχέδιο που διαμορφώνει τη διαδικασία. Είναι εύκολο να περιληφθεί ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και των μητρών και τέτοιες μελέτες είναι αυτήν την περίοδο υπό έρευνα. Με το εμπειρία από άλλα κεφάλαια σχετικά με την εφαρμογή του μηχανικού μηχανισμού για το σχηματισμό προτύπων, ιδιαίτερα στο κεφάλαιο στην πλήρους βάθους θεραπεία πληγών, κεφάλαιο 10, μπορούμε να προσδοκήσουμε τη γενική μορφή που το πρότυπο θα λάβει. Στο ακόλουθο παρακολουθούμε την εργασία της Manoussaki (1996) και Murray και λοιποί. (1998). Εξετάζουμε εδώ μόνο τη μικρή προσέγγιση πίεσης που αν και όχι πραγματικά η κατάσταση που λαμβάνει στα πειράματα εντούτοις μπορεί να δώσει μια καθαρή

ένδειξη ως προς το εάν αυτές οι διαδικασίες πρέπει να περιλαμβάνονται στην παραγωγή προτύπων.



Σχήμα 8.1. (a) - (h) εξέλιξη ενός επίπεδου δικτύου από τα βοοειδή αορτικά ενδοθηλιακά κύτταρα (BAEC) που καλλιεργούνται σε μια μεμβράνη υπογείων της τεχνητής μήτρας (BMM, Matrigel). Τα βέλη δείχνουν τα σκοινιά ενώ το X σε (a), (c) και (h) αντιστοιχεί. (Οι φωτογραφίες είναι ευγενική προσφορά του Δρ R.B. Vernon και αναπαραγμένες με την άδεια του) (i) κύτταρα που καλλιεργούνται για 48 ώρες υπο μονοστρωματικά πάνω από ένα στρώμα Matrigel που επιδεικνύει σαφώς ένα χαρακτηριστικό δίκτυο. Κάθε σκοινί (ένα βέλος χαρακτηρίζει ένα παράδειγμα) περιλαμβάνει πολλά κύτταρα. Φραγμός = 200 /im. Η εικόνα απεικονίζεται με φωτισμό darkfield. (Οι φωτογραφίες είναι ευγενική προσφορά του Δρ Charles Little και αναπαραγμένες με την άδεια του)

Υποθέτουμε ότι οι τοπικές αλλαγές στην πυκνότητα κυττάρων είναι ένας συνδυασμός κυρίως δύο κινήσεων, της εκ μεταφοράς ροής και ανισότροπικής πίεσης-εξαρτώμενη τυχαίων μυικών κινήσεων (διάχυση). Παίρνουμε την εκ μεταφοράς ροή  $J_{\text{μεταγωγή}} = nv$  όπου  $v(x, y, t)$  που δείχνει την ταχύτητα των μητρών στο σημείο  $(X, Y)$  στο χρόνο  $t$ . Εδώ, κάτω από τη μικρή προσέγγιση πίεσης,  $\beta = ut$ , όπου το  $u$  είναι η διανυσματική μετατόπιση της μήτρας. (Δείτε τη συζήτηση στο προηγούμενο κεφάλαιο σχετικά με τη μορφή της εκ μεταφοράς ταχύτητας στην κατάσταση όπου οι πιέσεις είναι πεπερασμένες.)

Διαμορφώνουμε τη ροή λόγω της κυψελοειδούς μετακίνησης μιας ανισότροπης πίεσης-εξαρτώμενης από τυχαίες κίνηση που προκαταλαμβάνονται κατά μήκος των τομών της ευθυγράμμισης των μητρών. Παίρνουμε το  $\Delta(\epsilon)$  για να έχουμε μυική διάχυση τυχαίων κινήσεων, η οποία εξαρτάται από την πίεση των μητρών  $e = (1/2)(Vu + Vur)$ . Η ροή λόγω της ενεργού μετακίνησης επομένως λαμβάνεται όπως  $J_{\text{διάχυση}} = -V(D(e)n) = -nVD(e) - D(e)Vn$ . Η μορφή του  $D(e)$  εξαρτάται από τη συγκεκριμένη υπόθεση για το πώς τα κύτταρα εκτελούν τις τυχαίες μετακινήσεις τους σε έναν τεντωμένο τομέα. Η συγκεκριμένη μορφή της και για τις πεπερασμένες και για τις μικρές πιέσεις παρήχθη αρχικά από τον Cook (1995) στις περιπτώσεις που η προκατάληψη μετακίνησης αυξάνεται κατά την επέκταση σε μια κατεύθυνση ή/και συμπίεση στο κάθετη κατεύθυνση. Παράγουμε τις διάφορες μορφές στο κεφάλαιο σχετικά με τη δερμική θεραπεία πληγών, και συγκεκριμένα στην παράγραφο 10.8. Για τις μικρές πιέσεις το  $D(e)$  δίνεται από τη σχέση (8.2).

Η εξίσωση συντήρησης για την πυκνότητα των κυττάρων δίνεται τώρα από την σχέση

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\nabla \cdot \left( n \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right) + \nabla \cdot \nabla \cdot (\mathbf{D}(\epsilon)n), \quad (8.1)$$

rate of change
convection
strain-biased  
in cell density
random motion

από το κεφάλαιο 10, (10.54), στο  $(X, Y)$  πλάνο, (8.1)

$$\mathbf{D}(\boldsymbol{\epsilon}) = D_0 \begin{pmatrix} 1 + \frac{\epsilon_{11} - \epsilon_{22}}{2} & \frac{\epsilon_{12}}{2} \\ \frac{\epsilon_{21}}{2} & 1 + \frac{\epsilon_{22} - \epsilon_{11}}{2} \end{pmatrix}. \quad (8.2)$$

Εδώ τα  $\epsilon_{11}$ ,  $\epsilon_{22}$ ,  $\epsilon_{12}$ ,  $\epsilon_{21}$  είναι τα συστατικά της τανύων μυϊκής πίεσης,  $\epsilon$ , και το  $D_0$  είναι ο συντελεστής κινητικότητας όταν καμία πίεση δεν είναι παρούσα. Η βασική ιδέα πίσω από την παραγωγή αυτής της μήτρας διάχυσης είναι ότι στην τυχαία κίνηση του κυττάρου τείνει να κινηθεί στο διάστημα των ινών σε μια κατεύθυνση εφαπτόμενη στην ίνα απ όπου αρχίζει.

## 2.3 Εξίσωση Ισορροπικής Δύναμης

Δεδομένου ότι εξετάζουμε μόνο τις μικρές πιέσεις, διαμορφώνουμε τη μήτρα ως γραμμικό ελαστικό υλικό του οποίου οι ιδιότητες παραμένουν σταθερές κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της διαδικασίας διαμόρφωσης. Ακολουθούμε τη διατύπωση συνέχειας που χρησιμοποιείται αλλού σε αυτό το βιβλίο με μερικές πρόσθετες λογικές υποθέσεις. Όπως λέγεται ανωτέρω, η περιοχή μητρών είναι πάρα πολύ μεγαλύτερη από το πάχος της μήτρας και προσεγγίζουμε τη μήτρα ως δισδιάστατο υλικό. Εμείς επίσης υποθέτουμε ότι η έλξη που ασκείται από τα κύτταρα παραμένει περιορισμένη στο πλάνο παράλληλο στη δισκοειδή (ή, περίπου, των μητρών) επιφάνεια; με άλλα λόγια θεωρούμε ότι το υλικό είναι κάτω από *κατάσταση παραδοχής stress*. Η μετακίνηση της μήτρας επικρίνεται αρκετά από τη σύνδεση της μήτρας στο δίσκο. Η σε ζώντα οργανισμό αγγειογένεση, από τη σύγκριση διαπιστώνεται ότι, επηρεάζεται από την πιθανές συνδέσεις και τις συνέχειες των ινωδών και κυψελοειδών συστατικών του παρακείμενου ιστού. Οι δυνάμεις που είναι παρούσες στον ιστό είναι: (i) η κύτταρο-ασκημένη έλξη, (ii) η αντίσταση λόγω της επαφής μήτρας-δίσκων, και (iii) οι visco ελαστικές δυνάμεις του υλικού των μητρών που αντιστέκονται στην παραμόρφωση που προκαλείται από τα κύτταρα. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας σχηματισμού των προτύπων τα αδρανή αποτελέσματα είναι αμελητέα έναντι των άλλων δυνάμεων έτσι οι δυνάμεις είναι σε οποιοδήποτε σημείο στην ισορροπία και έχουμε

$$\begin{array}{l} F_{\text{matrix}} \\ \text{viscoelastic} \\ \text{restoring forces} \end{array} + \begin{array}{l} F_{\text{cells}} \\ \text{cell-generated} \\ \text{traction} \end{array} + \begin{array}{l} F_{\text{anchoring}} = 0. \\ \text{attachment} \\ \text{on dish} \end{array} \quad (8.3)$$

Οι δυνάμεις των κυττάρων και η απάντηση των μητρών περιγράφονται μέσω της απόκλισης των αντίστοιχων τανυστών μέσα στη μεσαία μήτρα με  $F_{\text{cells}} = V \cdot \sigma_{\text{cells}}$  με  $\sigma_{\text{cells}}$  οι τανυστές στη μήτρα ανάμεσα στα κελιά και  $F_{\text{matrix}} = V \cdot \sigma_{\text{matrix}}$  με  $\sigma_{\text{matrix}}$  ο visco ελαστικός τανυστές στο υλικό της μήτρας. Το **F**αγκυροβόληση είναι η εξωτερική δύναμη (σωμάτων) αντιστεκόμενη στη μετατόπιση των μητρών. Η κύτταρο-ασκημένη έλξη  $F_{\text{κύτταρα}}$  εξαρτάται από την τοπική πυκνότητα των κυττάρων και τους διάφορους άλλους παράγοντες που έχουμε συζητήσει στις διάφορες θέσεις στο βιβλίο, ιδιαίτερα στο κεφάλαιο 6 και το κεφάλαιο 10 σχετικά με τη θεραπεία των πληγών. Για τους σκοπούς αυτού του κεφαλαίου αρκεί να λάβουμε μια λογική ποιοτική μορφή για την κύτταρο-παραγμένη πίεση στη μήτρα, δηλαδή,

$$\sigma_{\text{cells}} = \tau \frac{n}{1 + \alpha n^2} \mathbf{I}, \quad (8.4)$$

όπου το  $\tau$  (dynes/κύτταρο) αντιπροσωπεύει την πίεση που ένα κύτταρο ασκεί στη μήτρα στις χαμηλές πυκνότητες κυττάρων και το  $\alpha$  είναι η παράμετρος που ποσολογεί την επίδραση των γειτονικών κυττάρων στη δύναμη έλξης; δείτε επίσης το κεφάλαιο 6 και τη συζήτηση εκεί σχετικά με τις διάφορες λειτουργικές μορφές και τη σχέση τους με τα πειραματικά στοιχεία. Για τις πυκνότητες με τις οποίες concerned the stress tensor είναι περίπου ίσο με το  $\chi n l$ . Η παράμετρος  $\alpha$  ποσολογεί τη μείωση στην έλξη κυττάρων για τις μεγάλες πυκνότητες κυττάρων και απεικονίζει ένα ανώτερο όριο στις συνολικές δυνάμεις έλξης και πιθανώς αποτρέπει επίσης μη ρεαλιστικά τις μεγάλες δυνάμεις. Αν και χρησιμοποιούμε τη σχέση (8.4) πρέπει να επαναληφθεί ότι είναι μόνο μια εύλογη ποιοτική περιγραφή. Η έλξη κυττάρων, όπως αναφέρθηκε και πριν, έχει αποδειχθεί δύσκολο να μετρηθεί λόγω της πολυπλοκότητας των αλληλεπιδράσεων των κύτταρο-μητρών και της δυσκολίας έξω τα διάφορα μηχανικά αποτελέσματα στον πραγματικό βιολογικό

ιστό. Το δημιουργικό έγγραφο από τον Ferrenq και λοιποί (1997) περιγράφει μια ισχυρή πειραματική τεχνική και μια γενική προσέγγιση για την ποσολόγηση των δυνάμεων που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα στη εξωκυτταρική μήτρα; δείτε την περιγραφή της τεχνικής τους στο κεφάλαιο 6. Δεδομένου ότι εξετάζουμε τις μικρές πιέσεις παίρνουμε τις visco ελαστικές πιέσεις, σμήτρες εμφανιζόμενες στη μήτρα σε απάντηση στην έλξη κυττάρων για να είμαστε στη γραμμική μορφή Voigt που χρησιμοποιείται πριν στα προηγούμενα κεφάλαια (δείτε επίσης Fung 1993) στα οποία τα ιξώδης και οι ελαστικές γραμμές προστίθενται γραμμικά. Έχουμε έτσι

$$\boldsymbol{\sigma}_{\text{matrix}} + \boldsymbol{\sigma}_{\text{viscous}} + \boldsymbol{\sigma}_{\text{elastic}} = \mu_1 \boldsymbol{\epsilon}_t + \mu_2 \theta_t \mathbf{I} + E' (\boldsymbol{\epsilon} + \nu' \theta \mathbf{I}), \quad (8.5)$$

όπου οι παράμετροι  $\mu_1, \mu_2$  ( $\text{dynes sec}^{-1}$ ) είναι ο όγκος και μειώνουν τα ιξώδη της μήτρας, το  $O = V \cdot u$  είναι η διαστολή της μήτρας κατά μήκος του πλάνου του δίσκου,  $E' = E/(1 + \nu)$  and  $V = \nu/(1 - 2\nu)$ . Το  $E$  είναι ο συντελεστής του Young, που ποσολογεί την ακαμψία του υλικού και  $\nu$  (mm/mm) είναι η αναλογία Poisson που μετρά πόσο μια λωρίδα του πηκτώματος θα συμβληθεί σε μια κατεύθυνση όταν τεντώνεται από ένα μήκος μονάδων στην εγκάρσια κατεύθυνση. Τώρα εξετάζουμε τη σύνδεση της μήτρας στο δίσκο. Τα πειράματα δείχνουν ότι μερικές ινώδεις κατασκευές μητρών παραμένουν συνδεδεμένες με το δίσκο, ενώ το υπόλοιπο σέρνεται στα χαμηλότερα μέρη της μήτρας. Η καθαρή επίδραση στην επιφάνεια της μήτρας της σύνδεσης των ινωδών κατασκευών στο δίσκο, είναι μια αντίσταση, η οποία, σε μια δισδιάστατη προσέγγιση της δε δείχνει να παρουσιάζει ολίσθηση σε ένα τρισδιάστατο πήκτωμα του τοπικού πάχους, το  $\rho$ , διαμορφώνεται ως ιξώδης έλξη που αντιπροσωπεύεται από τη σχέση

$$F_{\text{anchoring}} = -\frac{s}{\rho} \mathbf{u}_t. \quad (8.6)$$

Εδώ το  $\rho$  ( $x, y, t$ ) (mm) αντιπροσωπεύει το πάχος της μήτρας και το  $s$  είναι ένα μέτρο της δύναμης της αντίστασης της σύνδεσης. Υποθέτουμε ότι τα περισσότερα στρώματα μητρών είναι εκεί (μεγαλύτερο  $\rho$ ) μεταξύ των κυττάρων και του πιάτου που η μικρότερη προσκόλληση της μήτρας επάνω στο δίσκο θα αντισταθεί στην αναδιοργάνωση των μητρών επάνω σε αυτήν. Εάν το πάχος των μητρών ήταν μεγάλο, όπως σε μια μη



επίπεδη τεχνητή ή σε ζώντα οργανισμό κατάσταση το πρότυπο θα ήταν τρισδιάστατο και αυτή η εξωτερική δύναμη θα ήταν μηδέν στις περισσότερες καταστάσεις.

## 2.4 Πάχος μητρών

Από την κάθετη πίεση  $a_{zz} = 0$  σε αυτήν την δισδιάστατη κατάσταση, παίρνουμε μια σχέση μεταξύ των τμημάτων πίεσης στις τρεις κατευθύνσεις,  $e_{xx}$ ,  $e_{yy}$ ,  $e_{zz}$ .

Από το νόμο του Hooke σε τρεις διαστάσεις έχουμε

$$0 = \sigma_{zz} = \frac{E}{1 + \nu} \left[ \epsilon_{zz} + \frac{\nu}{1 - 2\nu} \theta \right] \Rightarrow \epsilon_{zz} = -\frac{\nu}{1 - 2\nu} \theta.$$

Όταν υπάρχει μια πίεση  $e_{zz}$  στην z-κατεύθυνση, το πάχος υπολογίζεται έπειτα χρησιμοποιώντας το  $\rho(x, y, t) = \rho_0(x, y) (1 + e_{zz})$  από το οποίο αντλούμε τη σχέση για το πάχος,  $\rho$ , ως λειτουργία του διαστήματος και του χρόνου, δηλαδή,

$$\rho(x, y, t) = \rho_0(x, y) (1 + \epsilon_{zz}) = \rho_0 \left( 1 - \frac{\nu}{1 - 2\nu} \theta \right), \quad (8.7)$$

όπου  $\theta$  είναι η διαστολή.

## 2.5 Οριακές συνθήκες για τις πρότυπες εξισώσεις

Τα πειράματα έχουν δείξει ότι η μήτρα κινείται μόλις κατά μήκος της άκρης του τρυβλίου. Αυτό το ενσωματώνουμε στην πρότυπη προσομοίωση και υποθέτουμε μια μετατόπιση ως οριακή συνθήκη. Εάν η περιοχή φαίνεται από το B αυτό δίνει το  $u(x, y, t) = 0$  for  $(x, y)$  στο  $dB$ . Έτσι, για μια τετραγωνική περιοχή (που χρησιμοποιήσαμε αντί μιας κυκλικής απλά για την ευκολία του αριθμητικού προγραμματισμού και της μείωσης του χρόνου υπολογισμών) με τις πλευρές  $a$  και  $b$  ο η συνθήκη γίνεται

$$\mathbf{u}(x, y = a, t) = \mathbf{u}(x, y = b, t) = \mathbf{u}(x = a, y, t) = \mathbf{u}(x = b, y, t) = 0, \quad (8.8)$$

όπου το  $\mathbf{u}(x, y, t)$  δείχνει τη μετατόπιση στη θέση  $\mathbf{x} = (x, y)$  στο χρόνο  $t$ .

Τα κύτταρα, φυσικά, παραμένουν μέσα στο τρυβλίο που δίνει μια μηδενική οριακή συνθήκη για τα κύτταρα, ο οποίος φαίνεται εδώ

$$\mathbf{J}_{\text{cells}} = n\mathbf{v} - \nabla \cdot (\mathbf{D}(\boldsymbol{\epsilon})n) = 0, \quad \mathbf{x} \text{ on } \partial B, \quad (8.9)$$

όπου, όπως ανωτέρω, η ταχύτητα  $\mathbf{v} = u\mathbf{t}$  στην προσέγγιση χρησιμοποιεί εδώ το  $\mathbf{D}(\boldsymbol{\epsilon})$  που δίνεται στη σχέση (8.2). Η εξίσωση συντήρησης κυττάρων (8.1) και εξίσωση ισορροπίας δύναμης (8.3) με τις ποικίλες εκφράσεις που δίνονται στις σχέσεις (8.2) και (8.4) - (8.7) αποτελούν τον πρότυπο μηχανισμό. Οι εξισώσεις πρέπει να λυθούν με τις οριακές συνθήκες (8.8) και (8.9) με τις αρχικές συνθήκες στην πυκνότητα των κυττάρων και τη διανομή των μητρών σύμφωνα με το πειραματικό κανονισμό. Αρχικά παίρνουμε τις εξισώσεις με την εισαγωγή των αδιάστατων μεταβλητών

$$\begin{aligned} n^* &= \frac{n}{n_0}, \quad \rho^* = \frac{\rho}{\rho_0}, \quad \mathbf{u}^* = \frac{\mathbf{u}}{L}, \quad \mathbf{r}^* = \frac{\mathbf{r}}{L}, \quad t^* = \frac{t}{T}, \quad s^* = \frac{s(1+\nu)L^2}{ET\rho_0}, \\ \alpha^* &= \alpha n_0^2, \quad \tau^* = \frac{\tau n_0(1+\nu)}{E}, \quad \nu^* = \frac{\nu}{1-2\nu}, \quad \boldsymbol{\epsilon}^* = \boldsymbol{\epsilon}, \quad \theta^* = \theta, \\ D^* &= \frac{DT}{L^2}, \quad D_0^* = \frac{D_0T}{L^2}, \quad \mu_i^* = \frac{\mu_i(1+\nu)}{ET}, \quad i = 1, 2, \end{aligned} \quad (8.10)$$

Όπου το  $L$  και  $T$  είναι τα τυπικά μήκη και τα χρονοδιαγράμματα (το  $L$ , παραδείγματος χάριν, μπόρεσε να είναι μια διάσταση του τρυβλίου), το  $n_0$  είναι η αρχική πυκνότητα σποράς των κυττάρων και το  $\rho_0$  είναι το αρχικό πάχος του ομοιόμορφου στρώματος μητρών. Με αυτά το πρότυπο σύστημα γίνεται

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot (n\mathbf{u}_t) &= \nabla \cdot \nabla \cdot (\mathbf{D}(\boldsymbol{\epsilon})n), \\ \left[ \mu_1 \boldsymbol{\epsilon}_t + \mu_2 \theta_t \mathbf{I} + \boldsymbol{\epsilon} + \nu \theta \mathbf{I} + \frac{\tau n \mathbf{I}}{1 + \alpha n^2} \right] &= \frac{s}{\rho} \mathbf{u}_t, \\ \rho(x, y, t) &= 1 - \nu \theta, \end{aligned} \quad (8.11)$$

όπου για την ευκολία έχουμε παραλείψει το superscript αστερίσκων. Οι ανωτέρω οριακές συνθήκες με αδιαστατική

μορφή είναι οι ίδιοι με τις διαστάσεις που ερευνούνται τώρα στο L.

### 3. Τιμές Παραμέτρων

Οι διάφορες παράμετροι που περιγράφουν τη συμπεριφορά και οι ιδιότητες μητρών εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την πίεση και το πρεσάρισμα (και επομένως τον προσανατολισμό των ινών) της μήτρας. Αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα των βιολογικών υλικών που κάνουν την εκτίμηση των παραμέτρων ιδιαίτερα δύσκολη. Θα δούμε στο κεφάλαιο σχετικά με την πλήρους βάθους πληγή που θεραπεύετε πόσο σύνθετα αυτά οι εξαρτήσεις μπορεί να είναι. Εντούτοις, υποθέτοντας ότι η ανισοτροπία δεν έχει επιπτώσεις πολύ στις τιμές των παραμέτρων, είμαστε σε θέση να αντλήσουμε μερικές εκτιμήσεις από τη λογοτεχνία για τις περισσότερες από τις παραμέτρους που περιγράφουν τις ιδιότητες της συμπεριφοράς των μητρών και των κυττάρων όπως η ακαμψία των μητρών (συντελεστής του Young), η αναλογία Poisson και ο κυψελοειδής τυχαίος συντελεστής κίνησης, αυτοί δίνονται στον πίνακα 8.1. Κάποιος χαρακτηρισμός των υλικών ιδιοτήτων μπορεί να επιτευχθεί με τη χρησιμοποίηση των κατάλληλων πειραμάτων ερπυσμού και χαλάρωσης για τη μήτρα (Fung 1993). Ρεολογικές ιδιότητες του κολλαγόνου I πηκτώματα (Barocas και λοιποί. 1995) και ιστό-παραγόμενα πηκτώματα όπως το γυάλινο σώμα (Lee και λοιποί. το 1993, 1994a, το β) έχουν περιγραφεί με την εφαρμογή των τεχνικών αργής πίεσης που περιγράφονται σε αυτά τα έγγραφα. Χρησιμοποιούμε τέτοια αποτελέσματα όπου αναφέρονται στους ιστούς της περίπου παρόμοιας δομής στις μήτρες που χρησιμοποιούνται στα πειράματα Βερνόν και λοιποί. (1992) καθώς δεν υπάρχει καμία μελέτη για τις μηχανικές ιδιότητες Matrigel υπό αυτήν τη μορφή. Η ακαμψία της μήτρας αντιπροσωπεύεται από τον ελαστικό συντελεστή του υλικού ( $E$  dynes  $\text{cm}^{-2}$ ) και καθορίζεται πρώτιστα από τον τύπο, το ποσό και την οργάνωση των ινωδών συστατικών της. Παραδείγματος χάριν, το προηγούμενο χοίρειο γυάλινο σώμα και το μεταγενέστερο βοοειδές γυάλινο σώμα βρέθηκαν να έχουν το παρόμοιο περιεχόμενο κολλαγόνων και έδωσαν τους ελαστικούς συντελεστές  $26.93 \text{ dyne cm}^{-2}$ . και  $8.01 \text{ cm}^{-2}$  αντίστοιχα (Lee και λοιποί. 1994a, β). Δεδομένου ότι τα πηκτώματα

κολλαγόνων που χρησιμοποιούνται στο αγγειακά δίκτυο-διαμορφωμένα πειράματα έχουν ικανοποιητικό συγκρίσιμο κολλαγόνων με αυτόν των γυάλινων οργανισμών που προαναφέρθηκαν, υποθέτουμε ότι οι ελαστικοί συντελεστές αυτών των gel είναι μέσα σε μια παρόμοια σειρά.

Το ιξώδες κουράς,  $\mu_1$ , of 2.1mg ml<sup>-1</sup> κολλαγόνο Ι πήκτωμα έχει μετρηθεί χρησιμοποιώντας τις δοκιμές ερπυσμού για να είναι Poise 7.4 X 10<sup>6</sup> (Barocas και λοιποί. 1995) ενώ αυτό του μεταγενέστερου βοοειδούς γυάλινου σώματος υπολογίστηκε για να είναι Poise 2.5 X 10<sup>2</sup> (Lee και λοιποί. 1994). Είναι δυνατό η διαφορά στις τιμές να οφείλεται στη διαφορετική σύνθεση των δύο πηκτωμάτων με τα πρώτα που έχουν μια περιεκτικότητα σε κολλαγόνα 14 φορές μεγαλύτερη. Με το πρότυπο είναι δυνατό, φυσικά, να προβλεφθεί η επίδραση των ποικίλων ιξωδών στο σχέδιο των προτύπων που διαμορφώνεται και αυτό έχει γίνει (Manoussaki 1996, Murray και λοιποί. 1998). Όσον αφορά το μαζικό ιξώδες, το αναμένουμε να είναι αρκετά μεγαλύτερο από το ιξώδες κουράς

Η έλξη ανά κύτταρο, t dynes κύτταρο<sup>-1</sup>, θεωρούμε για να είμαστε συγκρίσιμοι με αυτό των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων και των καλωδιακών φλεβών που είναι περίπου 6.1 X 10<sup>4</sup> dynes κύτταρο<sup>-2</sup> για τις

Παράμετρος	Εύρος Τιμών
Έλξη ανα κύτταρο , τ	0.03–0.7 dyne cell <sup>-1</sup>
Μοντέλο Young's , E	8–27 dyne cm <sup>-2</sup>
Poisson λόγος ν	0.2 (cm cm <sup>-1</sup> )
Διάτμηση Ιξώδες , μ <sub>1</sub>	2.5 × 10 <sup>2</sup> –7 × 10 <sup>7</sup> dyne sec cm <sup>-2</sup>
Διάτμηση Ιξώδες , μ <sub>2</sub>	10 <sup>5</sup> –10 <sup>9</sup> dyne sec cm <sup>-2</sup>
Τυχαία Κίνηση , D <sub>0</sub>	4–9 × 10 <sup>-9</sup> cm <sup>2</sup> sec <sup>-1</sup>
Μέση πυκνότητα των κυττάρων , n <sub>0</sub>	4 × 10 <sup>4</sup> –2 × 10 <sup>5</sup> cells cm <sup>-2</sup>
Anchoring παράμετρος s	10 <sup>6</sup> –10 <sup>11</sup> dyne sec cm <sup>-3</sup>

Οι εκτιμήσεις παραμέτρων που λαμβάνονται είναι από τη βιβλιογραφία και τα πειράματα.

Ασυρρέουσες μοστρωματικές των κυττάρων (Kolodney και Wysolmerski 1992). Από ταστοίχια που παρατίθενται στις πυκνότητες κυττάρων 2.25 — 4 x 10<sup>5</sup> cell cm<sup>-2</sup> εκτιμούμε τη δύναμη έλξης ανά κελί να είναι της τάξης των τ ~ 0.15 — 0.27 dynes cell<sup>-1</sup>. Harris et al. (1980) εκτιμάται ότι η έλξη των κυττάρων είναι τουλάχιστον 0.03 dynes cell<sup>-1</sup>.

Η αναλογία Poisson ( $b \text{ cm. cm.}^{-1}$ ), ως αδιάστατη παράμετρος, μπορεί, θεωρητικά, να είναι με την επέκταση ενός υλικού από ένα συγκεκριμένο ποσό και με τη μέτρηση της συμπίεσής της στην κάθετη κατεύθυνση. Η αναλογία της σχετικής επέκτασης στη συμπίεση δίνει το μέγεθος της παραμέτρου. Στην πράξη, τέτοιες μετρήσεις για τα μαλακά υλικά, όπως τα πηκτώματα κολλαγόνων, μπορούν να είναι πολύ δύσκολες, επειδή η αξία του  $b$  αλλάζει εγκαίρως όπως το ινώδες συστατικό που χωρίζετε από το τμήμα νερού του πηκτώματος: οι δύο φάσεις, υγρό και στερεό, θα έχουν τις διαφορετικές αναλογίες Poisson. Η αναλογία Poisson για το δίκτυο ινών τέτοιων πηκτωμάτων, που στραγγίζει το υγρό, υπολογίζεται για  $b \ll 0.2$  (Scherer και λοιποί. 1991). Η κινητικότητα των κυττάρων για τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχει υπολογιστεί χρησιμοποιώντας τις δοκιμές μετανάστευσης (Hoying και Ουίλιαμς 1996). Οι τιμές που αναφέρονται για τα ενδοθηλιακά (ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα μικροαγγείων) κύτταρα στη ζελατίνη είναι  $9.5 \pm 1.2 \times 10^{-9} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$  παρουσία του ενδοθηλιακού παράγοντα αύξησης των κυττάρων και  $2.6 \pm 0.6 \times 10^{-9} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$  στην απουσία της και  $19.3 \pm 4.22 \times 10^{-9} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$  στη φιβρονεκτίνη. Η παράμετρος,  $s$ , εισήχθη στη διαμόρφωση και κανένα στοιχείο δεν είναι διαθέσιμο σε αυτήν. Το υπολογίζουμε με τη λήψη ( $s/p$ ) ut της ίδιας διαταγής με τον όρο ιξώδους κουράς όταν το πάχος των μητρών είναι μεγάλο, της τάξης του 1 εκατ. Πάλι, οι προσομοιώσεις μπορούν να ποσολογήσουν την επίδραση της ποικιλίας αυτής της παραμέτρου. Στη μελέτη μας, ενδιαφερόμαστε για τα αρχικά στάδια της εμφάνισης των σχεδίων των δικτύων και μπορούμε να υποθέσουμε ότι οι παράμετροι παραμένουν περίπου σταθερές.

### ***3.1 Πώς ο μηχανισμός σχηματισμού προτύπων λειτουργεί***

Υποθέστε το πήκτωμα και τα κύτταρα αρχικά ομοιόμορφα διανεμόνται και εισάγουμε μια μικρή τυχαία παραλλαγή στην πυκνότητα κυττάρων. Είναι μια κλασσική τοπική ενεργοποίηση και ένα πλευρικό σενάριο παρεμπόδισης. Η έλξη που παράγεται από τα κύτταρα αυξάνεται με την πυκνότητα κυττάρων και έτσι η έλξη που ασκείται στη μήτρα είναι μεγαλύτερη στις περιοχές της υψηλότερης πυκνότητας κυττάρων. Έτσι τα κύτταρα σε αυτές τις περιοχές τραβούν περισσότερη μήτρα γύρω από τις γειτονικές περιοχές που έχουν μια χαμηλότερη πυκνότητα

κυττάρων. Δεδομένου ότι η μήτρα συσσωρεύεται σε αυτές τις περιοχές φέρνει τα κύτταρα που έχουν εμμείνει σε αυτήν. Έτσι, εάν οι δυνάμεις έλξης είναι αρκετά μεγάλες να υπερνικήσουν την ελαστικότητα αποκαθιστώντας τη δύναμη της μήτρας, οι περιοχές της υψηλότερης πυκνότητας κυττάρων διαμορφώνουν με αυτόν τον τρόπο την παραγωγή μιας χωρικής ετερογένειας στις πυκνότητες των κυττάρων και των μητρών. Η διάσυνολική ένταση αναγκάζει τις ίνες να επανακατευθυνθούν στις κατευθύνσεις που τεντώνουν μεταξύ των συνόλων κυττάρων. Τα κύτταρα που είναι σε επαφή με αυτές τις περιοχές των ευθυγραμμισμένων ινών εκθέτουν την ενισχυμένη μετακίνηση κατά μήκος της κατεύθυνσης της ευθυγράμμισης και οι περιοχές των ιδιαίτερα ευθυγραμμισμένων ινών γεμίζουν με τα κύτταρα.

#### 4. Ανάλυση των πρότυπων συνθηκών

Με το ανωτέρω σενάριο και την εμπειρία διαμόρφωσης από διάφορα άλλα κεφάλαια μπορούμε σαφώς να πραγματοποιήσουμε μια γραμμική, και πιθανώς μη γραμμική, ανάλυση σταθερότητας στα πρότυπα συνθηκών για το σχετικό σταθερό κράτος, το οποίο είναι εδώ

$$N_s = 1, C_p = 1, U_s = 0.$$

Πραγματοποιούμε μόνο μια γραμμική ανάλυση σταθερότητας για να καθορίσουμε εδώ τις περιοχές παραμέτρου για το σχηματισμό σχεδίων, για να δώσουμε έμφαση στα στοιχεία κλειδί απαραίτητα για το σύστημα να παραγάγει τα χωρικά σχέδια και να πάρει κάποια ιδέα της για το ομοιόμορφο σταθερό κράτος (8.12) με τη ρύθμιση  $n = 1 + n'$ ,  $p = 1 + p'$ ,  $u = u'$  και, παραλείποντας τους φραγμούς για την ευκολία, λαμβάνουμε το γίνοντα γραμμικό σύστημα

$$\begin{aligned} n_t + \nabla \cdot \mathbf{u}_t &= D_0 \nabla^2 \left( n + \frac{1}{2} \nabla \cdot \mathbf{u} \right), \\ \nabla \cdot [\mu_1 \boldsymbol{\epsilon}_t + \mu_2 \theta_t \mathbf{I} + \boldsymbol{\epsilon} + \nu \theta \mathbf{I} + \tau_1 n] &= s \mathbf{u}_t, \\ \rho &= -\nu \theta, \end{aligned} \tag{8.13}$$

όπου τα  $n$ ,  $p$ ,  $u$  δείχνουν τώρα τις μικρές διαταραχές από τη σταθερή κατάσταση (1.1, 0) και

$$\tau_1 = \tau \frac{(1 - \alpha)}{(1 + \alpha)^2}.$$

όπως συνήθως, ψάχνουμε τώρα τις λύσεις στη μορφή

$$(n, \rho, \mathbf{u}) \propto e^{\sigma t + i\mathbf{k} \cdot \mathbf{x}}, \quad (8.14)$$

όπου το  $\alpha$  και το  $\kappa$  είναι αντίστοιχα το ποσοστό αύξησης και το διάνυσμα κυμάτων. Μετά από κάποια ακατάστατη άλγεβρα λαμβάνουμε τη μήτρα Jacobian (εδώ 4 X 4 λόγω των δύο εξισώσεων για τα συστατικά του  $\mathbf{u}$ ) από την οποία παίρνουμε τη χαρακτηριστική εξίσωση  $\sigma$  δοσμένη για

$$\sigma \left[ (\mu_1 k^2 + 2s)\sigma + k^2 \right] \left[ (\mu k^2 + s)\sigma^2 + b(k^2)\sigma + c(k^2) \right] = 0, \quad (8.15)$$

where  $\mu = \mu_1 + \mu_2$ ,  $k^2 = |\mathbf{k}|^2$  and

$$b(k^2) = \mu D k^4 + (sD + 1 + \nu - \tau_1)k^2, \quad c(k^2) = D k^4 (1 + \nu - \frac{1}{2}\tau_1). \quad (8.16)$$

Έτσι ώστε δεν χάνουμε μέρος από το τι οι παράμετροι αντιπροσωπεύουν, στους διαστατικούς όρους οι παράμετροι μέσα στις (8.15) και (8.16) δίνονται από

$$\begin{aligned} s &= \frac{s(1 + \nu)L^2}{ET\rho_0}, & \tau_1 &= \frac{\tau n_0(1 + \nu)(1 - \alpha n_0^2)}{E(1 + \alpha n_0^2)^2}, \\ \mu &= \frac{(\mu_1 + \mu_2)(1 + \nu)}{ET}, & \nu &= \frac{\nu}{1 - 2\nu}, & D &= \frac{D_0 T}{L^2}. \end{aligned} \quad (8.17)$$

Υπάρχουν 4 ρίζες,  $\sigma$ , για την (8.15), δηλαδή

$$\begin{aligned} \sigma_{1,2} &= \frac{-b(k^2) \pm \sqrt{b^2(k^2) - 4(\mu k^2 + s)c(k^2)}}{2(\mu_1 k^2 + s)}, \\ \sigma_3 &= -\frac{k^2}{\mu_1 k^2 + 2s} \leq 0, & \sigma_4 &= 0. \end{aligned} \quad (8.18)$$

Ανάλογα με το σημάδι

$$\Delta = \sqrt{b^2(k^2) - 4(\mu k^2 + s)c(k^2)} \quad (8.19)$$

οι λύσεις που δίνονται κοντά (8.14) μπορούν να είναι πραγματικές ή σύνθετες.

## 4.1 Περιοχές σχηματισμού και παραμέτρου domains

Μια αρκετά περιεκτική εικόνα της δυνατότητας σχηματισμού σχεδίων του μηχανισμού μπορεί να ληφθεί από μια λεπτομερή μελέτη των ριζών κοντά (8.18). Για να είμαστε σε θέση να παραγάγουμε τα συνεπή χωρικά σχέδια απαιτούμε ότι ένα ( $k^2 = 0$ )  $< 0$  και ότι υπάρχουν οι κυματάρια  $k^2 > 0$  όπως το  $Re(a(k^2 > 0))$ ; αναφερθείτε στο κεφάλαιο 6 για μια πλήρη περιγραφή της αιτιολόγησης. Βασικά εξασφαλίζουν ότι το ομοιογενές σταθερό κράτος είναι σταθερό αλλά είναι ασταθές στις χωρικές διαταραχές μερικές από τις οποίες αυξάνονται αρχικά εκθετικά. Βεβαίως όταν  $k^2 = 0$  ο πρώτος όρος ικανοποιείτε σαφώς από τη σχέση (8.15). Τώρα εν συντομία εξετάζουμε το δεύτερο όρο. Η μεγαλύτερη ρίζα είναι  $a_1$  (8.18) έτσι μπορούμε επομένως να επικεντρωθούμε σε το. Από (8.16) είναι σαφές ότι και το  $b(k^2)$  και το  $c(k^2)$  μπορεί να είναι θετικό ή αρνητικό ανάλογα με το σχετικό μέγεθος του  $T_1$ , τις άλλες παραμέτρους και το κυματάριθμο  $k$ . Εδώ συζητάμε μόνο μερικές από τις περιπτώσεις των διάφορων περιπτώσεων, αφήνοντας μια πλήρεις ανάλυση και έναν προσδιορισμό της ποσότητας των διαστημάτων παραμέτρου για το σχηματισμό σχεδίων ως μια παιδαγωγική, βιολογικά χρήσιμη και πρακτική, άσκηση. Εξετάστε αρχικά τη πρόσθετη περίπτωση στην οποία τα κύτταρα δεν διασκορπίζουν, δηλ.,  $D = 0$ . Χρησιμοποιώντας τις (8.16) (8.18) βλέπουμε ότι το μεγαλύτερο  $\sigma$  είναι

$$\sigma_1 = -\frac{b(k^2)}{\mu k^2 + s} = \frac{(\tau_1 - 1 - \nu)k^2}{\mu k^2 + s} \quad (8.20)$$

έπειτα και έτσι, εάν  $t_1 > 1 + \nu, a_1 > 0$  για κάθε  $k > 0$  και ως εκ τούτου όλοι οι χωρικοί τρόποι θα αυξηθούν εκθετικά (σε αυτήν την γραμμική θεωρία) σύμφωνα με (8.14). Δεδομένου ότι όλοι



οι τρόποι είναι ασταθείς το τελικό σχέδιο θα εξαρτηθεί στενά από τους αρχικούς όρους. Παρουσιάζουμε ότι στις αριθμητικές προσομοιώσεις παρουσιάζονται κατωτέρω τα σχέδια που διαμορφώνονται και είναι γενικά αρκετά τυχαία αλλά με μια ακαθάριστη συνεπή δομή. Η ενδιαφέρουσα επίπτωση εδώ είναι ότι τα σχέδια παράγονται απλώς από την αλληλεπίδραση των διάφορων μηχανικών δυνάμεων παρουσών, δηλαδή, η έλξη κυττάρων, η μήτρα και η αντίσταση των τρυβλίων στη μετακίνηση και πώς κινούνται τα κύτταρα γύρω μέσω της μεταφοράς. Είναι μια συχνά κρατημένη πεποίθηση ότι η διάχυση είναι κρίσιμη, εάν όχι ουσιαστική, να δημιουργήσει τα χωρικά σχέδια σχετικά.

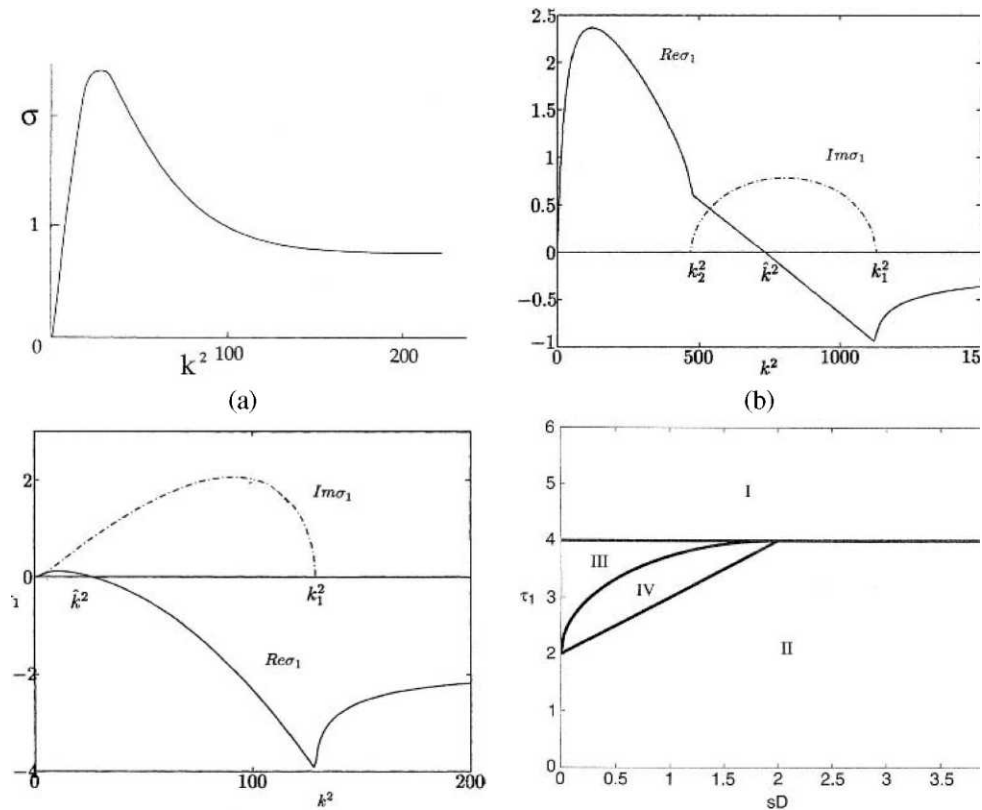
*Parameter Domain  $t_1 > 2(1 + \nu)$ : Region I*

Εξετάζουμε το  $a_1$  από (8.18) μαζί με τις εκφράσεις στην (8.16) με  $k^2 > 0$  τώρα, φυσικά, το  $D = 0$ . Εάν  $c(k^2) < 0$  τότε το  $a_1 > 0$  και η ομοιόμορφη σταθερή κατάσταση είναι γραμμικά ασταθής. Έτσι, εάν  $t_1 > 2(1 + \nu)$  όλοι οι κυματάρθρωμοι  $k^2 > 0$  είναι ασταθής και πάλι το τελικό σχέδιο εξαρτάται από τους αρχικούς όρους. Στους διαστατικούς όρους, που χρησιμοποιεί η (8.17), έχουμε το αποτέλεσμα ότι οι μικρές διαταραχές στην πυκνότητα κυττάρων από την ομοιόμορφη σταθερή κατάσταση μπορούν να αρχίσουν τις αστάθειες μητρών και να αρχίσουν να διαμορφώνουν τα χωρικά σχέδια στις πυκνότητες κυττάρων και μητρών εάν

$$\frac{\tau n_0(1 + \nu)(1 - \alpha n_0^2)}{E(1 + \alpha n_0^2)^2} > 2 \left( 1 + \frac{\nu}{1 - 2\nu} \right) \quad (8.21)$$

$$\Rightarrow \tau > \frac{2E(1 - \nu)(1 + \alpha n_0^2)^2}{n_0(1 + \nu)(1 - 2\nu)(1 - \alpha n_0^2)}$$

Σε αυτήν την περιοχή παραμέτρου όλοι οι κυματάρθρωμοι είναι ασταθής ανεξάρτητα από τις τιμές του  $D$  και του  $s$ . Μια χαρακτηριστική σχέση διασποράς σε αυτήν την σειρά παραμέτρου είναι διευκρινισμένη στο σχήμα 8.2



1. Χαρακτηριστικές σχέσεις (α)(γ) διασποράς  $\sigma k^2$ , που δίνει το γραμμικό ποσοστό αύξησης των χωρικών ασταθειών. (α) μια άπειρη σειρά των ασταθών κυματάρθμων με  $\sigma(k^2)$  έναν πραγματικό. Τιμές παραμέτρου:  $s = 10, a = 0.01, \rho = 1, b = 0.2, T = 5, D = 0.001$ . (β) η ασταθής αύξηση είναι πιο περίπλοκη (και πιο ενδιαφέρουσα) με ένα πεπερασμένο μέρος της περιοχής εκθέτοντας τις αυξανόμενες ταλαντώσεων λύσεις. Τιμές παραμέτρου:  $s = 10, a = 0.01, \rho = 0.3, b = 0.2, t = 1.4, D = 0.001$ . (γ) μια πεπερασμένη σειρά των ασταθών αυξανόμενων ταλαντώσεων. Τιμές παραμέτρου:  $s = 10, a = 0.01, \rho = 0.3, b = 0.2, t = 2.4, D = 0.001$ . (Από Manoussaki 1996) (δ) παράδειγμα των περιοχών παραμέτρου με τη διαφορετική συμπεριφορά λύσης για  $b = 1$ . Οι περιοχές I, II, III και IV αντιστοιχούν στη συμπεριφορά περιοχών λύσης που συνοψίζεται στον πίνακα 8.2. 8.4

Από την αναλογία της πυκνότητας κυττάρων που χρησιμοποιείται στα πειράματα στη συμβάλλουσα πυκνότητα (όπου η συσσώρευση επηρεάζει δραστηριοποιούμενη) είναι της τάξης του  $0.1-0.4, (1 + an^2)^2 / (1 - an^2) \sim 1$  και ο τελευταίος όρος γίνεται απλά

$$2E(1 - \nu)^T > nO(1 + \nu)(1 - 2\nu)'$$

Παίρνουμε αμέσως μερικά ποιοτικά αποτελέσματα για το ρόλο των βασικών παραμέτρων στα πειράματα, όπως όσο μεγαλύτερη η πυκνότητα σποράς ( $n_0$ ) τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα του σχηματισμού σχεδίων. Άλλα ποιοτικά αποτελέσματα για τον τρόπο με τον οποίο η μορφή σχεδίων λαμβάνεται από την περαιτέρω λεπτομερή ανάλυση κατωτέρω.

*Parameter Domain  $t_1 < 2(1 + \nu)$ ,  $sD > 1 + \nu$ : Region II*

Σε αυτό το εύρος,  $c(k^2) > 0$  για όλα τα  $k^2 > 0$  έτσι άμεσα, αυτό είναι,  $Re a_1 > 0$ , μπορεί να συμπεριληφθεί μόνο όταν  $b(k^2) < 0$ . Αν  $sD > 1 + \nu$  ο συντελεστής του  $O(k^2)$  είναι πάντα θετικός και έτσι είναι  $b(k^2)$  και η ομοιορροφη σταθερή κατάσταση είναι πάντα σταθερή και ο χωρίς πρότυπα σχηματισμός είναι πιθανός.

*Parameter Domain  $t_1 < 2(1 + \nu)$ ,  $sD < 1 + \nu$ : Region III*

Εαν  $sD < 1 + \nu$  τότε, από (8.19) με (8.16) οι ρίζες του  $\Delta$  είναι

$$k_0^2 = 0, k_1^2, k_2^2 = \frac{1}{\mu D} \left( 1 + \nu - sD \pm \sqrt{\tau_1 [2(1 + \nu) - \tau_1]} \right). \quad (8.22)$$

Με αυτούς μπορούμε έπειτα να συναγάγουμε (μετά από λίγη άλγεβρα) ότι εάν οι παράμετροι ικανοποιούν

$$\begin{aligned} \tau_1 < 2(1 + \nu), sD < 1 + \nu, \\ 1 + \nu + \sqrt{sD[2(1 + \nu) - sD]} < \tau_1 < 2(1 + \nu) \end{aligned} \quad (8.23)$$

όπου  $k^2$  είναι η αξία  $k^2$  όπου η καμπύλη για  $Re a(k^2) = 0$ . Μια χαρακτηριστική μορφή διασποράς σε αυτήν την σειρά παραμέτρου παρουσιάζεται στο σχήμα 8.2 (β). Σημειώστε ότι σε αυτήν την περίπτωση υπάρχει μια πεπερασμένη σειρά των ασταθών τρόπων με μια ταχύτατη ανάπτυξη με τρόπο που μπορεί να προέλθει από την έκφραση για το  $a(k^2)$ . Υπάρχει επίσης η πιθανότητα των ταλαντώσεων αυξανόμενων διαταραχών σε αυτήν την περίπτωση από τότε  $k^2 < k^2 < k^2$ ,  $Re a_1 > 0$ ,  $Im a_1 = 0$ .

$$\begin{aligned}
\operatorname{Re} \sigma_1(k^2) > 0, 0 < k^2 < \bar{k}^2, \quad \operatorname{Re} \sigma_1(k^2) < 0, \bar{k}^2 < k^2 < \infty, \\
\operatorname{Im} \sigma_1(k^2) > 0, k_2^2 < k^2 < k_1^2, \quad \operatorname{Im} \sigma_1(k^2) = 0, 0 < k^2 < k_2^2, k^2 > k_1^2,
\end{aligned} \tag{8.24}$$

*Parameter Domain*  $t_1 < 2(1 + \nu)$ ,  $sD < 2(1 + \nu)$ : *Region IV*

Από μια παρόμοια ανάλυση παίρνουμε την ποσοτική συμπεριφορά της σχέσης διασποράς για τις παραμέτρους στις σειρές

$$\begin{aligned}
t_1 < 2(1 + \nu), \quad sD < 2(1 + \nu), \\
1 + \nu + sD < t_1 < 1 + \nu + \sqrt{sD[2(1 + \nu) - sD]},
\end{aligned} \tag{8.25}$$

$$\begin{aligned}
\operatorname{Re} \sigma_1(k^2) > 0, 0 < k^2 < \bar{k}^2, \quad \operatorname{Re} \sigma_1(k^2) < 0, \bar{k}^2 < k^2 < \infty, \\
\operatorname{Im} \sigma_1(k^2) > 0, 0 < k^2 < k_1^2, \quad \operatorname{Im} \sigma_1(k^2) = 0, k_1^2 < k^2, \\
\bar{k}^2 = (t_1 - 1 - \nu - sD)/\mu D,
\end{aligned} \tag{8.26}$$

με  $k_1^2$  από τη σχέση (8.22)

Σε αυτή την περίπτωση υπάρχει μια πεπερασμένη σειρά από ασταθείς τρόπους και όλοι τους μεγαλώνουν σε με ταλαντώδη τρόπο

. Ένα παράδειγμα αυτής της σχέσης διασποράς δίνεται στο σχήμα 8.2 (γ). Έχουμε τώρα μια αρκετά πλήρη εικόνα για το πώς οι παράμετροι καθορίζουν εάν το ομοιόμορφο σταθερό κράτος είναι ή όχι ασταθές και εάν ο μηχανισμός θα παράγει ή όχι ένα χωρικό σχέδιο. Το σχήμα 8.2 (d) παρουσιάζει το  $t_1 - sD$  διάστημα παραμέτρου  $SD$  που διαιρείται σε διάφορες περιοχές που καλύπτονται από τις περιοχές παραμέτρου I, II, III και IV που δίνονται ανωτέρω. Η περιοχή παραμέτρου είναι στην πραγματικότητα 6 διαστατικά στις αδιάστατες παραμέτρους  $D$ , το  $\rho_1$ ,  $\rho_2$ , το  $\nu$ , το  $T_1$  και το  $s$ .

## **4.2 Επίδραση της παραλλαγής παραμέτρου στο σχηματισμό σχεδίων**

Η γραμμική ανάλυση παρέχει μέσα τον τύπο ασταθειών που μπορούμε να αναμένουμε -εκθετική αύξηση, αυξανόμενες εκθετικές ταλαντώσεις ή ένα μίγμα και των δύο όταν οι παράμετροι είναι σε διάφορες περιοχές της παραμέτρου και έχουμε σχετική αύξηση των ασταθών κυματάρθυμων. Ο πίνακας 8.2 δίνει τον τύπο ανάπτυξης της αστάθειας για τις διάφορες περιοχές παραμέτρου. Η επίδραση από την άποψη των διαστατικών παραμέτρων δίνεται έπειτα με τη χρησιμοποίηση των ορισμών

Πίνακας 8.2. Όροι στις παραμέτρους για το σχηματισμό των χωρικών σχεδίων με τις περιοχές I, II, III και IV που δείχνονται στο σχήμα 8.2. Η παράμετρος

$$\tau_1 = \tau(1 - \alpha n_0^2)/(1 + \alpha n_0^2)^2, \tau_a = 2(1 + \nu), \tau_b = 1 + \nu + \sqrt{sD[2(1 + \nu) - sD]}, \tau_c = 1 + \nu + sD.$$

Περιοχή	Εύρος Παραμέτρων	Γραμμική Συμπεριφορά
I	$\tau_a < \tau_1$	Σταθερή εκθετική αύξηση για όλους τους μη μηδενικούς κυματάρθιμους
II	$\tau_a > \tau_1$ $sD \geq 1 + \nu$	Μορφές χωρίς Πρότυπα
III	$\tau_b < \tau_1 \leq \tau_a$ $sD < 1 + \nu$	Ταλαντωμένη αύξηση με πεπερασμένη σειρά κυματάρθιμων
IV	$\tau_c < \tau_1 \leq \tau_b$ $sD < 1 + \nu$	Αυξανόμενες Ταλαντώσεις με πεπερασμένη σειρά κυματάρθιμων

των αδιάστατων παραμέτρων στην(8.17) με το  $T_a, T_b, T_c$  που καθορίζεται από τον πίνακα 8.2. Μια κρίσιμη παράμετρος είναι σαφώς η έλξη κυττάρων που στους διαστατικούς όρους περιλαμβάνει την αναλογία της έλξης κυττάρων,  $\tau$ , στο συντελεστή του Young,  $E$ , της μήτρας. Η Manoussaki (1996) έχει αναλύσει την επίδραση της ποικιλίας των παραμέτρων στο ποσοστό αύξησης, του  $a$ . Όλες οι πληροφορίες που κάνουν αυτό περιλαμβάνονται στις ανωτέρω εκφράσεις για το  $a$  και περιλαμβάνουν απλά τη χάραξη της σχέσης διασποράς για το όλες εκτός από μια από τις παραμέτρους που καθορίστηκαν (ή δύο εάν χρησιμοποιούμε ένα τρισδιάστατο διάστημα). Για παράδειγμα, υποθέστε ότι θέτουμε μια παράμετρο που δίνει ένα σημείο στην περιοχή IV στο σχήμα 8.2 (δ) δηλαδή η σταθερή κατάσταση είναι ασταθές με την ανάπτυξη των ταλαντώσεων. Τώρα υποθέστε ότι κρατάμε όλες τις παραμέτρους σταθερές εκτός από την παράμετρο σύνδεσης των τρυβλίων,  $s$ , και την αφήνουμε να αυξηθεί. Από τον αριθμό αυτού βλέπουμε για

αρκετά μεγάλο  $s$  όταν κινούμαστε στο σταθερό καθεστώς II. Έτσι, για αυτήν την καθορισμένη παράμετρο βλέπουμε ότι η αύξηση της σύνδεσης της μήτρας στο τρυβλίο μπορεί να εμποδίσει το σχηματισμό σχεδίων: αυτό είναι ότι και αναμέναμε διαισθητικά. Διαισθητικά επίσης θα αναμέναμε ότι η αυξανόμενη διάχυση θα εμποδίζει το σχηματισμό σχεδίων. Αυτό που είναι λιγότερο σαφές, εντούτοις, εάν το  $D$  αυξάνεται ενισχύει την αύξηση των μικρότερων κυματάριθμων: με το αυξανόμενο  $\Delta$  η καμπύλη στο σχήμα 8.2 (α) κινείται προς τα κάτω αλλά συγχρόνως καθιστά τη σειρά των ταχύτατης ανάπτυξης τρόπων πολύ στενότερη και δίνει έτσι το πλεονέκτημα στα μικρά κυματάριθμων, ή τα μεγάλα μήκη κύματος. Πολλά από τα αποτελέσματα μπορούν να αναμένονται διαισθητικά, όπως μια αύξηση στο  $\lambda$  θα εμποδίσει το σχηματισμό των σχεδίων. Ο προσδιορισμός της ποσότητας των αποτελεσμάτων, εντούτοις, πρέπει να γίνει αναλυτικά. Παραδείγματος χάριν, πρέπει να αναμένεται ότι με μια αύξηση στην έλξη των κυττάρων καθιστάτε πιθανότερο ότι τα σχέδια θα διαμορφωθούν. Αυτό που είναι λιγότερο σαφές είναι ότι καθώς η έλξη μειώνεται η αύξηση των υψηλότερων κυματάριθμων είναι εμποδισμένη και τελικά κατασταλαμμένη με μόνο μια πεπερασμένη σειρά των ασταθών κυματάριθμων με την αύξηση ενός συνδυασμού σταθερής και ταλαντωμένης αύξησης. Πρέπει να υπογραμμιστεί, εντούτοις, ότι αυτά τα αποτελέσματα της παραλλαγής παραμέτρου είναι βασισμένα σε μια γραμμική θεωρία σταθερότητας και δεν μπορούν να επιβεβαιωθούν ποσοτικά όταν λαμβάνονται υπόψη τα μη γραμμικά αποτελέσματα. Μέχρι σήμερα μια μη γραμμική ανάλυση δεν έχει πραγματοποιηθεί. Η συγκεκριμένη τεχνική που χρησιμοποιήθηκε από τους Zhu και Murray (1995) είναι σε θέση να χρησιμοποιηθεί σε αυτές τις εξισώσεις αν και υπάρχουν μερικές πιθανές δυσκολίες λόγω των (βιολογικά ρεαλιστικές) παραμέτρων που πρέπει να χρησιμοποιηθούν.

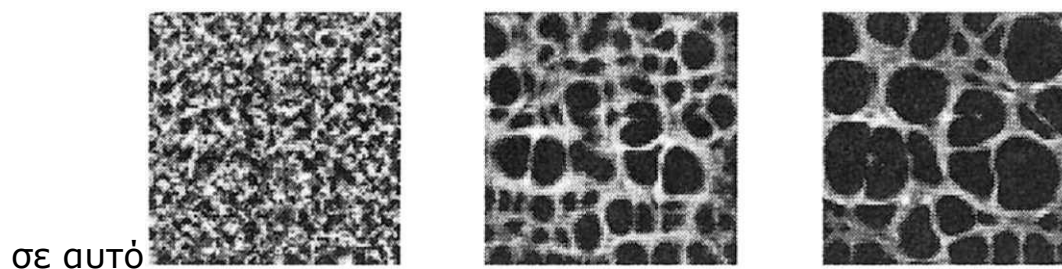
## **5. Networks Patterns: Αριθμητικές προσομοιώσεις και συμπεράσματα**

Έχουμε τώρα μια αρκετά καλή διαισθητική ιδέα ως προς το εάν ένα σχέδιο θα διαμορφώσει και πώς οι τιμές των παραμέτρων έχουν επιπτώσεις σε αυτό. Για να καθορίσουμε τα πραγματικά σχέδια και την εξάρτησή τους στις παραμέτρους πρέπει να λύσουμε τις πρότυπες εξισώσεις αριθμητικά. Τέτοιες αριθμητικές λύσεις δίνουν την περαιτέρω χρήσιμη

διορατικότητα, βοηθούν να αξιολογήσουμε την ανάλογη σημασία των διάφορων στοιχείων και να προβλέψουμε πώς οι αλλαγές σε αυτούς τους παράγοντες έχουν επιπτώσεις στην αύξηση και τη μορφή σχεδίων. Οι εκτενείς αριθμητικές προσομοιώσεις πραγματοποιήθηκαν από την Manoussaki (1996) και μερικά από τα αποτελέσματά της περιγράφονται και παρουσιάζονται σε αυτό το τμήμα δείτε επίσης Manoussaki και λοιποί. (1996) και Murray και λοιποί. (1998). Οι αρχικοί όροι που χρησιμοποιήθηκαν αποτελέστηκαν είτε από μια μικρή τυχαία διαταραχή στην πυκνότητα των κυττάρων για το ομοιόμορφο σταθερό κράτος  $n = 1$ , είτε με την εισαγωγή των μικρών μπαλωμάτων των κυττάρων διανεμημένων με έναν τυχαίο τρόπο. Η μήτρα ήταν αρχικά στο ομοιόμορφο σταθερό κράτος  $p = 1$ . Σε μερικές από τις προσομοιώσεις το πάχος μητρών ήταν ποικίλο (έχει επιπτώσεις στην παράμετρο  $s$  της σύνδεσης) όπως ήταν οι παράμετροι για να καθορίσουν την ποσοτική επίδρασή τους και στο χρόνο να δημιουργηθεί το σχέδιο και τα χαρακτηριστικά του. Μιμηθήκαμε επίσης την κατάσταση όπου υπάρχει μια κεκλιμένη ράμπα πυκνότητας της πυκνότητας Matrigel και λαμβάνει τα βαθμολογημένα σχέδια δικτύων που ερευνήθηκαν στη συνέχεια πειραματικά και επιβεβαίωσαν τις προβλέψεις μας. Παρουσιάζουμε μόνο εδώ μερικά από τα αποτελέσματα στα οποία οι αρχικοί όροι συνίσταντο των μικρών τυχαίων διαταραχών στην πυκνότητα κυττάρων για την ομοιόμορφη σταθερή κατάσταση του. Στις αριθμητικές προσομοιώσεις καθοδηγηθήκαμε από τους περιορισμούς της παραμέτρου και τις περιοχές των παραμέτρων που λήφθηκαν από τη γραμμική ανάλυση που περιγράφηκε ανωτέρω. Όπως προβλέπεται η μικρή αρχική διαταραχή στα κύτταρα άρχισε τις αστάθειες στις πυκνότητες των κυττάρων και των μητρών που εξελίχθηκαν στα χωρικά σχέδια όπως επεξηγείτε στο σχήμα 8.3. Αυτές οι αρχικές ετερογένειες αυξάνονται και ρυθμίζονται εκ νέου συνεχώς με το χρόνο δεδομένου ότι τα σύνολα στρατολογούν περισσότερο εκ των γειτονικών κυττάρων. Τελικά οι πυκνότητες των κυττάρων και των μητρών διαμόρφωσαν ένα δίκτυο των μικρών ανώμαλων πολυγώνων που καθορίστηκαν από τα κυψελοειδή σκoiνιά. Με το χρόνο αυτοί γίνονται μικρότεροι και εξαφανίζονται τελικά, ή συγχωνεύονται μάλλον για να διαμορφώσουν τα μεγαλύτερα πολύγωνα. Μετά από μια μακροπρόθεσμη περίοδο τα κύτταρα αρχίζουν να μεταναστεύουν προς το όριο και να συσσωρεύονται εκεί. Η μήτρα τραβιέται επίσης προς το όριο. Ένα βίντεο φτιαγμένο από χωροχρονική συμπεριφορά λύσης παρουσιάζει αυτό με αρκετή

σαφήνεια. Τα αποτελέσματα πρέπει εδώ τώρα να συγκριθούν με τα χαρακτηριστικά πειραματικά σχέδια που παρουσιάζονται στο σχήμα 8.1: η σύγκριση είναι εντυπωσιακά στενή και μαζί με άλλες συγκριτικές απόψεις που περιγράφονται κατωτέρω, δείχνει ότι ο μηχανισμός που προτείνουμε για το σχηματισμό αυτών των τεχνητών δικτύων είναι σοβαρά υποψήφιος για τον μηχανισμό του σχηματισμού των σχεδίων. Στο ελάχιστο προτείνουμε ότι συλλαμβάνει μερικά από τα σημαντικότερα στοιχεία που ένας τέτοιος μηχανισμός πρέπει να περιλάβει. Τα περαιτέρω στοιχεία για έναν μηχανικό μηχανισμό δίνονται από την εργασία των Tranqui και Tracqui (2000) που περιγράψαμε εν συντομία στην παράγραφο 8.2.

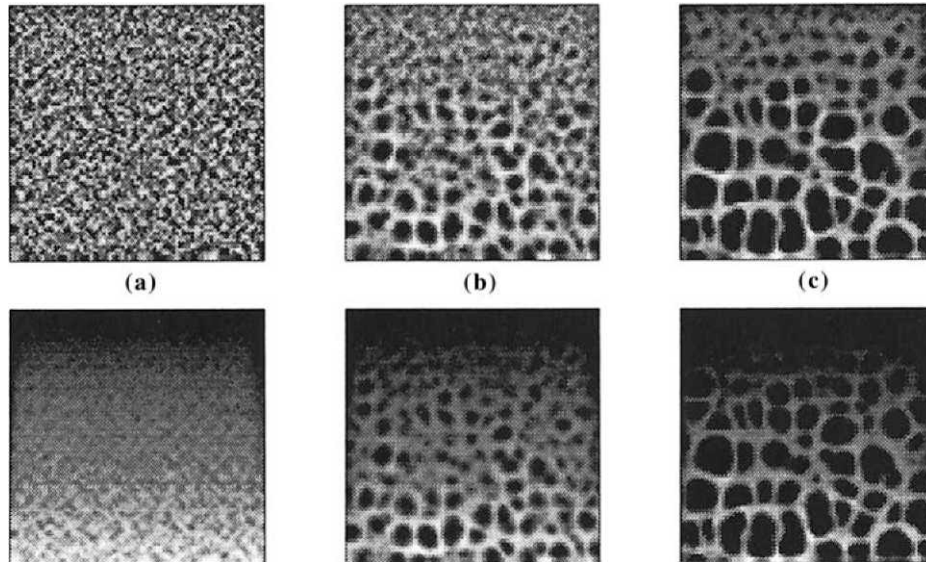
Όταν οι πυκνότητες κυττάρων είναι ακόμα μικρές έχουμε διαταραχές σχετικά με την ενιαία σταθερή κατάσταση και η μήτρα είναι αρχικά



*Σχήμα 8.3 Αντιπροσωπευτική αριθμητική προσομοίωση που παρουσιάζει ένα εξελισσόμενο δίκτυο των κυψελοειδών σχεδίων. Η μήτρα ήταν αρχικά ομοιόμορφη. Από το αριστερό για να διορθωθούν οι αριθμοί παρουσιάστηκε μια μικρή τυχαία διαταραχή στην πυκνότητα των κυττάρων για το ομοιόμορφο σταθερή κατάσταση  $v = 1$  για  $t = 0$ , η εξέλιξη σε ένα καθορισμένο με σαφήνεια δίκτυο που παρουσιάζεται στους διαστατικούς χρόνους  $t = 12$  ώρες και  $t = 24$  ώρες. Το λευκό δείχνει τις υψηλές πυκνότητες κυττάρων ενώ το μαύρο δείχνει τους τομείς της πολύ χαμηλής πυκνότητας κυττάρων. Τα κανονικά σχέδια δεν διαμόρφωσαν ποτέ αλλά υπάρχει μια αρκετά καθορισμένη με σαφήνεια σειρά για τα μεγέθη των βρόχων και δικτύων. Η πλευρά του τετραγώνου αντιστοιχεί σε  $400 \mu\text{m}$ , διαστατικές τιμές παραμέτρου  $\mu$ . (οι αδιάστατες παράμετροι μπορούν να είναι παραγόμενη χρησιμοποίηση (8.10)) είναι  $t = 0.06 \text{ dyne cell}^{-1}$ ,  $D = 0.4 \times 10^{-11} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ ,*



$\nu = 0.2$ ,  $fi1 = 1.5 \times 10^7 \text{ dyne sec cm}^{-2}$ ,  $fi2 = 0.9 \times 10^7 \text{ dyne sec cm}^{-2}$ ,  $s = 10^{10} \text{ dyne sec cm}^{-3}$ ,  $a = 4 \times 10^{-13} (\text{cell cm}^{-2})^{-2}$ ,  $E = 20 \text{ dyne cm}^2$  with  $n0 = 2 \times 10^4 \text{ cells cm}^2$ , Matrigel density  $10/\mu, m-14 \text{ mm}$ . Η εξέλιξη πυκνότητας των μητρών είναι ουσιαστικά η ίδια. (Από Manoussaki και λοιποί. 1996)



Σχήμα 8.4. Αριθμητικές λύσεις για τα κύτταρα που τοποθετούνται αρχικά σε μια μήτρα με το πάχος που αυξάνεται γραμμικά από  $\rho = 0.01$  στην κορυφή  $\rho = 0.1$  στο κατώτατο σημείο. (a) - (c) πυκνότητες κυττάρων με (d) - (f) οι πυκνότητες των μητρών. Το σκοτάδι δείχνει τις χαμηλές πυκνότητες (το μαύρο αντιπροσωπεύει την πολύ χαμηλή πυκνότητα κυττάρων και το πάχος των μητρών) με τις ελαφρύτερες δείχνοντας τις υψηλότερες πυκνότητες. Οι τιμές της παραμέτρου είναι οι ίδιες με εκείνες που δίνονται στο σχήμα 8.3. (Από Manoussaki 1996)

για πυκνότητες των κυττάρων δείτε επίσης το σχήμα 8.4 όπου και τα σχέδια των κυττάρων και των μητρών δίνονται. Αυτό είναι όπως θα αναμέναμε το γραμμικό καθεστώς αύξησης από τις γραμμικές εξισώσεις (8.13) από τις οποίες μπορεί να συναχθεί ότι τα κύτταρα και η μήτρα είναι στη φάση και οι δύο από τη φάση με την παραμόρφωση. Παραδείγματος χάριν, από το τρίτο (8.13) και τη μορφή λύσης (8.14) έχουμε

$$\rho = -\nu\theta \propto i e^{\sigma t + i\mathbf{k}\cdot\mathbf{x}} = e^{\sigma t + i\mathbf{k}\cdot\mathbf{x} + i\pi/2}.$$

Η χρησιμοποίηση (8.13) μπορεί ομοίως να παρουσιάσει ότι το  $n$  είναι επίσης από τη φάση με την παραμόρφωση και ότι το  $n$  και το  $p$  είναι στη φάση. Διαισθητικά, ακόμη και στο μη γραμμικό καθεστώς των αριθμητικών προσομοιώσεων, θα αναμέναμε μια αρκετά στενή επαφή μεταξύ των προτύπων των κυττάρων και των μητρών: είναι ακριβώς αυτό που βρήκαμε και η εξέλιξη των προτύπων των μητρών φαίνεται σχεδόν ακριβώς η ίδια με αυτήν για τα κύτταρα που παρουσιάζονται στο σχήμα 8.3. Από το γνωστό γραμμικό πρότυπο σύστημα, στην περίπτωση που δεν υπάρχει καμία διάχυση κυττάρων η εξίσωση συντήρησης για την πυκνότητα κυττάρων (στην ενσωμάτωση όσον αφορά το  $t$ ) και το πάχος των μητρών από (8.13) είναι ακριβώς η ίδια και διαφέρει μόνο στην παράμετρο  $\beta$  στην εξίσωση  $p$ . Με τη σειρά της παραμέτρου που χρησιμοποιείται για το συντελεστή διάχυσης η επίδραση της διάχυσης είναι πολύ μικρή έτσι πρέπει να τους αναμείνουμε για να παρουσιάσουμε ίδια εξελισσόμενη διαμόρφωση. Η ομοιότητα στο σχέδιο για τα κύτταρα και τη μήτρα έχει επίσης βιολογικό νόημα. Δεδομένου ότι η μήτρα παραμορφώνεται από τα κύτταρα, τείνει να οργανώσει στα δίκτυα όπως και στα κύτταρα, αρχικά αρκετά που διαδίδονται ομοιόμορφα στη μήτρα, παθητικά στη αναδιοργανωμένη μήτρα θα διαμορφώσει τα παρόμοια δίκτυα. Φυσικά, όταν δεν διαδίδονται ομοιόμορφα τα κύτταρα σε όλη τη μήτρα, οι πυκνότητες των κυτταρο-μητρών δεν είναι πλέον σε συμφωνία. Εδώ τα κύτταρα παραμορφώνουν τη μήτρα γύρω τους και οι προκύπτουσες παραμορφώσεις εξαρτώνται αδιαφιλονίκητα από τις τιμές των παραμέτρων. Μια περαιτέρω επιβεβαίωση της στενής επαφής μεταξύ των κυττάρων και της μήτρας και είναι εμφανής πειραματικά είναι μια πλοκή της διαστολής  $\vartheta = V \cdot u$ . Εδώ θα αναμέναμε τις υψηλές περιοχές της διαστολής όπου υπάρχουν λίγα κύτταρα και λίγη μήτρα. Σε αυτήν την περίπτωση θα είχαμε το σχέδιο για τη διαστολή για να είναι ουσιαστικά η εικόνα των καθρεφτών αυτή που παρουσιάζεται στο σχήμα 8.3 με τις ελαφριές περιοχές όπου οι σκοτεινές περιοχές είναι εκεί. Πάλι αυτό είναι ακριβώς αυτό που βρήκαμε. Το πάχος των μητρών επηρεάζει το μέγεθος του σχεδίου Τα πειράματα δείχνουν ότι το πάχος των μητρών επηρεάζει το μέγεθος των δικτύων καθώς επίσης και εάν θα διαμορφώσουν ή όχι. Η λεπτότερη μήτρα οδηγεί στα μικρότερα πολύγωνα ενώ εάν το πάχος μειώνεται κάτω από ένα κρίσιμο κατώτατο όριο κανένα δίκτυο δεν παρατηρείται. Στο πρότυπό μας, το πάχος μητρών απεικονίζεται στην αδιάστατη παράμετρο  $s$  σύνδεσης δείτε

(8.10). Εάν αφοράμε αυτό το αποτέλεσμα την ανωτέρω ανάλυση και υπολογίσουμε συγκεκριμένα στην 8.2 (δ) βλέπουμε αυτό εάν θέσουμε μια παράμετρο έτσι ώστε να είμαστε σε μια περιοχή σχηματισμού σχεδίων, είτε οι περιοχές III είτε IV λένε, κατόπιν αυξάνοντας το  $s$ , δηλ., να μειώσουμε το  $\rho_0$ , και να κινούμαστε στην περιοχή II στην οποία κανένα σχέδιο δεν μπορεί να διαμορφωθεί. Η ποσοτική επίδραση στα πολυγωνικά σχέδια της ποικιλίας μιας παραμέτρου απαιτεί μια μη γραμμική ανάλυση. Δεδομένου ότι πειραματικά το πολυγωνικό σχέδιο εξαρτάται από το πάχος των μητρών λύσαμε τις πρότυπες εξισώσεις όταν είχε η αρχική διανομή μητρών μια βαθμιαία μείωση στο πάχος. Το πάχος των μητρών ποίκιλε γραμμικά από  $\rho = 0.01$  από τη μία πλευρά της περιοχής σε  $\rho = 0.1$  σε άλλη. Αρχικά σχεδόν όλες οι τυχαίες διαταραχές φάνηκαν να αυξάνονται στο ίδιο ποσοστό, αλλά αρκετά σύντομα, μέχρι το χρόνο  $t = 6$ , αυτό εμφάνισε ότι μόνο τα παχύτερα κύτταρα στο τέλος διαμόρφωσαν τα δίκτυα ενώ τα λεπτά κύτταρα στο τέλος παρέμειναν ανοργάνωτα. Στα λεπτά, κανένα δίκτυο που διαμορφώθηκε μέχρι σχετικά έναν μακροπρόθεσμο χρόνο  $t = 24$ , και μετά παρέμειναν πολύ μικρά μέχρι το χρόνο  $t = 40$ . Το σχήμα 8.4 παρουσιάζει τα αποτελέσματα αυτών των προσομοιώσεων και για τις πυκνότητες κυττάρων και μητρών. Εάν η αρχική πυκνότητα μητρών ήταν υψηλότερη, παραδείγματος χάριν, με μια παραλλαγή από  $\rho = 0.5$   $\sigma_{\rho} = 1.5$  μεγαλύτερα δίκτυα που διαμορφώθηκαν στο παχύτερο τέλος της μήτρας και των μικρότερων αυτών στο λεπτό τέλος αλλά των διαφορών ήταν λιγότερο προφανές απ'ό, τι στις χαμηλότερες προσομοιώσεις πάχους. Εάν η έλξη κυττάρων είναι αρκετά μεγάλη είδαμε ότι τα σχέδια θα διαμορφώσουν: αυτό είναι περιοχή I στον πίνακα 8.2 στον οποίο είναι το αδιάστατο  $T1 >$  παραμέτρου  $TA$ . Στους διαστατικούς όρους αυτός ο όρος δίνεται στο (8.19) στον οποίο το πάχος των μητρών, δηλαδή, το  $\rho_0$ , δεν εμφανίζεται. Αυτό δείχνει ότι, τουλάχιστον για τις αρχές των χρόνων, το πάχος των μητρών δεν έχει επιπτώσεις στο ποσοστό αύξησης του σχεδίου. Δεδομένου ότι τα μη γραμμικά αποτελέσματα γίνονται σημαντικά, το πάχος των μητρών επηρεάζει το μέγεθος των σχεδίων που διαμορφώνονται. Οι αριθμητικές προσομοιώσεις έδειξαν ότι το σχέδιο ήταν ποιο πιθανά καθόλου πάχους οι μήτρες που εξετάστηκαν, αλλά ο χρόνος απαίτησε σχέδια μορφής που αυξάνονται με το πάχος των μητρών. Αυτό με δεδομένο ότι πρέπει να αναμείνουμε περισσότερη μήτρα έπρεπε να κινηθούμε γύρω της πριν από την παρουσιαζόμενη ετερογένεια. Αναφέραμε ανωτέρω, τους λόγους για τους

οποίους στα πειράματα μετά από έναν μακροπρόθεσμο χρόνο τα κύτταρα και οι μήτρες που αναδιαμορφώνουν, τα κύτταρα και η μήτρα τείνουν να συσσωρευθούν στο όριο των τρυβλίων. Οι αριθμητικές προσομοιώσεις της (Manoussaki 1996) εμφάνισαν παρόμοια συμπεριφορά μετά από έναν μακροπρόθεσμο χρόνο, όμως τα κύτταρα και η μήτρα διαμόρφωσαν τελικά τις περιοχές υψηλής πυκνότητας κατά μήκος του ορίου περιοχών. Αυτό το φαινόμενο της συσσώρευσης κυττάρων στα άκαμπα όρια είναι ενδεχομένως ένα παράδειγμα των desmo-taxis, ένας όρος που περιγράφει την τάση των κυττάρων που κινούνται σε ένα ινώδες περιβάλλον, για μετανάστευση προς τα άκαμπα αντικείμενα, όταν τέτοια είναι παρόντα. Στη μελέτη μας, η συνθήκη διαδραματίζει το ρόλο εκείνου του σταθερού αντικειμένου. Τα κύτταρα τραβιούνται στη μήτρα που καθορίζεται στο όριο, έτσι όλη η αίσθηση των παραμορφώσεων είναι παρουσία του ορίου. Στην πραγματικότητα, ήταν σαφές στις αριθμητικές προσομοιώσεις ότι το όριο επηρεάζει το σχέδιο με έναν σημαντικό τρόπο. Η Manoussaki (1996) επίσης μιμήθηκε την κατάσταση στην οποία τα μπαλώματα των κυττάρων εισήχθησαν ουσιαστικά Διαισθητικά ξέρουμε τώρα τι συμβαίνει ποιοτικά με έναν ακαθάριστο τρόπο. Αρχικά οι συμβάσεις των κηλίδων, με μια ελαφρώς υψηλότερη πυκνότητα κυττάρων στην άκρη της κηλίδας, λόγω της βιολογικής στρατολόγησης, και η μήτρα κάτω από τα κύτταρα συσσωρεύονται, ενώ γύρω από την κηλίδα γίνεται λεπτότερο. Τελικά η κηλίδα χωρίζεται. Ένα πιο ενδιαφέρον σενάριο είναι τότε δύο ή περισσότερες κηλίδες εισάγονται. Εδώ, εάν οι κηλίδες είναι αρκετά κοντά έχει σημαντική επιρροή το ένας στο άλλο, θα μπορούσαμε να αναμείνουμε το σχηματισμό ενός είδους του έξοχου δρόμου διαμορφωμένου μεταξύ τους ο οποίος συσσωρεύει τα κύτταρα. Παρά την παραλλαγή της παραμέτρου επίδρασης πολλά από τα αποτελέσματα είναι όπως πρέπει να τα αναμείνουμε. Στην περίπτωση της έλξης των κυττάρων, οι προσομοιώσεις επιβεβαίωσαν την πρόβλεψη της γραμμικής ανάλυσης σταθερότητας, ότι η αυξανόμενη έλξη κυττάρων,  $T$ , αναγκάζει τα πρότυπα να διαμορφώσουν γρηγορότερα. Τα υψηλότερα αποτελέσματα έλξης σε μια αύξηση στη μέγιστη απόσταση είναι πιθανή πριν από την επιρροή δύο μπαλωμάτων κυττάρων μεταξύ τους και με αυτόν τον τρόπο δίνουν αφορμή για το σχηματισμό των μεγαλύτερων δικτύων, όπως έχει παρατηρηθεί στα πειράματα. Ήταν καταρχάς κάπως εκπληκτικό ότι η διάχυση φάνηκε να διαδραματίζει λίγο ρόλο εάν τα δίκτυα διαμόρφωσαν ή όχι. Αλλά, δεδομένου ότι είναι κυρίως η

αλληλεπίδραση των διάφορων δυνάμεων που παράγει το δίκτυο, είναι στην αντανάκλαση που αναμένεται. Φυσικά, εάν η παράμετρος διάχυσης  $D$ , είναι αρκετά μεγάλη έχει μια επίδραση. Η επίδρασή της γίνεται σημαντική για ( $D > 10^{-2}$ ) όταν παρατηρήσαμε ένα smearing των δικτύων. Ακόμη και ελλείψει της διάχυσης ( $D = 0$ ) τα σχέδια διαμορφώνουν εάν η έλξη είναι αρκετά μεγάλη. Τα κύτταρα κινούνται ακόμα προς τις περιοχές της συμπίεσης μητρών. Η προκατειλημμένη κυψελοειδής μετανάστευση μπορεί να είναι ένα συστατικό του σχηματισμού σχεδίων σε ζώντα οργανισμό ή τεχνητό, αλλά έχουμε παρουσιάσει ότι δεν είναι ένα απαραίτητο χαρακτηριστικό γνώρισμα. Ένα από τα απροσδόκητα αποτελέσματα της ανάλυσής μας ήταν ότι η ανισοτροπία που δεν ήταν μια απαραίτητη απαίτηση για το σχηματισμό του σχεδίου στο πρότυπο, η έλξη κυττάρων εφαρμόζεται ισοτροπικά και το μόνο συστατικό στο πρότυπο που παρουσίασε ανισότροπη συμπεριφορά, δηλαδή, ότι οι μετακινήσεις κυττάρων συνδέονται με τις προτιμημένες κατευθύνσεις διάχυσης, διαδραμάτισε λίγο ρόλο στο σχηματισμό των δικτύων. Η ανάλυση και οι αριθμητικές προσομοιώσεις δείχνουν ότι η ισοτροπική έλξη κυττάρων και η κίνηση είναι επαρκής για να παραγάγει τον παρατηρηθέντα πρότυπο σχηματισμό τουλάχιστον τεχνητά. Στο κεφάλαιο 6 στη συζήτηση της μηχανοχημικής θεωρίας των Murray-Oster ένα από τα ισχυρά θέματα που θίχτηκαν για τη δυνατότητα εφαρμογής του ήταν ότι τα κύτταρα, δυνάμει της φιλοποδολικής έλξης τους θα μπορούσαν να αλλάξουν το χωρικό περιβάλλον τους  $v$  με αυτόν τον τρόπο να επηρεαστεί το σχέδιο που διαμορφώνεται. Η κατάσταση που συζητάμε εδώ είναι ένα πρωταρχικό παράδειγμα όπου αυτό συμβαίνει. Οι μεταβαλλόμενες τιμές των παραμέτρων,  $p_1$  και  $p_2$  ιξώδους, επηρεάζουν το ποσοστό στο οποίο διαμορφώνει ο μορφές. Οι υψηλότερες τιμές ιξώδους αναγκάζουν το σχέδιο για να εμφανιστούν περισσότερο στη μορφή αλλά δεν αλλάζουν την εμφάνιση του σχεδίου, όλα πάλι όπως θα αναμέναμε. Αυξάνοντας την παράμετρο σύνδεσης τρυβλίων, το  $s$ , έχει επίσης αυτήν την επίδραση: εάν είναι αρκετά μεγάλο και είμαστε στην κατάλληλη περιοχή παραμέτρου μπορεί πραγματικά να εμποδίσει το σχηματισμό σχεδίων όπως αναφέραμε πριν. Δεδομένου ότι η διάχυση (και ανισοτροπία) δεν είναι απαραίτητες για την παραγωγή αυτών των δικτύων μπορούμε να κάνουμε μια σημαντική απλοποίηση στο βασικό πρότυπο με τη ρύθμιση  $D = 0$  οπότε σ'αυτή την περίπτωση οι εξισώσεις (8.11) γίνονται

$$\begin{aligned}
 n_t + \nabla \cdot (n\mathbf{u}_t) &= 0, \\
 \nabla \cdot \left[ \mu_1 \boldsymbol{\epsilon}_t + \mu_2 \theta_t \mathbf{I} + \boldsymbol{\epsilon} + \nu \theta \mathbf{I} + \frac{\tau n \mathbf{I}}{1 + \alpha n^2} \right] &= \frac{s}{\rho} \mathbf{u}_t, \\
 \rho(x, y, t) &= 1 - \nu \theta.
 \end{aligned} \tag{8.27}$$

Εάν χρησιμοποιούμε τη μικρή προσέγγιση πίεσης στην εξίσωση για το  $n$ , γίνεται, στη γραμμοποίηση για  $n = 1$ ,

$$n_t + \nabla \cdot (\mathbf{u}_t) = 0 \quad \Rightarrow \quad n = 1 - \theta,$$

στην ολοκλήρωση. Εάν αντικαθιστάμε τώρα αυτό και την έκφραση για το  $p$  στην εξίσωση ισορροπίας δύναμης, παίρνουμε την ενιαία (διανυσματική) εξίσωση ως πρότυπο μηχανισμό για το σχηματισμό δικτύων, δηλαδή,

$$\nabla \cdot \left[ \mu_1 \boldsymbol{\epsilon}_t + \mu_2 \theta_t \mathbf{I} + \boldsymbol{\epsilon} + \nu \theta \mathbf{I} + \frac{\tau(1-\theta)\mathbf{I}}{1 + \alpha(1-\theta)^2} \right] = \frac{s}{1 - \nu \theta} \mathbf{u}_t. \tag{8.28}$$

Εάν κάνουμε γραμμικό αυτήν την εξίσωση για  $\theta = u = 0$  για να εξετάσουμε το σχηματισμό σχεδίων της γίνεται

$$\nabla \cdot \left[ \mu_1 \boldsymbol{\epsilon}_t + \mu_2 \theta_t \mathbf{I} + \boldsymbol{\epsilon} + \nu \theta \mathbf{I} - \frac{\tau(1-\alpha)}{(1+\alpha)^2} \theta \mathbf{I} \right] = s \mathbf{u}_t. \tag{8.29}$$

Χρησιμοποιώντας τη διανυσματική σχέση  $\nabla \cdot \boldsymbol{\epsilon} = \text{grad div } \mathbf{u} - (1/2)\text{curl curl } \mathbf{u}$  λήψη της απόκλισης (8.29) παίρνουμε την ακόλουθη κλιμακωτή εξίσωση για  $\theta$

$$\mu \nabla^2 \theta_t + \left[ 1 + \nu - \frac{\tau(1-\alpha)}{(1+\alpha)^2} \right] \nabla^2 \theta - s \theta_t = 0, \tag{8.30}$$

Τώρα ψάξτε τις λύσεις στη μορφή  $\theta \propto e^{\sigma t + ik \cdot x}$ , (8.31)

$$\theta \propto e^{\sigma t + ik \cdot x}, \tag{8.31}$$

η οποία με αντικατάσταση στη (8.30) δίνει τη σχέση διασποράς

$$\sigma(k^2) = \frac{\left[ \frac{\tau(1-\alpha)}{(1+\alpha)^2} - 1 - \nu \right] k^2}{\mu k^2 + s}. \quad (8.32)$$

Έτσι, όλες οι διαταραχές κυματαριθμών είναι ασταθείς εάν

$$\tau > (1 + \nu) \frac{(1 + \alpha)^2}{1 - \alpha} \approx 1 + \nu \quad \text{for } \alpha \ll 1, \quad (8.33)$$

όποιο είναι το αποτέλεσμα λάβαμε πριν στην περίπτωση όταν  $D = 0$ .

Οι αρχικοί όροι παίζουν έναν κύριο ρόλο στο συγκεκριμένο δίκτυο που διαμορφώνεται. Πόσο σημαντικό είναι εξαρτάται εν μέρει από τη μορφή της σχέσης διασποράς, όντας σημαντικότεροι εάν υπάρχει μια άπειρη σειρά των ασταθών κυματαριθμών όπως στο βασικό πρότυπο που συζητήσαμε μόλις. Αν και η ακριβής μορφή του σχεδίου εξαρτάται από την αρχική διαταραχή τα ποιοτικά χαρακτηριστικά γνωρίσματά του παραμένουν τα ίδια. Είναι η ποιοτική φύση και ο ρυθμός ανάπτυξης του σχεδίου που εξαρτάται πρώτιστα από τις πρότυπες παραμέτρους.

Η διαμόρφωση που έχουμε συζητήσει εδώ είναι μια πολύ πρακτική βιολογική εφαρμογή της μηχανικής θεωρίας Murray-Oster του σχηματισμού σχεδίων, και σημαντική για οποίες υπάρχει μια άμεσα σχετική πειραματική μελέτη. Είναι η πρώτη μαθηματική περιγραφή των αλληλεπιδράσεων κύτταρων-μητρών για το σχηματισμό των αγγειακών δικτύων στα οποία όλοι οι συνθετικοί μεταβλητές είναι σε γενικές γραμμές μετρήσιμοι. Το γεγονός ότι ήμαστε σε θέση να υπολογίσουμε τις σημαντικότερες παραμέτρους και με αυτόν τον τρόπο να λάβουμε και να διαμορφώσαμε δίκτυα που τόσο πολύ μοιάζουν με τα πειραματικά δίκτυα τεχνητά δείχνει ότι ίσως έχουμε απομονώσει πράγματι τα βασικά συστατικά σε αυτήν την διαδικασία διαμόρφωσης. Υπάρχουν ακόμα πολλά ανοικτά προβλήματα που συνδέονται με αυτό το πρότυπο για το σχηματισμό κύτταρων-μητρών δικτύων, σχετικές πειραματικές

μελέτες και το πιο σημαντικό, ο σε ζώντα οργανισμό σχηματισμός δικτύου. Όλη η ανάλυση εδώ ήταν σε γραμμική βάση. Αν και η μη γραμμική ανάλυση είναι βασισμένη σε μια ασυμπτωτική ανάλυση πολυ-κλίμακας, όπως χρησιμοποιείτε από τους Zhu και Murray (1995), μπορεί να εφαρμοστεί στο σχηματισμό σχεδίων κοντά στη διακλάδωση και στην ετερογένεια, περιορίζεται ακριβώς σε αυτή, στο σχηματισμό σχεδίων κοντά στη διακλάδωση. Αυτό το συγκεκριμένο πρότυπο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τις καταστάσεις διακλάδωσης με μόνο μερικές από τις παραμέτρους. Τελικά, δεδομένου ότι έχουμε περιγράψει τα προηγούμενα, το τελικό σχέδιο είναι ένα στο οποίο τα κύτταρα και η μήτρα προσκολλώνται στις μικρές περιοχές στο όριο των περιοχών. Εντούτοις, μια μη γραμμική θεωρία θα έδινε μια ένδειξη της οποίας τα διάφορα δισδιάστατα σχέδια είναι σταθερά ή μάλλον τα σχεδόν-σταθερά-εξάγωνα που κάποιος θα υπέθετε. Η βασική μέθοδος αναπτύχθηκε από τον Ermentrout (1991) για τους μηχανισμούς διάχυσης αντίδρασης. Ουσιαστικά οι τεχνικές που παρουσιάζονται από τους Zhu και Murray (1995) για διάφορους διαφορετικούς μηχανισμούς σχηματισμού σχεδίων υποθέτουν ένα μικρό ποσοστό αύξησης της διαταγής  $e^2$  όπου 0 η διαταραχή εισάγεται έπειτα στις εξαρτώμενες μεταβλητές για την σταθερή ομοιόμορφη κατάσταση. Με την εξέταση της σταθερότητας του εύρους οι λειτουργίες που εμφανίζονται στην υποτιθέμενη λύση, για το σχέδιο που θα διαμορφωθεί μακροπρόθεσμα καθορίζονται. Είναι η ίδια τεχνική που χρησιμοποιείται από τον Tyson (1996) στη μελέτη των βακτηριακών σχεδίων και που συζητήσαμε λεπτομερέστερα στο κεφάλαιο 5. Υπάρχουν, εντούτοις, μερικά προβλήματα με το να εφαρμοστούν αυτές οι τεχνικές άμεσα στο πρότυπο εδώ, όπως έχουμε αναφέρει, και έτσι τροποποιήσεις μέσα στην τεχνική να πρέπει να αναπτυχθούν. Η ανάλυση μπορεί ακόμα να είναι δυνατή, αλλά δεν είναι πιθανώς πολύ εύκολη. Μια σημαντική τροποποίηση θα ήταν να χρησιμοποιηθεί μια ρεαλιστικότερη περιγραφή της μήτρας όπως αυτή που αναπτύσσεται από τον Cook (1995) και που συζητείται με κάποιες λεπτομέρειες στο κεφάλαιο 10 σχετικά με την πλήρους βάθους θεραπεία πληγών. Το πρότυπο θα είναι απαραίτητως αρκετά πιο σύνθετο αλλά πιο βιολογικά ρεαλιστικό για τις σε ζώντα οργανισμούς μελέτες. Μια τέτοια διατύπωση, μεταξύ άλλων, θα έφερνε πλαστικότητα στον ιστό και θα το καθιστούσε πιθανό να έχει τεντώσει τις διαμορφώσεις σε μικρές καταστάσεις πίεσης δεδομένου ότι θα παρουσιαστεί σε εκείνη



την συζήτηση. Σαφώς μια σημαντική επέκταση της διαμόρφωσης θα ήταν στις σε ζώντα οργανισμό μελέτες και επίσης στην αγγειογένεση ο έλεγχος της αύξησης όγκων που αναφέρεται σχετικά στην παράγραφο 8.1. Τέτοιες εφαρμογές θα απαιτήσουν διάφορα νέα χαρακτηριστικά γνωρίσματα. Ακόμη και σε σχέση με τις περαιτέρω τεχνητές μελέτες η θεωρία μπορεί να επεκταθεί για να αποτελέσει την επίδραση των κύτταρο-εκκριμένων μορίων στις υλικές ιδιότητες μητρώων, τον πολλαπλασιασμό κυττάρων και την έκκριση κυττάρων, παρέχοντας κατά συνέπεια ένα αναλυτικό εργαλείο για την αξιολόγηση σχετικής σπουδαιότητας αυτών των παραγόντων κατά τη διάρκεια της αγγείο-κουλογένεσης και της αγγειογένεσης. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να μελετήσει την επίδραση στο σχέδιο εάν υπάρχει χωρική μεταβλητότητα στις παραμέτρους: τα αποτελέσματα με την κεκλιμένη ράμπα στην πυκνότητα μητρώων είναι ένα τέτοιο παράδειγμα. Πιστεύουμε ότι η επιτυχία του τρέχοντος προτύπου στις πειραματικές παρατηρήσεις μίμησης δίνει κάποιο λόγο για την αισιοδοξία ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για να προβλέψει την έκβαση άλλων πειραμάτων και, βέλτιστα, τις συνέπειες πειραματικά να ενοχλήσει το μηχανισμό που λαμβάνει σε ζώντα οργανισμό. Πρέπει ίσως να επαναλάβουμε ότι το πρότυπο είναι εδώ ένα πρότυπο της αγγειοποίησης και όχι η αγγειογενετική διαδικασία του σχηματισμού αγγείων. Παρά τις πολλές συμφωνίες μεταξύ των πειραματικών παρατηρήσεων και τις λύσεις των πρότυπων εξισώσεων, το πρότυπο δεν είναι βεβαίως μια πλήρης περιγραφή του φαινομένου. Μια από τις κρισιμότερες υποθέσεις είναι αυτή των μικρών πιέσεων και η απώλεια της πλαστικότητας των μητρώων. Εντούτοις, αυτό το βασικό πρότυπο συλλαμβάνει τις σημαντικές πτυχές της αλληλεπίδρασης κύτταρου-μητρώων και πολλές από τις λεπτομερείς προβλέψεις της στο σχηματισμό των ανώμαλων δικτύων έχουν επιβεβαιωθεί πειραματικά, όπως εκείνοι που συνδέονται με μια κεκλιμένη ράμπα του μεταβλητού πάχους μητρώων.

## 6. Ανάπτυξη μοντέλου σε γλώσσα προγραμματισμού C

Χρησιμοποιούμε το μοντέλο για

$u(1,0)=a_1, u(2,0)=a_2$  κλπ.

και

$(\sum_i) u(i,N) < e^{-cN} [(\sum_i)(u(i,0)=a_i)] + C$

Όπου C μια σταθερά που χρησιμοποιούμε εμείς

```
#include <stdio.h>
```

```
#include <stdlib.h>
```

```
#include <math.h>
```

```
int main(int argc, char *argv[])
{
```

```
    double q;
```

```
    int l,z,s,k,t;
```

```
    char mystring[10];
```

```
    printf("Enter number of N:");
```

```
    scanf("%d",&l);
```

```
    printf("\nEnter number of k:");
```

```
    scanf("%d",&k);
```

```
    printf("\nEnter number of t:");
```

```
    scanf("%d",&t);
```

```
    printf("\nEnter number of sigma:");
```

```
    scanf("%d",&s);
```

```
    FILE *fs = fopen("outputfile.txt", "w");
```

```
    if (!fs) { printf("Can't write file"); exit(0); }
```

```
    q=1.0*k*t/pow(s,2.0);
```

```
    double temp[l][l];
```

```
    int i,j;
```

```
    for ( j=0;j<l;j++)
```

```
    for ( i=0;i<l;i++)
```

```
    temp[j][i]=0;
```

```
    for ( j=1;j<l;j++) {
```

```
        printf("\nEnter number for a%d:",j);
```

```
scanf("%d",&z);
temp[j][0]=z;
}

printf("Calculating...\n\n");

for ( j=1;j<l-1;j++)
for ( i=0;i<l-1;i++)
{ temp[j][i+1]=(1-
2*q)*temp[j][i]+q*(temp[j+1][i]+temp[j-1][i]);}

for ( j=0;j<l;j++)
{for ( i=0;i<l;i++)
{printf(" u(%d,"j);printf("%d",i);printf("=%f",
temp[j][i]);
sprintf(mystring, "%f", temp[j][i]);
fwrite(mystring,1, sizeof(mystring), fs);
}
printf("\n\n");}
fclose(fs);
system("PAUSE");
return 0;
}
```

## 7 .Εισαγωγή παραμέτρων-Αποτελέσματα

Με τον κώδικα που αναπτύχθηκε τρέχουμε ένα project σε μορφή .exe και εισάγουμε σταδιακά τις παραμέτρους που ζητούνται

1. Το πλήθος των δειγμάτων N (όπου N ακέραιος)
2. Την παραμετρο κ από τον τυπο  $\omega = \kappa * \sigma / \tau^2$  (όπου κ ακεραιος)
- 3.Την παραμετρο σ από τον τυπο  $\omega = \kappa * \sigma / \tau^2$  (όπου σ ακεραιος)
4. Την παραμετρο τ από τον τυπο  $\omega = \kappa * \sigma / \tau^2$  (όπου τ ακεραιος)

Επειτα ζητάει να εισάγετε τιμες για το  $a_i$  όπου  $i=1$  μέχρι N-1(όπου  $a_i$  ακέραιος)

Μετά το τελευταίο enter θα εμφανιστεί στην οθόνη ο πίνακας των αποτελεσμάτων στην μορφή  $u(j,i)$  όπως

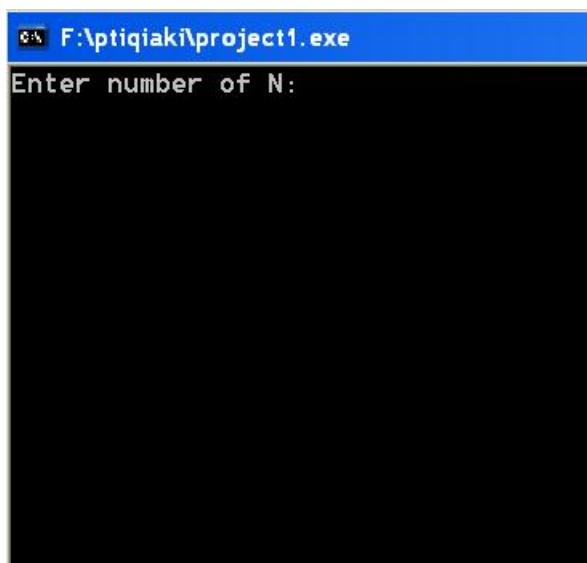
έλεγε στη θεωρία. Η πρώτη γραμμή του πίνακα θα είναι πάντα 0 αφού από θεωρία ισχύει  $u(0,0)=u(0,1)=\dots=u(0,N-1)$

Η πρώτη στήλη του πίνακα θα έχει τις τιμες που δώσατε όταν εισήγατε τα  $a_i$ , δηλαδή στο  $u(1,0)=a_1$ ,  $u(2,0)=a_2$  κ.ο.κ.

Τα υπόλοιπα στοιχεία είναι το αποτέλεσμα που δίνει ο τύπος που υπάρχει στη θεωρία.

Επίσης όλα τα αποτελέσματα του πίνακα αποθηκεύονται και σε αρχείο με όνομα outputfile.txt (μόνο οι αριθμοί). Το αρχείο δημιουργείται

αυτόματα κάθε φορά που τρέχεις το εκτελέσιμο αρχείο και θα το βρίσκετε πάντα στον ίδιο φακελο που έχετε αποθηκεύσει το εκτελέσιμο.



```
0% F:\ptiqiakil\project1.exe
Enter number of N:2
Enter number of k:2
Enter number of t:2
Enter number of sigma:2
Enter number for a1:
```

Εισάγουμε τυχαίες παραμέτρους πχ.2

Με a1:3

Παίρνουμε τα παρακάτω αποτελέσματα

```
0% F:\ptiqiakil\project1.exe
Enter number of N:2
Enter number of k:2
Enter number of t:2
Enter number of sigma:2
Enter number for a1:3
Calculating...

u(0,0)=0.000000 u(0,1)=0.000000
u(1,0)=3.000000 u(1,1)=0.000000
Πιέστε ένα πλήκτρο για συνέχεια. . .
```

## **Βιβλιογραφία**

<http://www.disabled.gr/forum/showthread.php?15006-cancer>

Murray J.D. - Mathematical Biology. II Spatial Models and Biomedical Applications. 3rd Ed. (Springer 2003)

Vascular Morphogenesis: in vivo, in vitro, in sapio  
Vladimir Mironov, Charles Little, Helen Sage  
(Springer, 29 Σεπ 1998)

Electromechanical devices: theory, applications, and troubleshooting  
Richard A. Honeycutt  
(Prentice-Hall, 1986 )