



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية
كلية علوم الحاسوب والرياضيات
قسم رياضيات الطبيعة

النظرية الميكانيكية لتشكيل شبكة

الأوعية الدموية

نخت مقدم الى كلية علوم الحاسوب و الرياضيات / قسم الرياضيات الطبيعة كجزء من

متطلبات لنيل شهادة البكالوريوس

أعد الطالب

محمد عيسى كاظم

اشرف: أ.م.د. ضياء غازي صالح

2018م

1439هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(وَقُلْ اَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ)

(سورة التوبة: (١٠٥))

الشكر والتقدير

احياناً يعجز اللسان عن وصف الشكر والتقدير ويعجز القلم كتابة
الحروف ولكن نتمنى في النهاية ان نعطي كل ذي حقه حتى تملو
الايام وتخرج الشمس من السحاب وتبهر الكون ، ويسرني ان اتقدم
بخالص الشكر واوف الامثان على ما وجدت وما اويت وما كان لي
من نصح وتوجيه وارشاد لمن يستحق الشكر بمعنى عبارة الشكر
والتقدير الى اسناذي الفاضل ا. د. مرصيا غازي .

كما اتقدم بالشكر الى اهلي وزملائي والى كل من ساندني في
الدراسة لهم مني جزيل الشكر آكش مما تحويه الاسطر وتقدمه

الكلمات.

الاهداء

بدانا بأكثر من يد وقاسينا أكثر من هم وعانينا الكثير من الصعوبات وها نحن
اليوم والحمد لله نظوي سهر الليالي وتعب الأيام وخلصنا مشوارنا بين دفعتي هذا
العمل المتواضع . إلى منارة العلم والامام المصطفى إلى الأمي الذي علم المعلمين إلى
سيد الخلق إلى رسولنا الكريم سيدنا محمد صلى الله عليه واله وسلم .
إلى النبيوع الذي لا يمل العطاء إلى من حاكت سعادتي خيوط منسوجة من قلبها إلى
والدتي العزيزة .

إلى من سعى وشقى لأنعم بالراحة والهناء الذي لم يدخل بشيء من أجل دفعي في
طريق النجاح الذي علمني أن أرتقي سلم الحياة بحكمة وصبر إلى والدي العزيز .
إلى من حبهم تجري في عروقي ويلهج بذكرهم فؤادي إلى أخواتي وأخواني .
إلى من علمونا حروفا من ذهب وكلمات من دسر وعبارات من أسمي وأجلى
عبارات في العلم إلى من صاغوا لنا علمهم حروفا ومن فكروهم منارة تنير لنا
سيرة العلم والنجاح إلى أساتذتنا الكرام .

المحتويات

| | |
|------|--|
| ص ١ | الخلاصة |
| ص ٢ | المقدمة |
| ص ٤ | الفصل الاول : (الخلفية البيولوجية والدافع) |
| ص ٧ | الفصل الثاني : (خلية – خارج الخلية مصفوفة التفاعل لتوليد الاوعية الدموية.) |
| ص ١٠ | (١-٢) النموذج التجريبي في المختبر لتشكيل شبكة الاوعية الدموية. |
| ص ١٢ | (٢-٢) الالية الميكانيكية النموذجية لتشكيل الاوعية الدموية. |
| ص ١٤ | (٣-٢) قوة معادلة التوازن. |
| ص ١٦ | (٤-٢) سمك المصفوفة. |
| ص ١٦ | (٥-٢) شروط الحدود للمعادلات النموذجية. |
| ص ١٨ | الفصل الثالث : (القيم الثابتة) |
| ص ٢١ | (١-٣) كيفية عمل الية تشكيل النموذج. |
| ص ٢٢ | الفصل الرابع : (تحليل المعادلات النموذجية) |
| ص ٢٤ | (١-٤) تشكيل النمط وثوابت المجالات. |
| ص ٢٨ | (٢-٤) تأثير اختلاف الثابت على تشكيل النمط |
| ص ٣٠ | الفصل الخامس : (انماط الشبكة : المحاكاة العددية والاستنتاجات) |
| ص ٣٣ | (١-٥) سمك المصفوفة يؤثر على حجم النمط. |
| ص ٣٣ | (٢-٥) تأثير اختلاف الثابت. |
| ص ٣٧ | المصادر و المراجع |

الخلاصة:

تكوين او تشكيل الاوعية الدموية بشكل عام له اهمية اساسية في الثام الجروح ، والحفاظ على نمو الورم ، حيث تلعب الاوعية الدموية دورا مفصليا في تطور وانتشار معظم الامراض منها السرطان ، حيث ان مرض السرطان لا يمكن ان ينشئ وينتشر مالم يولد اوعية دموية خاصة به ليلبي حاجات الخلايا السرطانية من المواد الغذائية لتقوم بالعمليات الحيوية .

وباستخدام النظرية الميكانيكية ، قدمنا نموذجا اظهر ان التفاعل الميكانيكي والكيميائي البسيط كان قادرا على التنبؤ بالميزات الاساسية للأئينز الرئيسيين (تكوين الاوعية والنكون الوعائي) لتكوين الاوعية الدموية .

المقدمة

الحمد لله رب العالمين ، والصلاة والسلام على خاتم الانبياء ومعلم الامم الاول ومرحمة الله
للعالمين سيدنا محمد وعلى اله وصحبه اجمعين اما بعد ...

الاعوية الدموية: هي شبكة من الاغصان القوية ينتقل عبرها الدم الى احاء الجسم
باسنمرار، والاعوية الدموية هي جزء من الجهاز الدوري الذي يهيمر بنقل الدم خلال
الجسم . هناك ثلاث انواع من الاعوية الدموية: الشرايين والتي تنقل الدم من القلب الى
اجزاء الجسم ، والشعيرات الدموية التي تتيح تبادل الماء والمواد الكيميائية بين الدم
والانسجة، والافردة التي تنقل الدم من الشعيرات الدموية وتعيدة للقلب . وكلمة وعائي
(vascular بالإنجليزية) نسبة الى الاعوية الدموية مشتقة من المقطع اللاتيني VAS والتي
تعني وعاء .

أما عن تكوين الاعوية الدموية في الجسم الحي، هي تشكيل الاعوية الدموية عن طريق
الخلايا البطانية في حين ان الاعوية الدموية تشير الى تطويع الهياكل الوعائية التي تثبت من
الاعوية الموجودة . قدمنا نموذجاً رياضياً للشعاعات بين الخلايا البطانية - ECM خلال

مراحل من تكوين الاوعية الدموية. كما ان حركة الخلايا من الناحية الكيميائية اس مهم
في تكوين الاوعية الدموية وكذلك تفاعلات الخلايا الميكانيكية ECM تلعب دورا
مهما في ذلك. تناولنا في الفصل الاول الخلفية البيولوجية والدافع من استخدام النظرية
الميكانيكية في تشكيل شبكة الاوعية الدموية. اما في الفصل الثاني تناولنا خلية -
مصفوفة التفاعل خارج الخلية لتوليد الاوعية الدموية وبينا فيه النموذج التجريبي في المختبر
لشكيل شبكة الاوعية الدموية، والالية الميكانيكية، وقوة معادلة النوازن، وسمك
المصفوفة، وشروط الحدود للمعادلات النموذجية. اما في الفصل الثالث فقد بينا القيم الثابتة
وكيفية عما الية تشكيل النموذج. وفي الفصل الرابع تناولنا تحليل المعادلات النموذجية وبينا
فيه تشكيل النمط وثوابت المجالات، وتأثير اختلاف الثابت على تشكيل النمط. وتناولنا في
الفصل الخامس انماط الشبكة وبينا من خلالها سمك المصفوفة وتأثير اختلاف الثابت.

ومن الله التوفيق

الفصل الاول

"الخلفية البيولوجية والدافع"

تكوين الاوعية الدموية، في الجسم الحي، هو تشكيل (الرئيسية) الأوعية الدموية عن طريق الخلايا (البطانية) في حين ان الأوعية الدموية تشير الى تطوير الهياكل الوعائية التي تنبت من الاوعية الموجودة. تم استخدام كلمة تكوين الاوعية الدموية لأول مرة في عام 1935 لوصف تشكيل الأوعية الدموية الجديدة في المشيمة. والدافع للنمذجة هو محاولة تحديد العناصر الرئيسية في الالية الكامنة في انشاء مثل هذه الهياكل المنقوشة. الدراسات في الجسم الحي هي عرضه لمجموعه متنوعه من الكثير من المشاكل الحساسة للعمل التجريبي في هذا المجال. وقد تم في المختبر (البيولوجي) نظم النموذج التي تتجنب الكثير من الصعوبات التجريبية في نظم الجسم الحي. نماذج تطوير الاوعية الدموية في المختبر (البيولوجي) توفر وسيلة التحكم لدراسة تكوين الأوعية الدموية (Folkman and Haudenschild 1980) [14].

الافتراض المعقول هو انه إذا كانت الدراسات في المختبر تكرر نوع من الانماط لوحظ في الجسم الحي، ثم توفر هذه النماذج معلومات عن الية تشكيل النمط الذي يعمل في الجسم الحي. تكوين الأوعية الدموية، وتشكيل الاوعية بشكل عام، له اهميه اساسيه في التئام الجروح، الحفاظ على نمو الورم.

تكوين الأوعية هي ضرورية لنمو اورام سرطان الصلب. [11](Folkman 1972)، في ما هو الان تعتبر واحدة من اهم الاوراق في حقل سرطان الورم الصلب، افترض انه اذا كان من الممكن ان تمنع تكوين الاوعية الدموية قد يتوقف نمو الورم او على الاقل تحتوي نموها لكتلة سبات حوالي من 2 الى 3 ملي متر في القطر، انظر ايضا [12](Folkman 1976) المادة العامة على اورام الاوعية الدموية. وتكهن بأن مثل هذا التولد المضاد للأوعية يمكن ان يكون اساسا لشكل جديد من علاج السرطان. وقدم بعض الأدلة المقنعة على ان الورم ينتج مادة كيميائية، عامل اورام الأوعية الدموية، مما يؤدي الى اتساع الاوعية الدموية. كان عمله تقريبا قد تجاهل (حتى سخر) حتى اواخر 1990s عند عوامل مكافحه تكوين الاوعية الدموية، مثل الاندوستين endostain، وهو مثبط الذاتية من تكوين الأوعية الدموية ونمو الورم، والانجوستين angiostain كان موجود [32](oRellilly etal 1997). حتى الثاليدومايد (Thalidomide) موجود وقد اظهر لمنع تكوين الاوعية الدموية Folkman Damato etal (1994)[8]. [11](1972) خلص مع مجموعته من المسائل الطبية ذات صلة للغاية التي تشير الى مجموعته متنوعه من تحديات النمذجة لا تزال ذات صلة او بالأحرى اكثر اهمية في ضوء من النتائج الاخيرة. وصف [15](Folkman and klagsburn 1987) بعض العوامل الوعائية التي وجدت في الاورام. جانب مهم بشكل خاص، من نقطة عرض علاج السرطان، هو ان علاج المضاد للأوعية لا يحفز مقاومة المخدرات المكتسبة في تجربة سرطانية [4](Boehm 1997)

Folkman (1995)[13] (et al) على عكس العلاج الكيميائي الذي يسبب مقاومة المخدرات. استعرض مادة تناقش بعض تطبيقات البحوث السريرية على الاوعية الدموية. المادة العامة من قبل [22](1997) kerbel تعطي نظرة عامه على احدث التطورات في حين [35](1997)(a) sage يناقش العديد من منظمين البروتين من الاوعية الدموية على وجه الخصوص، وفي [36](1997)(b) sage يصف النتائج على دور البروتين SPARC الذي يثبط تكوين الورم من الخلايا السرطانية الميلانوما . حقل مضاد الاوعية الدموية ينمو بسرعه الان مع عدد متزايد من المناطق التي تكون فيها النمذجة ذات قيمة كبيرة. بعد قراءة اعمال Folkman المبكرة في اوائل التسعينات بدأ البحث في المحاولة لنمذجة العمليات البيولوجية التي ينطوي عليها نمط الشبكة الملاحظ في تكوين الوعاء الدموي. على الرغم من دوافع افكار Folkman من 1970 هذا التطبيق متعلق مباشرةً بالتجارب التي قام بها sage و vernon وزملاؤه في العمل [43](1995) (vernion et al). واستخدمت هذه التجارب ايضا للمقارنة بين النظرية والتجربة وكانت اساسيه لمعظم تقديرات المعلمة التي تكون ضرورية في اي تطبيق عملي لنموذج مشكله بيولوجية محده.

الفصل الثاني

الخلية - خارج الخلية مصفوفة

التفاعل لتوليد الاوعية الدموية .

وقد أظهرت دراسة نظم الأوعية الدموية في المختبر الدور الميكانيكي التي تلعبها المصفوفة خارج الخلية (ECM) في تكوين الأوعية الدموية. وهو يوفر، من بين أمور أخرى. السقالة اللازمة لتجهيز الخلية، ونشر الخلايا، وهي عملية مهمة في السيطرة على دورة الخلية [5](Bray 1992)، والتشكل (على سبيل المثال، (Vernon) [42](1992) الخلايا لا يمكنها فقط إنتاج وتحليل ال (ECM) لها ولكن أيضا تغيير هيكلها من خلال تطبيق القوى الميكانيكية من خلال إنتاج المصفوفة وتدهور الخلايا يمكن أن تؤثر على الخواص الميكانيكية لـ(ECM). ومن خلال القوى الميكانيكية يمكن أن تنظم المكونات الليفية داخل خطوط المصفوفة التي تستخدم الخلايا كمسارات مهاجرة وإشارات للحركة. مثل هذا السيناريو الميكانيكي الذي يمكن أن تدار فيه تفاعلات الخلية- اسم لتشكيل أنماط مكانية معقدة في التنمية يجعلها مرشحا جيدا لتطبيق نظرية الميكانيكية (Murray oster). ان القدرة على التفاعل مصفوفة الخلية لتحقيق محاذاة المصفوفة وبالتالي التأثير على حركة الخلية شائعة جدا في التنمية. بعض المناقشات الواردة في [29](Manoussak 1996) وهناك مقالات رتيبة تم تحريرها من قبل [27] Littel etal (1998) على تشكيل الاوعية الدموية (بشكل مناسب مع مقدمة من فولكمان).

القوى الميكانيكية والسوائل تلعب أدوارا هامة في التنمية الشاملة للأوعية الدموية. في وقت مبكر من 1893 اقترح (Thoma) أهمية (السوائل) العوامل الميكانيكية في نمو الأوعية الدموية أثناء التنمية. في استعراض القوى الميكانيكية على الأوعية الدموية، [20] (Hudlicka and Brown) (1993) وصف (Thoma) ملاحظات حول كيفية تنبت الأوعية الدموية في الجنين المتنامية قد تحدث نتيجة لمزيج من سرعة الدم والضغط. ومنذ ذلك الحين أبرزت العديد من الدراسات الدور الذي تلعبه القوى الميكانيكية في تطوير الأوعية الدموية. أنها قد تشارك أيضا في المتفرعة في وقت مبكر في الرئة النامية [28](Lubkin and Murray 1995). وقد تم تنظيم دراسة كيفية تأثير القوى الميكانيكية على تطوير الأوعية الدموية بشكل رئيسي على طول خطين رئيسيين. وتركز واحدة على وصف إعادة عرض الأوعية المجهرية حيث تم استخدام مصطلح "إعادة عرض الأوعية" لوصف التغيرات في هيكل جدار الوعاء وكذلك التغيرات في شجرة الأوعية الدموية الناتجة عن توليد الشعرية والانحدار. على سبيل المثال، يمكن للتغيرات في ضغط الدم أن تتغير في سماكة مختلف الهياكل الوعائية والضغط المرتفع في الشرايين الرئوية أثناء ارتفاع ضغط الدم ينتج في سماكة، على سبيل المثال، البطانية (البطانة الأعمق لغشاء الجهاز) والخارجي طبقة الأنسجة من الأوعية الدموية [17](Fung and Liu 1991). التغيرات في الإجهاد جدار الوعاء الدموي يمكن أن تكون مهمة في إعادة عرض الضفيرة الوعائية (price and skalan 1994)[34] وقد اقترح الإجهاد القص الأوعية الدموية أو أنماط تدفق الدم

باعتبارها واحدة من أسباب إعادة عرض شبكة الأوعية الدموية عن طريق النمو في حجم السطح عن طريق إقحام المواد موجودة بالفعل وركز النهج الثاني على توضيح الآلية التي من خلالها القوى الميكانيكية المطبقة على خلايا الأوعية الدموية تغيير التعبير الجيني [1] (Ando and Kamiya 1996) والآثار الجزيئية على مسار الإشارات. وقد تبين أيضا أن إجهاد القص الناتج عن تدفق الدم يغير شكل الخلية ويؤثر على الهيكل الخلوي الذي يمكن أن يؤثر بدوره على دورة الخلية [21] (Ingber et al 1995). سيؤدي إجهاد القص إلى تحفيز تخليق الحمض النووي للخلايا البطانية [2] (Ando et al 1987).

وترد على بعض الأدوار من القوى الميكانيكية في تطوير الأوعية الدموية وإعادة عرض، على سبيل المثال، من قبل [20] (Hudlicka and Brown 1993). على الرغم من أن النهج مختلف تماما، فإن عمل Chaplain وزملائه في الشبكات الشعرية يرتبط بالمواد التي نوقشت في هذا الفصل؛ انظر (Chaplain and Inderson 1999) [6] للمراجعة، تفاصيل العمل السابق والمراجع الأخرى إلى العمل النظري على الأوعية الدموية. هم في المقام الأول المعنية مع الورم الناجم عن الأوعية الدموية. وتشمل نماذجها المستمرة الخلايا التي تستجيب ل Chemo taxis (انجذاب كيميائي) و Haptotaxis (عن طريق اللمس) مع بنية القادمة من Fibronetin (بروتين لاصق للخلايا) التي تفرزها الخلايا. وترتبط نماذجها ارتباطا وثيقا بالعمل التجريبي في هذا المجال المحدد، [38] (Shcor et al 1999) مع إجزاء اهتمام خاص لكيفية ارتباط البيانات التجريبية بالنماذج النظرية، ونحن هنا وصف آلية نموذجية ميكانيكية تستند إلى إطار النمذجة الميكانيكية Murray-Oster من الفصل [31] (Murray et al 1998) الذي يحاول أن يلتقط التفاعلات الرئيسية بين القوى الميكانيكية المتولدة عن الخلايا والمصفوفة خارج الخلية.

وتبين لنا أن نسخة ميكانيكية بحتة من النظرية يمكن أن تكون مسؤولة عن نمط لوحظ وكيف يتم تشكيلها في الواقع في التنمية. هذا النموذج الميكانيكي هو في الواقع على أساس مفاهيم ميكانيكية بسيطة جدا ولا يحدد نوع الخلايا والمصفوفة المعنية ولكن بدلا من ذلك ينظر فقط التفاعلات الميكانيكية الممكنة بين مختلف المكونات. وتلتزم الخلايا أساسا بطبقة المصفوفة، ونتيجة لقوى الجر الخاصة بها فإنها تشوه المصفوفة والخلايا التمسك بها. مجاميع الخلايا ومصفوفة شكل معا. بسبب عدم التجانس في المصفوفة وكثافات الخلية، وخطوط الشد لجر الخلية تشكل بين التكتلات. وخطوط الشد تتوافق مع ألياف مصفوفة الانحياز على طول الخلايا التي تتحرك بنشاط وبالتالي تحديد الطرق السريعة الخلوية بين التكتلات. والورقة الأخيرة التي أعدها [40] (Tranqui and Tracqui 2000) ذات صلة خاصة بالعمل في هذا الفصل، ولكنها موجهة بشكل خاص نحو

الأوعية الدموية. كما أنها تستخدم نموذجاً ميكانيكياً، استناداً إلى التجارب في المختبر، لتوليد الهياكل الشبيهة بالشعرية. وهي تشمل نشر الخواص الخلوية والألياف الناشئة في معادلة حفظ الخلايا وتأثيرات المرونة طويلة المدى. وتمكنوا من الحصول على تقديرات لجميع المعلمات النموذجية المعنية. ما يثير الاهتمام بشكل خاص هو أنها تظهر أن المعلمات الحرجة المستمدة من الناحية التحليلية لنمط التطور تتوافق مع قيم عتبة المتغيرات التجريبية. أنها تحصل، من خلال عدد محاكاة نموذج واحد الأبعاد من نموذجها، والنماذج المكانية في الليفين والكثافة التي يتم مقارنتها مع تلك التي تم الحصول عليها تجريبياً.

٢-١ النموذج التجريبي في المختبر لتشكيل شبكة الاوعية الدموية.

التجارب في المختبر، من قبل Vernon، حكيم وزملاء العمل (Vernon et al 1992,1995)[43][42] تبين أن العديد من الخلايا البطانية (على وجه التحديد البقري الأبهري الخلايا البطانية، BAEC) أكبر الإنسان جلدي الخلايا الليفية والبشرية العضلات الملساء الخلايا عندما تكون مثقفة على تبلور الغشاء القاعدي إعادة تنظيم مصفوفة وشكل الشبكات. وعلاوة على ذلك، خلايا مثقف على مختلف ركائز، على سبيل المثال، اكتب أنا الكولاجين المواد الهلامية، أيضاً شكل شبكات وفرت مصفوفة هو مرن بما فيه الكفاية. دراستهم، وتلك من (2000 tranqui و tracqui)[40] تشير إلى أن الزخرفة آلية تفتقر إلى الخلية مصفوفة خصوصية وأن الآلية الميكانيكية يمكن أن توفر يمكن تفسير محتمل لعامة الشبكة و تشكيل العملية .

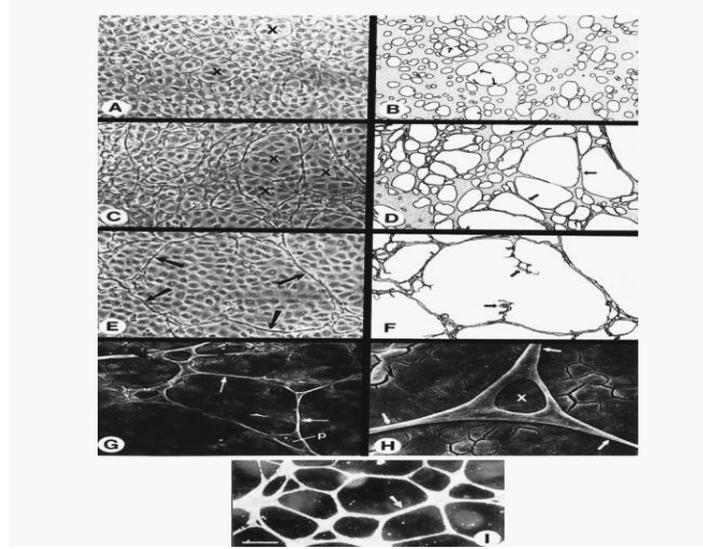
تم طلاء الخلايا على ($60\mu m - 600\mu m$) طبقات سميكة من ماتريجيل. ماتريجيل هو مصفوفة شكلت مع ألياف الكولاجين في شبكة مثل ورقة غنية في التهاب الصفيحة مما يساعد الخلايا تلتزم به. عملية لجميع خطوط الخلايا درس مشابه: الخلايا تلتزم مصفوفة والبدء في سحب على ذلك عن طريق فيوبوديا تشبه الاصبع. نتائج سحب في حركة المصفوفة والخلايا التي التمسك بها، في نهاية المطاف تشكيل مجاميع الخلايا مع كميات كبيرة من المصفوفة المتراكمة تحت المجاميع. ونتيجة لذلك تظهر خطوط الشد لجر الخلية حول العناقيد. إن قوى الجر التي تقوم بها الخلايا الليفية في مطاط السيليكون الرقيق، تولد خطوط شد واضحة جدا [18] (Harris et al 1980). في الوقت المناسب، تظهر مكونات المصفوفة لتشكيل حبال ليفية من مصفوفة الانحياز بين التجمعات المجاورة وعلى طول خطوط الشد. مرة واحدة في شكل خطوط، والخلايا في اتصال معهم تصبح ممدود وثنائي القطب، موازية المنحى للخطوط، وتتحرك بنشاط والهجرة على طول هذه المسارات مصفوفة، وبالتالي تشكيل الحبال الخلوية. في نهاية المطاف، بعد حوالي ٢٤ ساعة من الطلاء. ويرافق هذا التجديد المستمر من قبل التشوهات الموازية في سمك

ماتريجيل (المصفوفة). ويبين الشكل (1.1) التطور النمطي الزماني المكاني الذي تم الحصول عليه تجريبياً لشبكة من الحبال مع الشكل 1.1 (i) صورة أكبر نطاقاً لهذه الشبكة. استطالة والهجرة وقعت فقط على مسارات الألياف ولم تبدأ حتى ظهرت المسارات. أيضاً الخلايا التي لم تكن على اتصال مع مسارات الألياف وضوحاً أبداً ممدود ولكن ظلت ثابتة أو أكثر ثابتة في الموقف. تطور النمط بشكل مستمر مع بعض المسارات الألياف قرصة انغلاق والبعض الآخر استطالة وتناوب مع نتيجة أن بعض المضلعات نمت في حين أن الآخرين انخفضت أو اختفت. بعد ٢٤ ساعة كاملة من النمو تم سحب معظم ماتريجيل (المصفوفة) إلى المجاميع مع ما تبقى من الحبال التي تربط الركاب. الكولاجين (عنصر من مصفوفة الأنسجة) المحتوى يؤثر على تشكيل الشبكات، ويفترض من خلال تغيير صلابة المصفوفة، وبالتالي تأثير الجر التي تمارسها الخلية على المصفوفة. سماكة طبقة المصفوفة تؤثر أيضاً على حجم الشبكات المشكلة: طبقات رقيقة من نتيجة المصفوفة في تشكيل شبكة صغيرة أو معدومة. على منحدر من زيادة سمك المصفوفة، و شبكات الخلية أكبر تشكل على مناطق سمكا من المصفوفة. نعود إلى هذه النتائج التجريبية أدناه عندما نقارن التجربة بنتبؤات النموذج. وتشير هذه النتائج إلى أن التفاعلات الميكانيكية ذات أهمية أساسية لتطوير النمط. نحن نقدر التفاعلات في النموذج الرياضي أدناه. كما سنرى، حلول المعادلات للألية المقترحة تؤكد الدور الحاسم الذي تلعبه القوى الميكانيكية في تشكيل نمط الشبكة. وبالتالي فإن النموذج الرياضي يوفر أداة لتقييم الخواص الميكانيكية لل ((ECM التي تسيطر على عملية الزخرفة وكذلك كيف يمكن للثوابت تعديل حجم المخطط. كما يوفر العديد من السيناريوهات التجريبية لتسليط الضوء على تأثير الثوابت المتغيرة تجريبياً، مثل سمك هلام مصفوفة، وكثافة الخلايا وهلم جرا. لأن سمك الهلام التجريبية التي تكون جزءاً لا يتجزأ من الخلايا رقيقة جداً، وعلى وجه الخصوص بالنسبة إلى المجال المكاني خلية مصفوفة، نموذج ثنائي الأبعاد كافية للمقارنة مع التجارب في المختبر.

٢-٢ الألية الميكانيكية النموذجية لتشكيل شبكة الأوعية الدموية.

ويحدد النموذج الرياضي ثنائي الأبعاد السيناريو الميكانيكي التجريبي الأساسي الوارد وصفه أعلاه. ونحن نشير إلى متوسط كثافة الخلايا المحلية بواسطة $n \text{ (cells mm}^{-2}\text{)}$. لا تشمل تكاثر الخلايا؛ على بناء ماتريجيل (المصفوفات) تظهر أول المجاميع وخطوط الشد بعد ٤ ساعات والشبكات كاملة في غضون حوالي ٢٤ ساعة. ومع ذلك، فإن الوقت بين اثنين من الانهيارات الخلية اللاحقة، حوالي ١٧ ساعة للخلايا البطانية لذلك نفترض أنه لا توجد تغييرات كبيرة في السكان الخلية تحدث والتي يمكن أن تؤثر على عملية تشكيل نمط. فمن السهل أن تشمل

انتشار الخلية والمصفوفة وهذه الدراسات هي حاليا قيد التحقيق. مع تجربة من الفصول الأخرى على تطبيق الآلية الميكانيكية لتشكيل نمط، وخاصة الفصل على عمق كامل التئام الجروح. يمكننا أن نتوقع الشكل العام النموذج سوف تتخذ. في ما يلي نتبع عمل (Manoussaki 1996) و (Murray 1998). ونحن نعتبر هنا فقط التقريب سلالة صغيرة التي وإن لم يكن حقا الوضع الذي يحصل في التجارب ومع ذلك ينبغي أن تعطي مؤشرا واضحا على ما إذا كانت هذه هي العمليات التي تنطوي على توليد نمط.



الشكل ١-٢ تطور شبكة مستوية عن طريق الخلايا البطانية الأبهريّة للأبقار (BAEC) تنمو على الغشاء القاعدي للمصفوفة الفنية (Matrigel, BMM).

ونحن نفترض أن التغيرات المحلية في كثافة الخلية هي مزيج من حركات اثنين أساسا، والتدفق الحمل الحراري وتشد الخناق الحركة العشوائية (نشر) المشدود. $J_{convection} = nv$ حيث $v = (x, y, t)$ يدل على الحمل الحراري. سرعة المصفوفة عند النقطة (y, x) في الزمن t . هنا، تحت التقريب سلالة صغيرة، $V = u_t$ ، حيث u هو متجه النزوح من المصفوفة. نحن نموذج تدفق بسبب الحركة الخلوية من قبل حركة عشوائية تعتمد على سلالة متباينة المنحى على طول مجالات محاذاة مصفوفة. نحن نأخذ

$$\epsilon = \left(\frac{1}{2} \right) (\nabla u + \nabla u^t)$$

ولذلك فإن التدفق الناجم عن الحركة النشطة يتخذ

$$J_{diffusion} = -\nabla(D_\epsilon n) = -n\nabla D_{(\epsilon)} - D_{(\epsilon)} \nabla n$$

شكل D_ϵ يعتمد على الافتراض المحدد حول كيفية الخلايا أداء حركات عشوائية في مجال الشد. وقد استمد شكله الخاص لكل من السلالات المحدودة والصغيرة في الأصل من قبل (Cook 1995) على افتراض أن التحيز في الحركة يزيد في التوسع في اتجاه واحد و / أو ضغط في الاتجاه العمودي المباشر. نحن نستمد أشكال مختلفة في الفصل على الجلد التئام الجروح. بالنسبة للسلالات الصغيرة D_ϵ تعطى من قبل (1.2) هناك. وتعطى الآن معادلة الحفاظ على كثافة الخلية من قبل

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\nabla \cdot \left(n \frac{\partial u}{\partial t} \right) + \nabla \cdot \nabla \cdot \left(D_{(E)} n \right) \quad (1.1)$$

$$D_{(\epsilon)} = D_0 \begin{pmatrix} 1 + \frac{\epsilon_{11} - \epsilon_{22}}{2} & \frac{\epsilon_{12}}{2} \\ \frac{\epsilon_{21}}{2} & 1 + \frac{\epsilon_{22} - \epsilon_{11}}{2} \end{pmatrix} \quad (1.2)$$

هنا $\epsilon_{11}, \epsilon_{21}, \epsilon_{12}, \epsilon_{22}$ هي مكونات سلالة الثوابت، ϵ ، و D_0 هو معامل الحركة عندما لا توجد سلالة. الفكرة الأساسية وراء اشتقاق هذه المصفوفة الانتشار هو أنه في المشي العشوائي للخلية يميل إلى التحرك في الفضاء الألياف في اتجاه عرضي للألياف يبدأ من. وهو أكثر تعقيدا إلى حد ما من هذا.

٢-٣ قوة معادلة التوازن

نظرا لأننا نعتبر فقط سلالات صغيرة، ويكون نموذج مصفوفة كمادة اللزجة الخطية التي لا تزال خصائص ثابتة خلال المراحل الأولى من عملية الزخرفة. نحن نتابع صياغة السلاسل المستخدمة في أماكن أخرى من هذا الكتاب مع بعض الافتراضات المعقولة الأخرى. وكما ذكر أعلاه، فإن مجال المصفوفة أكبر بكثير من سمك المصفوفة؛ نحن تقرب المصفوفة كمادة ثنائية الأبعاد. تفترض أيضا أن الجر التي تمارسها الخلايا لا تزال محصورة في مستوى موازي للطبق (أو، تقريبا، المصفوفة) السطح. وبعبارة أخرى نحن نعتبر المواد لتكون تحت افتراض الإجهاد في المستوى تقاوم حركة المصفوفة إلى حد كبير من خلال ربط المصفوفة إلى الطبقة، في الأوعية الدموية في الجسم الحي هو، من خلال المقارنة، يتأثر المرفق المحتمل واستمرار المكونات الليفية والخلوية في الأنسجة المجاورة.

*القوى الموجودة في الأنسجة هي:

١. التي تمارس جر الخلية.
٢. المقاومة بسبب اتصال مصفوفة طبق.
٣. القوى للزجة من مادة المصفوفة التي تقاوم التشوه الناجم عن الخلايا. خلال عملية تشكيل نمط الآثار بالقصور الذاتي لا يكاد يذكر بالمقارنة مع القوى الأخرى.

$$F_{\text{matrix}} + F_{\text{cell}} + F_{\text{anchoring}} = 0 \quad (1.3)$$

يتم وصف قوى الخلية واستجابة المصفوفة عن طريق تباعد موتر الإجهاد المقابل داخل وسط المصفوفة مع الخلايا ($F_{\text{cell}} = \nabla \cdot \sigma_{\text{cell}}$) مع σ_{cell} الموتر الإجهاد في المصفوفة بسبب الخلايا $F_{\text{matrix}} = \nabla \cdot \sigma_{\text{matrix}}$ مع σ_{matrix} الموتر الإجهاد للزجة في مادة المصفوفة. فا هو الخارجية (الجسم) قوة رسو مقاومة التشرذ المصفوفة. وتعتمد خلايا الجر العاملة على الخلية على كثافة الخلية المحلية وعوامل أخرى مختلفة ناقشناها في أماكن مختلفة من الكتاب وخاصة في الفصل حول الجرح. ويكفي هذا الفصل أن يتخذ شكلا نوعيا معقولا لأنه اضطر الخلايا ولدت على المصفوفة، وهي،

$$\sigma_{\text{cell}} = \tau \frac{n}{1+an^2} \quad (1.4)$$

حيث تمثل τ (dynes/cell) الضغط الذي تمارسه خلية واحدة على المصفوفة عند كثافات الخلايا المنخفضة، وهو الثابت الذي يحدد تأثير الخلايا المجاورة على قوى الجر. بالنسبة للكثافات التي نشعر بالقلق لدينا الموتر الإجهاد يساوي تقريبا $\tau n l$. وتحدد الثابت النقص في جر الخلية لكثافات الخلايا الكبيرة وتعكس حدا أعلى على قوى الجر الكلية الممكنة؛ كما أنه يمنع القوات الكبيرة بشكل غير واقعي. على الرغم من أننا نستخدم (1.4) فإنه ينبغي التأكيد على أنه مجرد وصف نوعي معقول. وقد ثبت أن الجر الخلوي، كما ذكر من قبل، يصعب قياسه بسبب تعقيد تفاعلات المصفوفة الخلوية وصعوبة فصل الآثار الميكانيكية المختلفة في الأنسجة البيولوجية الحقيقية. الورقة الأساسية التي كتبها [10] Ferrenq al (1997). تقنية تجريبية قوية ونهج عام لقياس القوى التي تولدها الخلايا البطانية على المصفوفة خارج الخلية. وبما أننا نعتبر سلالات صغيرة نأخذ الضغوط للزجة، Q_{matrix} ، الناشئة في المصفوفة ردا على الجر الخلية ليكون شكل فواغ الخطية المستخدمة من قبل في الفصول السابقة see also [16] (fung 1993) حيث يتم إضافة الضغوط للزجة والمرنة خطيا. وبالتالي لدينا:

$$\sigma_{\text{matrix}} + \sigma_{\text{viscous}} + \sigma_{\text{elastic}} = \mu_1 \epsilon_t + \mu_2 \theta_t \mathbf{I} + E'(\epsilon + V' \theta \mathbf{I}) \quad (1.5)$$

حيث الثوابت μ_1, μ_2 (dynes sec⁻¹) هي اللزوجة الأكبر والقص من المصفوفة، $(\theta = \nabla \cdot u)$ هو تمدد المصفوفة على طول مستوى الطبقة

$$E' = E/(1 + \nu) \text{ and } \nu' = \nu/(1 - 2\nu)$$

E : هو معامل يونغ، الذي يحدد صلابة المادة و ν (مم / مم) هو نسبة بواسون الذي يقيس كم قطاع هلام سوف تتعاقد في اتجاه واحد عندما يتم امتداد من قبل وحدة طول في عرضية مباشرة. الآن النظر في مرفق المصفوفة إلى الطبقة. وتشير التجارب إلى أن بعض الألياف المصفوفة تبقى تعلق على الطبقة، في حين يتم سحب بقية عبر الأجزاء السفلى من المصفوفة. تأثير صافي على سطح مصفوفة من ربط الألياف على الطبقة، هو المقاومة، والتي، في تقريب ثنائي الأبعاد من أي شفة في هلام ثلاثي الأبعاد من سمك المحلية، P ، ونحن نموذج كسحب لزج ممثلة

$$F_{\text{anchoring}} = -\frac{s}{p} u_t \quad (1.6)$$

هنا $p(x,y,t)$ (mm) يمثل سمك المصفوفة و s هو مقياس لقوة مقاومة المرفق. نحن نفترض أن طبقات أكثر مصفوفة هناك (p أكبر) بين الخلايا والطبقة أقل التصاق المصفوفة على الطبقة سوف تقاوم إعادة تنظيم المصفوفة فوقه. إذا كان سمك المصفوفة كبيراً غير مستوي في المختبر أو في حالة في الجسم الحي النموذج سيكون ثلاثي الأبعاد وهذه القوة الخارجية ستكون صفراً في معظم الحالات.

٢-٤ سمك المصفوفة

منذ الاجهاد العمودي في $\sigma_{zz} = 0$ هذا الوضع ثنائي الأبعاد، نحصل على علاقة بين مكونات سلاطة في الاتجاهات الثلاثة، $\epsilon_{xx}, \epsilon_{yy}, \epsilon_{zz}$. شكل العين من قانون هوك في ثلاثة أبعاد لدينا.

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

عندما تكون سلسله ϵ_{zz} في اتجاه Z ، في سمكها وهو حساب باستخدام

$$(p(x, y, t) = p_0(x, y)(1 + \epsilon_{zz}) = p_0 \left(1 - \frac{\nu}{1-2\nu} \theta. \right) \quad (1.7)$$

٥-٢ شروط الحدود للمعادلات النموذجية.

وقد أظهرت التجارب أن المصفوفة بالكاد يتحرك على طول حافة الطبق. وهذا ما ندمجه في محاكاة النموذج بافتراض أن التهجير صفر كما هو محدد، لذلك، بالنسبة للمجال المربع (الذي استخدمناه بدلا من التعميم ببساطة لسهولة البرمجة التقليدية والحد من وقت الكمبيوتر) مع

$$u(x,y,z) = 0 \text{ for } (x,y) \text{ on } \partial B \text{ ب تعطي } B$$

$$u(x, y = a, t) = u(x, y = b, t) = u(x = a, y, t) = u(x = b, y, t) = 0 \quad (1.8)$$

بينما $u(x, y, z)$ يدل على استحواذ الإزاحة $X=(x, y)$ في الزمن t . الخلايا بالطبع تبقى داخل الطبق الذي يعطى صفر النزوح في موقف حالة تدفق الجريان للخلايا. والذي هو هنا

$$J_{cell} = nv - \nabla \cdot (D(\epsilon)n) = 0, \text{ x on } \partial B \quad (1.9)$$

حيث، كما ذكر أعلاه، فإن السرعة $v=u_t$ في التقريب الذي نستخدمه هنا و $D(\epsilon)$ تعطى بواسطة (1.2). وتشكل معادلة الحفاظ على الخلايا (1.1) (ومعادلة توازن القوة 1.3) مختلف التعبيرات الواردة في (1.2) (1.7 ، 1.4) في آلية النموذج. ويتعين حل المعادلات مع ظروف الحدود (1.8) و(1.9) مع الظروف الأولية في كثافة الخلايا وتوزيع المصفوفة تمشيا مع الترتيب التجريبي. تكون المعادلات غير مستوية من خلال إدخال متغيرات بلا أبعاد.

$$n^* = \frac{n}{n_0}, \quad p^* = \frac{p}{p_0}, \quad u^* = \frac{u}{L}, \quad t^* = \frac{t}{T}, \quad r^* = \frac{r}{L},$$

$$s^* = \frac{s(1+v)L^2}{ET p_0}, \quad \alpha^* = \alpha n_0^2, \quad \tau^* = \frac{\tau n_0(1+v)}{E}$$

$$v^* = \frac{v}{1-2v}, \quad \epsilon^* = \epsilon, \quad \theta^* = \theta, \quad D^* = \frac{DT}{L^2}$$

$$D_0^* = \frac{D_0 T}{L^2}, \quad \mu_0^* = \frac{\mu_i(1+v)}{ET}, \quad i = 1, 2, \quad (1.10)$$

حيث L و T هي عبارة عن طول زمني نموذجي (L)، على سبيل المثال، يمكن أن يكون بعدا من الطبق، n_0 هو البذر الكثافة الأولية للخلايا و p_0 هو سمك الأولي للطبقة مصفوفة موحدة. مع هذه يصبح نموذج النظام

$$\frac{\partial \mathbf{n}}{\partial t} + \nabla \cdot (n \mathbf{u}_t) = \nabla \cdot \nabla \cdot (D_{(\epsilon)} \mathbf{n}),$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_1 \epsilon_t + \mu_2 \theta_t \mathbf{I} + v \theta \mathbf{I} + \frac{\tau n \mathbf{I}}{1 + \alpha n^2} \right] = \frac{s}{p} u_t,$$

$$p(x, y, t) = 1 - v \theta, \quad (1.11)$$

حيث من أجل الراحة قمنا بإلغاء علامة النجمة فوق. شروط الحدود المذكورة أعلاه في شكل غير

متطابقة هي نفسها مع أبعاد الآن تحجيمها إلى L

الفصل الثالث

القيم الثابتة

الثوابت المختلفة التي تصف سلوك الخلية وخصائص المصفوفة تعتمد في درجة متفاوتة على الإجهاد والسلالة (وبالتالي التوجه الألياف) من المصفوفة. هذا هو خاصية من المواد الحيوية مما يجعل تقدير الثابت بشكل خاص صعبة. سنرى في الفصل حول العمق الكامل التنام الجروح مدى تعقيد هذه العوائق يمكن أن يكون. ومع ذلك، على افتراض أن التباين لا يؤثر بشكل كبير على قيم الثابت، ونحن قادرون على استخلاص بعض التقديرات من الأدبيات لمعظم الثوابت وصف سلوك الخلية وخصائص المصفوفة مثل صلابة المصفوفة (معامل يونغ)، ونسبة poisson ومعامل الحركة العشوائية الخلوية. وترد في الجدول ٨-١. ويمكن تحقيق بعض خصائص خصائص المواد باستخدام تجارب الزحف والاسترخاء المناسبة للمصفوفة [16](1993) Fung (خصائص علم الجريان من المواد الهلامية الكولاجين [3](1995) Barocas et al ، والمواد الهلامية المستمدة من الأنسجة مثل الجسم الزجاجي [25][26] (a,b) (Lee et al 1993,1994) وقد وصفت من خلال تطبيق تقنيات سلالة بطئ وصفها في هذه الأوراق. نحن نستخدم هذه النتائج حيث تشير إلى أنسجة بنية مماثلة تقريبا للمصفوفات المستخدمة في تجارب [42] et al (1992) Vernon؛ لا توجد دراسات عن الخواص الميكانيكية لمصفوفة ماتر يجيل على سبيل المثال. يتم تمثيل صلابة المصفوفة بواسطة معامل المرونة للمادة ($E \text{ dynes cm}^{-2}$) ويتم تحديدها أساسا من نوع ومقدار وتنظيم مكوناتها الليلية. على سبيل المثال، تم العثور على الجسم الزجاجي الخنازير الأمامي والجسم الزجاجي البقري الخلفي أن يكون محتويات الكولاجين مماثلة وأعطى طبقة مرنة من $26.39 \text{ dyne cm}^{-2}$ و $8.01 \text{ dyne cm}^{-2}$ على التوالي [25][26] (Lee et al 1994 a,b) منذ المواد الهلامية الكولاجين المستخدمة في التجارب تشكيل شبكة الأوعية الدموية لديها محتوى الكولاجين مماثلة لتلك التي من الجسم الزجاجي المذكورة، نفترض أن هذه المواد الهلامية "مودولي مرنة هي ضمن نطاق مماثل. لزوجة القص، μ_1 ، 2.1 mg ml^{-1} الكولاجين من المواد الهلامية في المجموعة 7.4×10^6 من وحدة لزوجة السوائل. [3](1995) barocas et al) في حين أن الجسد الخلفي من البقر تم قياسه ب 2.5×10^2 [25][26] (Lee et al 1994) فمن الممكن أن التفاوت في القيم يرجع إلى مختلف تكوين اثنين المواد الهلامية مع السابق وجود الكولاجين المحتوى حوالي ١٤ مرات أوسع. مع نموذج فمن الممكن، بطبيعة الحال، للتنبؤ تأثير متفاوت للزوجة على شبكة نمط شكلت هذه تم القيام به (1998) murray et al (1996) manoussaki et al [30][31].

| الثوابت | المدى من القيم |
|---------------------------------|--|
| جر الخلية ، τ | $0.03-0.7 \text{ dyne cell}^{-1}$ |
| معامل يونغ، E | $8-27 \text{ dyne cm}^{-2}$ |
| نسبة بواسون، ν | $0.2 (\text{cm cm}^{-1})$ |
| اللزوجة الحارة (القص) ، μ_1 | $2.5 \times 10^2 - 7 \times 10^7 \text{ dyne sec cm}^{-2}$ |
| اللزوجة الحارة (القص) ، μ_2 | $10^5 - 10^9 \text{ dyne sec cm}^{-2}$ |
| الحركة العشوائية ، D_0 | $4 - 9 \times 10^{-9} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ |
| فعل متوسط كثافة الخلية ، n_0 | $4 \times 10^4 - 2 \times 10^5 \text{ cells cm}^{-2}$ |
| ثوابت الرسو، s | $10^6 - 10^{11} \text{ dyne sec cm}^{-2}$ |

وفيما يتعلق الجزء الأكبر للزوجة، ونتوقع أن يكون كبيرا أكبر من القص الجر في الخلية، t dynes cell^{-1} وتكون قابلة لمقارنة مع الخلايا البطانية الوريد السري البشري الذي هو ما يقرب $6.1 \times 10^4 \text{ dynes cell}^{-2}$ for a kolodny [23] من الخلايا (and wysolmerski 1992). من الأرقام الواردة في كثافة الخلية من $2.25 \times 10^5 \text{ cell}$ cm^{-2} نحن نقدر قوة الجر في الخلية لتكون في منطقة $t \approx 0.15-0.27 \text{ dynes cell}^{-1}$ Harris وآخرون. (1980) الجر الخلية المقدر لتكون على الأقل 0.03 خلية ديناميكية مرفوعة لـ اس-1. ويمكن، من الناحية النظرية، قياس نسبة (poisson)، $(\nu \text{ cm cm}^{-2})$ وهي ثابت بلا أبعاد، من خلال توسيع مادة بمقدار معين وقياس ضغطها في الاتجاه العمودي. نسبة التمديد النسبي للضغط يعطي حجم الثابت. في الممارسة العملية، مثل هذه القياسات للمواد اللينة، مثل المواد الهلامية الكولاجين، يمكن أن يكون صعبا للغاية، لأن قيمة التغيرات V في الوقت كما يفصل المكون اللينفي من عنصر الماء من هلام: مرحلتين، السائل والصلبة، وسوف يكون نسب poisson مختلفة. وتقدر نسبة poisson لشبكة الألياف من هذه المواد الهلامية، التي تستنزف السائل، في $V = 0.2$ [37] (scherer et al 1991). وقد تم حساب حركة الخلية للخلايا البطانية باستخدام مقياس لتجهير [19] (Hoying and Williams 1996). القيم التي تم

الإبلاغ عنها للخلايا البطانية البشرية (مقياس وعائي بشري الخلايا البطانية) على الجيلتين هي $9.5 \pm 1.2 \times 10^{-9} \text{ cm}^2$ في وجود عامل نمو الخلايا البطانية و 2.6 ± 0.6 $4.22 \times 10^{-9} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ في غيابها و

وقد تم إدخال الثابت، s، في النمذجة ولم تتوافر بيانات عنها. ونحن نقدر ذلك من خلال اتخاذ u_t (s / p) من نفس الترتيب كما ان مصطلح اللزوجة القص عندما سمك المصفوفة كبيرة، من أجل ١ سم. ومرة أخرى، يمكن أن تقيس المحاكاة تأثير تغير هذه الثابت. في دراستنا، ونحن نشعر بالقلق مع المراحل الأولية من ظهور نمط الشبكة ويمكن أن نفترض أن الثوابت لا تزال ثابتة تقريبا.

٣-١ كيفية عمل آلية تشكيل النموذج.

دعونا نفترض أن هلام والخلايا في البداية موزعة بشكل موحد ونحن نقدم لنا تباين عشوائي صغير في كثافة الخلية. وهو التنشيط المحلي الكلاسيكي وسيناريو تثبيط في وقت متأخر. ويزداد الجر الناتج عن الخلايا مع كثافة الخلية، وبالتالي فإن الجر الذي يتم على المصفوفة أكبر في المناطق ذات الكثافة العالية للخلية. لذا فإن الخلايا في هذه المناطق تجذب المزيد من المصفوفة حولها من المناطق المجاورة التي لها كثافة خلية أقل. كما يتراكم المصفوفة في هذه المجالات فإنه يحمل الخلايا التي التمسك بها. لذلك، إذا كانت قوى الجر كبيرة بما فيه الكفاية للتغلب على قوة استعادة مرنة من المصفوفة، والمناطق من ارتفاع كثافة الخلية شكل وبالتالي توليد عدم التجانس المكاني في الخلية وكثافة المصفوفة. ويؤدي التوتر بين التجمعات إلى إعادة توجيه الألياف في الاتجاهات الممتدة بين مجاميع الخلايا.

الفصل الرابع

تحليل المعادلات النموذجية

مع سيناريو الزخرفة أعلاه والخبرة من عدة فصول أخرى يمكننا أن نقوم بشكل واضح بتحليل خطي، وربما غير خطية، والاستقرار على نماذج النموذج حول حالة مستقرة ذات الصلة، والتي هي هنا

$$n_s = 1 , p_s = 1 , u_s = 0$$

ونحن نقوم فقط بتحليل الاستقرار الخطي هنا لتحديد مجالات المعلمة لتشكيل نمط، لتسليط الضوء على العناصر الأساسية اللازمة للنظام لتوليد أنماط المكانية والحصول على فكرة عن إمكانات الزخرفة للآلية. نحن نخفي (1.11) حول حالة ثابتة موحدة (1.12) عن طريق وضع $n=1+\bar{n}$ ، $p=1+\bar{p}$ ، $u=\bar{u}$ ، وحذف الأشرطة للراحة، والحصول على نظام خطي.

$$n_t + \nabla \cdot u_t = D_0 \nabla^2 \left(n + \frac{1}{2} \nabla \cdot u \right)$$

$$\nabla \cdot [\mu_1 \epsilon_t + \epsilon + v\theta I + \tau_1 n] = s u_t$$

$$p = -v\theta \quad (1.13)$$

حيث ان n, p, u تشير الى اضطراب صغير من ثابت $(1, 1, 0)$ و

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

في بعض الطرق نحن ننظر في المغزل لكل من،

$$(n, p, u) \propto e^{\sigma t + ik \cdot x} \quad (1.14)$$

حيث σ و k هما على التوالي معدل النمو وناقلات الموجة. بعد بعض الجبر الفوضوي نحصل على مصفوفة جاكوبي (هنا 4×4 بسبب المعادلتين لمكونات u) من الذي نحصل على معادلة مميزة ل σ تعطى من قبل

$$\sigma[(\mu_1 k^2 + 2s)\sigma + k^2][(\mu k^2 + s)\sigma^2 + b(k^2)\sigma + c(k^2)] = 0, \quad (1.15)$$

حيث $\mu = \mu_1 + \mu_2$ ، $k^2 = |k|^2$ و

$$b(k^2) = \mu D k^4 + (sD + 1 + v - \tau_1) k^2,$$

$$c(k^2) = Dk^4 \left(1 + v - \frac{1}{2}\tau_1\right). \quad (1.16)$$

بحيث لا نغفل عندما تمثل الثوابت بعد البعد الثوابت في 1.15 و 1.16،

$$S = \frac{s(1+V)L^2}{ETP_0}, \quad \tau_1 = \frac{\tau n_0(1+v)(1-\alpha n_0^2)}{E(1-\alpha n_0^2)^2}$$

$$\mu = \frac{(\mu_1 + \mu_2)(1+v)}{ET}, \quad v = \frac{v}{1-2v}$$

$$, D = \frac{D_0 T}{L^2} \quad (1.17)$$

هناك ٤ جذور ، σ في (1.15)

$$\sigma_1, \sigma_2 = \frac{-b(k^2) \pm \sqrt{b^2(k^2) - 4(\mu k^2 + s)c(k^2)}}{2(\mu_1 k^2 + s)}$$

$$\sigma_3 = -\frac{k^2}{\mu_1 k^2 + s}, \quad \sigma_3 = 0 \quad (1.18)$$

$$\Delta = \sqrt{b^2(k^2) - 4(\mu k^2 + s)c(k^2)} \quad (1.19)$$

٤-١ تشكيل نمط وثوابت المجالات.

ويمكن الحصول على صورة شاملة إلى حد ما من إمكانات تشكيل نمط للآلية من دراسة مفصلة للجذور التي قدمها (1.18). ولكي تكون قادرة على وأن هناك وجود أنماط مكانية متماسكة نحتاج إلى $\sigma(k^2=0)$ موجة الأرقام $k^2 > 0$ مثل أن $\sigma(k^2) > 0$ في الأساس أنها تضمن فإن الحالة الثابتة المتجانسة مستقرة ولكنها غير مستقرة للاضطرابات المكانية بعضها ينمو بشكل مطرد في البداية الشرط الأول $k^2 = 0$ هو راض تماما عن (1.15)، ولنتحدث الآن عندما ننظر بشكل موجز في الشرط الثاني.

الجذر الأكبر هو k_3 في (1.18) حتى نتمكن من التركيز على ذلك. ويتضح من (1.16) أن كلا من $b(k^2)$ و $c(k^2)$ يمكن أن يكونا إيجابيين أو سلبيين تبعا للحجم النسبي للتي، والثوابت الأخرى، والمتجه الموجه نحو k . هنا نناقش فقط عدد قليل من الحالات العديدة، وترك تحليل كامل والتقدير الكمي للمساحات الثوابت لتشكيل نمط باعتباره التربوية، مفيدة بيولوجيا وعملية،

وممارسة. دعونا ننظر أولاً في الحالة الخاصة التي الخلايا لا تنتشر، وهذا، $D=0$. باستخدام (1.16) في (1.18) نرى أن أكبر σ هو ثم

$$\sigma_1 = -\frac{b(k^2)}{\mu k^2 + s} = \frac{(\tau_1 - 1 - \nu)k^2}{\mu k^2 + s} \quad (1.20)$$

وهكذا، إذا كان ثابت الجر الخلية $\sigma_1 > 0$ for all $k^2 > 0$ وبالتالي $\tau_1 > 1 + \nu$ جميع وسائط المكانية سوف تنمو أضعافاً مضاعفة (في هذه النظرية الخطية) وفقاً لـ (1.14). وبما أن جميع الأوضاع غير مستقرة فإن النمط النهائي يعتمد بشكل وثيق على الشروط الأولية. كما تظهر في المحاكاة العددية المعروضة أدناه أنماط شكلت بشكل عام عشوائي إلى حد ما ولكن مع هيكل متماسك إجمالي. الآثار المثيرة للاهتمام هنا هو أن أنماط تتولد فقط من خلال التفاعل بين القوى الميكانيكية المختلفة الموجودة، وهي جر الخلية، ومصفوفة ومقاومة طبق للحركة وكيف أنها تتحرك الخلايا في جميع أنحاء عن طريق الحمل الحراري. ومن المعتقد في كثير من الأحيان أن الانتشار أمر بالغ الأهمية، إن لم يكن ضرورياً، لخلق أنماط مكانية ذات صلة.

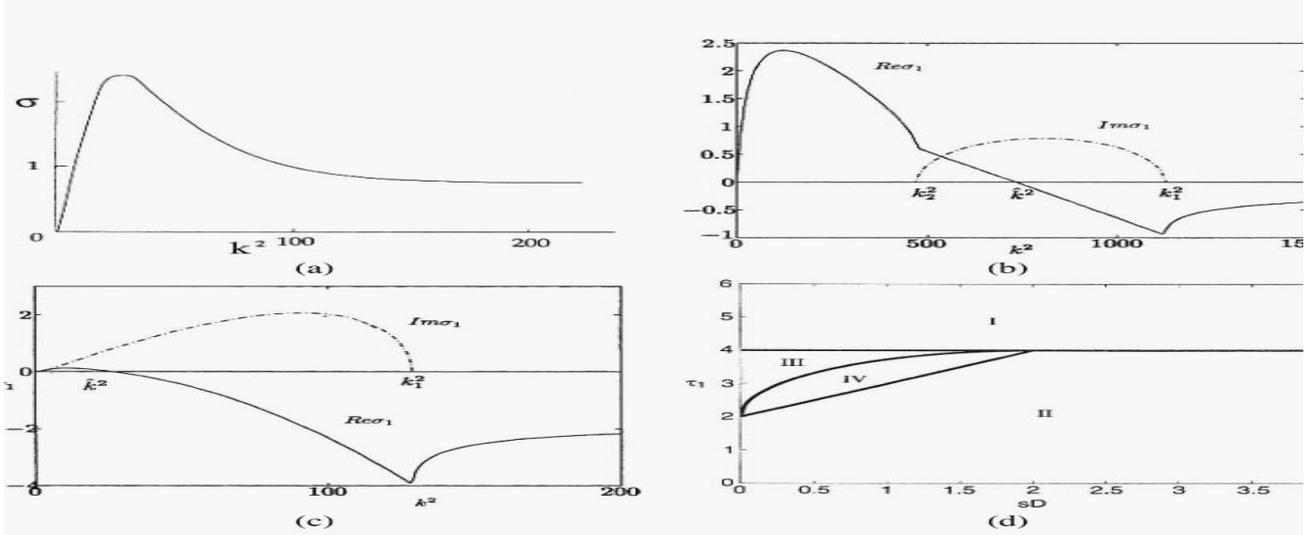
مجال الثابت $(1 + \nu) > \tau_1$: المنطقة ١ .

دعونا ننظر k_1 من (1.18) جنباً إلى جنب مع التعبيرات في (1.16) مع $k^2 > 0$ الآن، بطبيعة الحال، $D \neq 0$. إذا كان $c(k^2) < 0$ حيث $\sigma_1 > 0$ والحالة الثابتة موحدة غير مستقرة خطياً. لذلك، إذا $\tau_1 > 2(1 + \nu)$ جميع المتجهات غير مستقرة ومرة أخرى النمط النهائي يعتمد على الشروط الأولية. في الأبعاد، باستخدام (1.17)، لدينا نتيجة أن الاضطرابات الصغيرة في كثافة الخلية من حالة ثابتة موحدة يمكن أن تبدأ عدم استقرار المصفوفة والبدء في تشكيل أنماط المكانية في الخلية وكثافة المصفوفة إذا

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

$$\tau > \frac{2E(1 + \nu)(1 + \alpha n_0^2)^2}{n_0(1 + \nu)(1 + 2\nu)(1 - \alpha n_0^2)} \quad (1.21)$$

في هذا المجال الثابت لكل متجه غير مستقرة بغض النظر عن قيم D و s . ويوضح الشكل 1.2 (a) علاقة تشتت نموذجية في هذا النطاق من الثوابت.



الشكل ١-٤ علاقات التشتت النموذجية ، مع إعطاء معدل نمو خطي من عدم الاستقرار المكاني. (أ) نطاق غير محدود من اتجاهات غير المستقرة. (ب) يكون النمو غير المستقر أكثر تعقيدا (وأكثر إثارة للاهتمام) مع جزء محدود من المجال الذي يظهر حلولاً متذبذبة متزايدة. (ج) نطاق محدود من التذبذبات المتزايدة غير المستقرة .

وبما أن نسبة كثافة الخلية المستخدمة في التجارب إلى الكثافة المتلاصقة (حيث تكون آثار الازدحام في حيز التشغيل) هي من $1 \approx (1 - \alpha n_1^2) / (1 + \alpha n_1^2)$ ، $0.1 - 0.4$ والشرط الأخير يصبح ببساطة

$$\tau > \frac{2E(1 - v)}{n_0(1 + v)(1 - 2v)}$$

ونحن على الفور الحصول على بعض النتائج النوعية على دور الثوابت الرئيسية في التجارب، مثل أكبر كثافة البذر (n_0) كلما زاد احتمال تشكيل نمط. النتائج النوعية الأخرى حول كيفية الحصول على نماذج الأنماط من التحليل المفصل أدناه. مجال الثابت $\tau_1 < 2(1 + v)$ ، $sD >$ المنطقة ٢.

إي في هذا المدى $c(k^2) > 0$ لكل $k^2 > 0$ حتى عدم الاستقرار، $Rl\sigma_1 > 0$ يمكن الحصول عليه فقط إذا كان $b(k^2) < 0$. إذا كان $sD > 1 + v$ المعامل $O(k^2)$ هو دائما موجب، وهكذا يكون $b(k^2) < 0$ ، وبالتالي فإن الحالة الثابتة الموحدة مستقرة دائما ولا يمكن تشكيل نمط. مجال الثابت

$$\tau_1 < 2(1 + v), sD < 1 + v$$
 المنطقة ٣.

إذا $sD < 1 + v$ من ٨,١٩ مع ٨,١٦

$$K_0^2 = 0, K_1^2, K_2^2 = \frac{1}{\mu D} \left(1 + v - sD \pm \sqrt{\tau_1 [2(1 + v) - \tau_1]} \right) \quad (1.22)$$

$$\tau_1 < 2(1 + v), sD < 1 + v$$

$$1 + v + \sqrt{sD[2(1 + v) - sD]} < \tau_1 < 2(1 + v) \quad (1.23)$$

فصل العلاقة، σ_1 ، من 1.18 معقده لمتجه $(K_1^2 < K^2 < K_2^2)$

$$RI\sigma_1(k^2) > 0, 0 < k^2 < k^{-2}, \quad RI\sigma_1(k^2) < 0, k^{-2} < k^2 < \infty$$

$$Im\sigma_1(k^2) > 0, k_2^2 < k^2 < k_1^2,$$

$$Im\sigma_1(k^2) = 0, 0 < k^2 < k_2^2, k^2 < k_1^2$$

(1.24)

حيث قيمة k^2 وهذا القيمة في K^2 حيث منحنى $RI\sigma(K^2)=0$. نموذج تشتت نموذجي حيث تظهر القيمة في نطاق المعامل هذا في الشكل ٨,٢ (b). لاحظ أنه في هذه الحالة هناك مجموعة محدودة من وسائط غير مستقرة مع وضع أسرع نمو والتي يمكن أن تستمد من التعبير عن σ (K^2). وهناك أيضا احتمال الاضطرابات المتذبذبة المتزايد في هذه الحالة منذ

$$RI\sigma_1 > 0, Im \neq 0, (K_1^2 < K^2 < K_2^2),$$

مجال الثابت $\tau_1 < 2(1 + v), sD < 2(1 + v)$: المنطقة ٤.

من خلال تحليل مماثل نحصل على السلوك الكمي لعلاقة التشتت للمعاملات في النطاقات

$$\tau_1 < 2(1 + v), \quad sD < 1 + v,$$

$$1 + v + sD < \tau_1 < 1 + v + \sqrt{sD[2(1 + v) - sD]} \quad (1.25)$$

$$RI\sigma_1(k^2) > 0, 0 < k^2 < k^{-2}, \quad RI\sigma_1(k^2) < 0, k^{-2} < k^2 < \infty$$

$$Im\sigma_1(k^2) > 0, 0 < k^2 < k_1^2, \quad Im\sigma_1(k^2) = 0, k_1^2 < k^2$$

$$K^{-2} = (\tau_1 - 1 - v - sD) / \mu D, \quad (1.26)$$

• مع k^2 تعطى ب (1.22).

في هذه الحالة هناك مجموعة محدودة من وسائط غير مستقرة وكلها تنمو بطريقة تذبذبية. ويرد مثال على علاقة التشتت هذه في الشكل 1.2 (c). لدينا الآن صورة كاملة إلى حد ما لكيفية تحديد الثوابت ما إذا كانت الحالة الثابتة الموحدة غير مستقرة أم لا، وما إذا كانت الآلية تنتج نمطا مكانيا أم لا. ويبين الشكل 1.2 (d) مساحة الثابت $\tau_1 - sD$ مقسمة إلى مناطق مختلفة تغطيها مجالات المعامل الأول والثاني والثالث والرابع المذكورة أعلاه. مجال الثابت هو في الواقع ٦

الأبعاد في الثوابت بلا أبعاد $s, \tau, v, \mu_2, \mu_1, D$

٤-٢ تأثير اختلاف الثابت على تشكيل الأنماط

يوفر التحليل الخطي وسيلة لتصنيف نوع عدم الاستقرار الذي يمكن أن نتوقعه نمو أسي، وتزايد التذبذبات الأسية أو خليط من كل من - عندما تكون الثوابت في مجالات الثوابت المختلفة والنمو النسبي لل غير للمتجه الموجه الغير مستقر. ويعطي الجدول 1.2 نمط عدم الاستقرار المتنامي في مختلف مناطق المعلمات. ثم يتم إعطاء التأثير من حيث المعلمات الأبعاد باستخدام التعاريف.

| المنطقة | مدى الثوابت | سلوك الحل الخطي |
|---------|--|---|
| 1 | $\tau_a < \tau_1$ $\tau_a > \tau_1$ | نمو اسي مطروح لجميع المتجهات غير الصفر اشكال غير نمطيه |
| 2 | $sD \geq 1 + v$ $\tau_b < \tau_1 \leq \tau_a$ | نمو التذبذب مع مجموعة محدودة من المتجهات |
| 3 | $sD < 1 + v$ $\tau_c < \tau_1 \leq \tau_b$ | تزايد التذبذبات مع مجموعة محدودة من المتجهات |
| 4 | $sD < 1 + v$ | |

من الثوابت بلا أبعاد في (1.17) مع τ_a, τ_b, τ_c لتعريفها في أسطورة الجدول 1.2. من الواضح أن الجر الخلية التي في أبعاد الأبعاد الثابت A هو ينطوي على نسبة الجر الخلية، t, E ، من حصيرة [29] Manoussaki(1996) وقد حلت تأثير متفاوت لثوابت على معدل النمو، أو جميع من المعلومات للقيام بذلك واردة في التعبيرات المذكورة أعلاه وببساطة ينطوي على التآمر العلاقة تشتت لجميع ولكن واحد من الثوابت ثابتة (أو اثنين إذا كنا

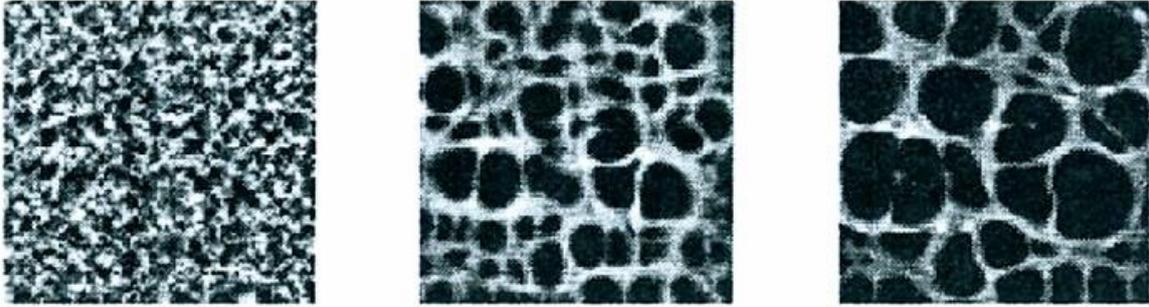
نستخدم مساحة ثلاثية الأبعاد). وكمثال على ذلك، نفترض أن لدينا مجموعة معلمات تعطي نقطة في المنطقة الرابعة في الشكل 1.2(d)؛ أي أن الحالة الثابتة غير مستقرة بسبب التذبذبات المتنامية. الآن نفترض أن نحافظ على جميع الثوابت ثابتة باستثناء ثابت مرفق الطبق، s ، والسماح لها بزيادة. من هذا الرقم نرى أنه ل s كبيرة بما فيه الكفاية ننتقل إلى نظام مستقر الثاني. لذلك، لهذه المجموعة الثابتة نرى أن زيادة المرفق من المصفوفة إلى الطبق يمكن أن تمنع تشكيل نمط: هذا هو ما يسمى توقع حدسي.

الفصل الخامس

انماط الشبكة

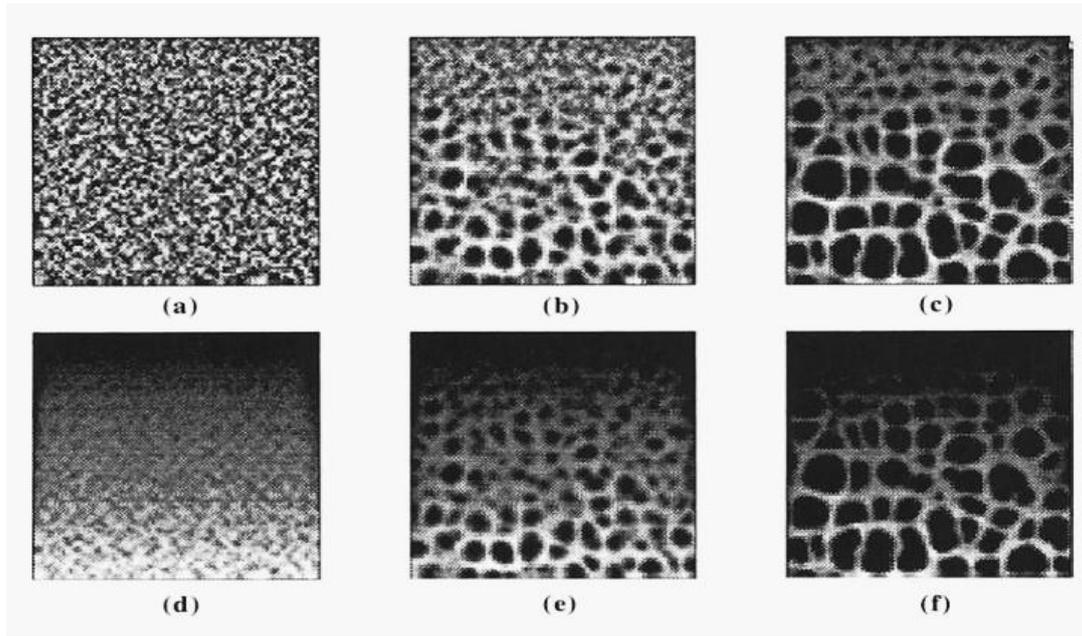
المحاكاة العددية والاستنتاجات

لدينا الآن فكرة بديهية جيدة إلى حد ما حول ما إذا كان نمط ستشكيل وكيف تؤثر القيم الثابتة هذا. لتحديد الأنماط الفعلية واعتمادها على الثوابت لدينا لحل المعادلات النموذجية عدديا. هذه الحلول العددية تعطي المزيد من البصيرة المفيدة، وتساعد على تقييم الأهمية النسبية للعناصر المختلفة والتنبؤ كيف تؤثر التغيرات في هذه العوامل على نمط النمو والشكل. وأجرت Manoussaki(1996)[29] عمليات محاكاة رقمية واسعة النطاق، ووصفت بعض نتائجها وعرضت في هذا الفرع؛ انظر أيضا Murray etal و Manoussaki etal (1996)[30] و Murray etal (1998)[31]. وكانت الشروط الأولية التي استخدمت إما اضطراب عشوائي صغير في كثافة الخلية حول حالة ثابتة موحدة $n=1$ ، أو عن طريق إدخال بقع صغيرة من الخلايا موزعة بطريقة عشوائية. وكانت المصفوفة في البداية في حالة ثابتة موحدة $p=1$.



الشكل ٥ - ١ محاكاة عددية تمثيلية تظهر الشبكة المتطورة للأنماط الخلية. كان المركب في البداية موحدا. من اليسار إلى اليمين، تظهر الأرقام الاضطراب العشوائي الصغير في كثافة الخلية حول حالة الثبات الموحد.

وينبغي الآن مقارنة النتائج هنا مع أنماط تجريبية نموذجية هو مبين في الشكل 1.3: المقارنة قريبة بشكل ملحوظ، جنبا إلى جنب مع غيرها من الجوانب المقارنة الموصوفة أدناه، تشير إلى أن الآلية التي نقترح لتشكيل هذه الشبكات في المختبر هو مرشح جادل هذه الآلية تشكيل نمط. على أقل تقدير نقترح أنه يلتقط بعض العناصر الرئيسية التي يجب أن تتضمنها هذه الآلية. وثمة دليل آخر على آلية تعطي عمل Tranqui and Tracqui (٢٠٠٠) الذي وصفناه بإيجاز في القسم 1.2. عندما لا تزال كثافة الخلايا لا تزال اضطرابات صغيرة حول حالة مستقرة موحدة والمصفوفة هي في البداية في حالة ثابتة موحدة، سمك المصفوفة يتبع بالضبط كثافة الخلية. حيث يتم إعطاء كلا من أنماط الخلية والمصفوفة. أيضا هذا كما نتوقع في نظام النمو الخطي من



الشكل ٢-٥ الحلول العددية للخلايا الموضوعة في البداية على المصفوفة مع زيادة سماكة خطية من ٠,٠١ في الأعلى إلى ٠,١ في الجزء السفلي.

المعادلات الخطية (1.13) التي يمكن استخلاصها من أن الخلايا والمصفوفة هي في طور وخارج كل من مرحلة مع تشوه. على سبيل المثال، من ثلث الحل (1.14)

$$p = -v\theta \propto ie^{\sigma t + ik \cdot x} = e^{\sigma t + ik \cdot x + i\pi/2}.$$

وباستخدام (1.13) يمكن أن يظهر بالمثل أن n أيضا خارج الطور مع التشوه وأن n و p في الطور. بشكل حدسي، حتى في النظام غير الخطية من المحاكاة العددية، فإننا نتوقع اتصال وثيق إلى حد ما بين الخلية وأنماط المصفوفة: هذا هو بالضبط ما وجدنا ونمط تطور مصفوفة تبدو بالضبط تقريبا نفس التي بالنسبة للخلايا هو مبين في الشكل 1.3. من نظام النموذج الخطي، في حالة عدم وجود انتشار الخلية تكون معادلة الحفظ لكثافة الخلية (على الاندماج فيما يتعلق t) وسماكة المصفوفة من (1.13) هي نفسها تماما وتختلف فقط في الثابت v في المعادلة p . مع مجال الثابت المستخدمة للمعامل تأثير نشر صغير جدا لذلك يجب أن نتوقع منهم لإظهار نفس الزخرفة المتطورة.

١-٥ سمك المصفوفة يؤثر على حجم النمط.

تظهر التجارب أن سمك المصفوفة يؤثر على حجم الشبكات وكذلك ما إذا كانت ستشكل على الإطلاق أم لا. نتائج المصفوفة أرق في المضلعات الأصغر في حين إذا كان سمك يقع تحت عتبة حرجة لا يلاحظ الشبكات. في نموذجنا، وينعكس سمك المصفوفة في المعلمة المرفق أبعاد. انظر (1.10). وإذا ما ربطنا هذه النتيجة بالتحليل الوارد أعلاه، وتحديد الشكل 1.2 (d)، نرى أنه إذا كان لدينا مجموعة معلمات بحيث نكون في مجال تشكيل نمط، فإن المنطقتين الثالثة والرابعة تقولان، ثم تزدادان، أي تناقص p_0 ، وتنتقل إلى المنطقة الثانية التي لا يمكن تشكيل نمط. ويتطلب التأثير الكمي على الأنماط متعددة الأضلاع لمتغير متغير تحليل غير خطيا. إذا كان جر الخلية كبير بما فيه الكفاية رأينا أن أنماط ستشكل: هذا هو المنطقة الأولى في الجدول 1.2 حيث المعلمة بلا أبعاد. في أبعاد الأبعاد يتم إعطاء هذا الشرط من قبل (1.19) حيث لا يظهر سمك المصفوفة، وهي p_0 ، هذا يشير إلى أن، على الأقل في الأوقات المبكرة، سمك المصفوفة لا يؤثر على معدل نمو النمط. كما تصبح الآثار غير الخطية مهمة، سمك المصفوفة يؤثر على حجم الأنماط التي يتم تشكيلها. وأظهرت المحاكاة العددية أن النمط كان ممكنا في جميع سمك المصفوفة فحصها، ولكن الوقت اللازم شكل مع سمك المصفوفة. هذا كما ينبغي أن نتوقع المزيد من المصفوفة كان يجب نقلها قبل أن تظهر عدم التجانس. ذكرنا أعلاه، أنه في التجارب بعد فترة طويلة من الخلية وإعادة مصفوفة، الخلايا والمصفوفة تميل إلى تتراكم في حدود الطبق نوميريكا المحاكاة [29](manoussaki 1996) وجدت سلوكا مماثلا بعد فترة طويلة، شكلت الخلايا والمصفوفة في نهاية المطاف مناطق عالية الكثافة على طول حدود المجال. وقد تكون ظاهرة تراكم الخلايا هذه في حدود جامدة مثلا على الديسموضيات، وهو مصطلح يصف ميل الخلايا التي تتحرك في بيئة ليفية إلى الهجرة نحو أجسام جامدة، عندما تكون موجودة. في دراستنا، الحدود تلعب دور هذا الكائن الثابت. الخلايا سحب على المصفوفة التي يتم إصلاحها على الحدود، لذلك كل التشوهات الشعور بوجود الحدود. في الواقع، كان واضحا في المحاكاة العددية أن الحدود تؤثر على النمط بطريقة رئيسية.

٢-٥ تأثير اختلاف الثابت.

العديد من الآثار كما ينبغي أن نتوقع. في حالة جر الخلية، أكدت المحاكاة التنبؤ بتحليل الاستقرار الخطي، أن زيادة جر الخلية، t ، يسبب أنماط لتشكيل بسرعة أكبر. ارتفاع الجر يؤدي إلى زيادة في المسافة القصوى الممكنة قبل اثنين من بقع الخلايا تؤثر على بعضها البعض، وبالتالي تؤدي

إلى تشكيل شبكات أكبر، كما لوحظ في تجربة النمو. كان من المفاجئ إلى حد ما أن نشر يبدو أن تلعب دورا يذكر في ما إذا كانت الشبكات شكلت أم لا. ولكن، نظرا لأنه هو أساسا التفاعل بين مختلف القوى التي تولد الشبكة، فإنه على التفكير المتوقع. وبطبيعة الحال، إذا كان ثابت الانتشار، D ، كبير بما فيه الكفاية لها تأثير. يصبح تأثيره كبيرا $D \geq 10^{-2}$ عندما لاحظنا تليخ الشبكات. حتى في حالة عدم وجود أنماط انتشار ($D = 0$) إذا كان الجر كبير بما فيه الكفاية. الخلايا لا تزال تتحرك نحو مناطق ضغط المصفوفة. قد تكون الهجرة الخلوية المتحيزة مكونا لتكوين النمط في الجسم الحي أو في المختبر، ولكننا أظهرنا أنها ليست ميزة ضرورية. ومن النتائج غير المتوقعة لتحليلنا أن التباين لم يكن شرطا ضروريا لتشكيل النمط. في النموذج يتم تطبيق الجر الخلوية في متسق الاتجاهات والمكون الوحيد في النموذج الذي أظهر سلوك متباين الخواص، وهي حركات الخلية المنتسبين مع الاتجاهات نشر المفضلة، لعبت دورا ضئيلا في تشكيل الشبكات. ويظهر التحليل والتحليل العددية أن جر الخلية المتناحية وحركة الحمل الحراري كافية لتوليد تكوين خليط لوحظ على الأقل في المختبر. الوضع الذي ناقشه هنا هو مثال ساطع على مكان حدوث ذلك. يؤثر تغيير قيم ثوابت اللزوجة μ_1 and μ_2 على المعدل الذي يتكون منه النموذج. تؤدي قيم اللزوجة العالية إلى جعل النموذج يستغرق وقتًا أطول لتشكيله ولكن لا يغير مظهر النمط، وكل ذلك مرة أخرى كما نتوقع. إن زيادة ثابت ملحق الصحن، s ، لها أيضًا هذا التأثير: إذا كانت كبيرة بما فيه الكفاية ونحن في مجال الثوابت المناسب، يمكن أن تمنع بالفعل تكوين النمط كما ذكرنا من قبل. بما أن الانتشار (والتباين) ليس ضروريًا لتوليد هذه الشبكات، يمكن أن يؤدي إلى تبسيط كبير للنموذج الأساسي عن طريق تعيين $D = 0$ في هذه الحالة تصبح المعادلات (1.11).

$$n_t + \nabla \cdot (nu_t) = 0,$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_1 \epsilon_t + \mu_2 \theta_t \mathbf{I} + \epsilon + v \theta \mathbf{I} + \frac{\tau n \mathbf{I}}{1 + \alpha n^2} \right] = \frac{s}{p} u_t$$

$$p(x, y, t) = 1 - v \theta \quad (1.27)$$

إذا استخدمت اصغر اجهد لتقريب في المعادلة ل n ، تصبح على الخط حول $n=1$

$$n_t + \nabla \cdot (nu_t) = 0 \rightarrow n = 1 - \theta$$

على تكامل. إذا الان تم استبدال هذا وتعبير عن ل p داخل قوة التوازن المعادلة نحصل على معادلة واحده ميكانيكيه لتشكيل الشبكات،

$$\nabla \cdot \left[\mu_1 \epsilon_t + \mu_2 \theta_t \mathbf{I} + \epsilon + v \theta \mathbf{I} + \frac{\tau(1-\theta)\mathbf{I}}{1+\alpha(1-\theta)^2} \right] = \frac{s}{1-v\theta} \mathbf{u}_t \quad (1.28)$$

إذا كانت المعادلة خطية حول $\theta = u = 0$ لتشكيل النمط وتصبح

$$\nabla \cdot \left[\mu_1 \epsilon_t + \mu_2 \theta_t \mathbf{I} + \epsilon + v \theta \mathbf{I} + \frac{\tau(1-\theta)}{1+\alpha} \theta \mathbf{I} \right] = s \mathbf{u}_t \quad (1.29)$$

وباستخدام العلاقة $(\nabla \cdot \epsilon = \text{grad div } u - (1/2))$ لضفيرة u واخذ الانحراف من (1.29) وبالتالي الحصول على المعادلة العددية ل θ

$$\mu \nabla^2 \theta_t + \left[1 + v - \frac{\tau(1-\alpha)}{(1+\alpha)^2} \right] \nabla^2 \theta - s \theta_t = 0 \quad (1.30)$$

$$\mu = \mu_1 + \mu_2$$

وبالنظر الان للحل في الشكل

$$\theta \propto e^{\sigma t + i \mathbf{k} \cdot \mathbf{x}} \quad (1.31)$$

التي هي على استبدال داخل (1.30) اعطاء انتشار العلاقة

$$\sigma(k^2) = \frac{\left[\frac{\tau(1-\alpha)}{(1+\alpha)^2} - 1 - v \right] k^2}{\mu k^2 + s} \quad (1.32)$$

لكل متجه مموج قلق غير مستقر إذا

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

وتؤدي الظروف الأولية دورا رئيسيا في شكل شبكة معين. كيف يعتمد الأمر بشكل جزئي على شكل علاقة التشتت، حيث أنه أكثر أهمية إذا كان هناك مجموعة لا حصر لها من مكونات ألوان غير المستقرة كما في النموذج الأساسي الذي ناقشناه للتو. على الرغم من أن الشكل الدقيق للنمط يعتمد على الاضطراب الأولي لا تزال معالمها النوعية هي نفسها. والطبيعة النوعية ومعدل نمو النمط الذي يعتمد أساسا على البارامترات النموذجية. النمذجة التي ناقشناها هنا هو تطبيق

بيولوجي عملي جدا للنظرية الميكانيكية لتشكيل النمط، والأهم من ذلك الذي يوجد فيه دراسة تجريبية ذات صلة مباشرة. وهو أول وصف رياضي لتفاعلات المصفوفة الخلوية لتشكيل شبكات الأوعية الدموية التي تكون فيها جميع المتغيرات المكونة قابلة للقياس من حيث المبدأ. حقيقة أننا قد تمكنت من تقدير المعلمات الكبرى وبالتالي الحصول على شبكات منقوشة التي تشبه إلى حد كبير الشبكات التجريبية في المختبر تشير إلى أننا ربما ربما عزل المكونات الرئيسية في هذه العملية الزخرفة.

لا تزال هناك العديد من المشاكل المفتوحة المرتبطة بهذا النموذج لتشكيل شبكة مصفوفة الخلايا، والدراسات التجريبية ذات الصلة والأهم من ذلك، في تشكيل شبكة الجسم الحي. كل التحليل هنا كان على أساس خطي. على الرغم من أن التحليل غير الخطية على أساس تحليل مقارن متعدد المقاييس، مثل المستخدمة من قبل [44] (Zhu and murry 1995)، يمكن تطبيقها على تشكيل نمط قرب التشعب إلى عدم التجانس، يقتصر على ذلك فقط، وتشكيل نمط قرب التشعب. في هذا النموذج المحدد يمكن استخدامه لحالات التشعب مع بعض فقط من الثوابت. في نهاية المطاف، كما وصفنا، والنمط النهائي هو واحد الذي الخلايا والمصفوفة تتشبث المناطق الصغيرة على حدود المجال. ومع ذلك، فإن نظرية غير الخطية تعطي مؤشرا على أي من مختلف أنماط ثنائية الأبعاد مستقرة أو بالأحرى شبه مستقرة السداسي واحد يمكن تخمين. وقد تم تطوير الطريقة الأساسية من قبل [9] (Ermentrout 1991) لآليات الانصهار الاندماج. قد يكون من الضروري تطوير هذه التقنية. قد يكون التحليل ممكنا، ولكن ربما يكون من السهل جدا. وهناك تعديل رئيسي هو استخدام وصف أكثر واقعية للمصفوفة مثل تلك التي وضعتها [7] (cook 1995) على العمق الكامل التئام الجروح. وسيكون النموذج بالضرورة أكثر تعقيدا بكثير ولكن أكثر واقعية بيولوجيا للدراسات في الجسم الحي. هذه الصيغة، من بين أمور أخرى، من شأنها أن تجلب الليونة الأنسجة وتجعل من الممكن أن يكون تكوينات متوترة في حالات الإجهاد الصفر. وعلى الرغم من العديد من الاتفاقات بين الملاحظات التجريبية وحلول المعادلات النموذجية، فإن النموذج ليس بالتأكيد وصفا كاملا للظاهرة. واحدة من أهم الافتراضات هي أن من سلالات صغيرة واعتماد على ليونة المصفوفة. ومع ذلك، فإن هذا النموذج الأساسي لا التقاط الجوانب الهامة للتفاعل مصفوفة الخلية والعديد من التنبؤات التفصيلية على تشكيل شبكات غير النظامية وأكدت تجريبيا، مثل تلك المرتبطة مع سمك مصفوفة المتغير.

المصادر والمراجع

- [1] J. Ando and A. Kamiya. Flow-dependent regulation of gene expression in vascular endothelial cells. *Japanese Heart J.*, 37:19–32, 1996.
- [2] J. Ando, H. Nomura, and A. Kamiya. The effect of fluid shear stress on the migration and proliferation of cultured endothelial cells. *Microvascular Res.*, 33:62–70, 1987.
- [3] V.H. Barocas, A.G. Moon, and R.T. Tranquillo. The fibroblast-populated collagen microsphere assay of cell traction force—Part 2: Measurement of the cell traction parameter. *J. Biomech. Eng.*, 117:161–170, 1995 .
- [4] T. Boehm, J. Folkman, T. Browder, and M.S. O'Reilly. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature*, 390:404–407, 1997.
- [5] D. Bray, editor. *Cell Movements*. Garland Publishing, New York, 1992.
- [6] M.A.J. Chaplain and A.R.A. Anderson. Modelling the growth and form of capillary networks. In M.A.J. Chaplain, G.D. Singh, and J.C McLachlan, editors, *On Growth and Form. Spatio-Temporal Pattern Formation in Biology*, pages 225–249. John Wiley, New York, 1999.
- [7] J. Cook. *Mathematical Models for Dermal Wound Healing: Wound Contraction and Scar Formation*. PhD thesis, Department of Applied Mathematics, University of Washington, Seattle, WA, 1995.

- [8] R.J. D'Amato, M.S. Loughmman, E. Flynn, and J. Folkman. *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.), 91:4082–4085, 1994.*
- [9] G.B. Ermentrout. *Stripes or spots? Nonlinear effects in bifurcation of reaction diffusion equations on the square. Proc. R. Soc. Lond. A, 434:413–417, 1991.*
- [10] I. Ferrenq, L. Tranqui, B. Vailhe, P.Y. Gumery, and P. Tracqui. *Modelling biological gel contraction by cells: Mechanocellular formulation and cell traction force quantification. Acta Biotheoretica, 45:267–293, 1997.*
- [11] J. Folkman. *Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. Ann. Surg., 175:409–416, 1972.*
- [12] J. Folkman. *The vascularization of tumors. Sci. Amer., 234:58–73, 1976.*
- [13] J. Folkman. *Clinical applications of research on angiogenesis. New Eng. J. Med., 333:1757–1763, 1995.*
- [14] J. Folkman and C. Haudenschild. *Angiogenesis in vitro. Nature, 288:551–556, 1980.*
- [15] J. Folkman and M. Klagsbrun. *Angiogenic factors. Science, 235:442–447, 1987.*
- [16] Y.C. Fung. *Biomechanics. Mechanical Properties of Living Tissue. Springer-Verlag, Berlin, 1993.*
- [17] Y.C. Fung and S.Q. Liu. *Changes of zero-stress state of rat pulmonary arteries in hypotoxic hypertension. J. Appl. Physiol., 70:2455–2470, 1991.*

- [18] A.K. Harris, P. Ward, and D. Stopak. *Silicon rubber substrata: a new wrinkle in the study of cell locomotion. Science*, 208:177–179, 1980.
- [19] J.B. Hoying and S.K. Williams. *Measurement of endothelial cell migration using an improved linear migration assay. Microcirculation*, 3(2):167–174, 1996.
- [20] O. Hudlicka and M.D. Brown. *Physical forces and angiogenesis. In G.M. Rubanyi, editor, 'Mechanoreception by the Vascular Wall, pages 197–241. Futura, Mount Kisco, NY, 1993.*
- [21] D.E. Ingber, D. Prusty, Z. Sun, H. Betensky, and N. Wang. *Cell shape, cytoskeletal mechanics, and cell cycle control in angiogenesis. J. Biomechanics*, 28:1471–1484, 1995.
- [22] R.S. Kerbel. *A cancer therapy resistant to resistance. Nature*, 390:335–336, 1997.
- [23] M.S. Kolodney and R.B. Wysolmerski. *Isometric contraction by fibroblasts and endothelial cells in tissue culture: a quantitative study. J. Cell Biol.*, 117:73–82,1992 .
- [24] B. Lee, L. Mitchell, and G. Buchsbaum. *Rheology of the vitreous body. Part 1: Viscoelasticity of human vitreous. Biorheology*, 29:521–533, 1993.
- [25] B. Lee, L. Mitchell, and G. Buchsbaum. *Rheology of the vitreous body: Part 2. Viscoelasticity of bovine and porcine vitreous. Biorheology*, 31:327–338, 1994a.
- [26] B. Lee, L. Mitchell, and G. Buchsbaum. *Rheology of the vitreous body: Part 3. Concentration of electrolytes, collagen and hyaluronic acid. Biorheology*, 31:339–351, 1994b.

- [27] C.D. Little, V. Mironov, and E.H. Sage, editors. *Vascular Morphogenesis: In Vivo, In Vitro and Mente*. Birkhauser, Boston, 1998.
- [28] S.R. Lubkin and J.D. Murray. A mechanism for early branching in lung morphogenesis. *J. Math. Biol.*, 34:77–94, 1995.
- [29] D. Manoussaki. *Modelling Formation of Planar Vascular Networks in vitro*. PhD thesis. Department of Applied Mathematics, University of Washington, Seattle, WA, 1996.
- [30] D. Manoussaki, S.R. Lubkin, R.B. Vernon, and J.D. Murray. A mechanical model for the formation of vascular networks in vitro. *Acta Biotheoretica*, 44:271–282, 1996.
- [31] J.D. Murray, D. Manoussaki, S.R. Lubkin, and R.B. Vernon. A mechanical theory of in vitro vascular network formation. In C.D. Little, V. Mironov, and E.H. Sage, editors, *Vascular Morphogenesis: In Vivo, In Vitro and In Mente*, pages 173–188, Birkhauser, Boston, 1998.
- [32] M.S. O'Reilly, T. Boehm, Y. Shing, N. Fukai, G. Vasios, W.S. Lane, E. Flynn, J.R. Birkhead, B.R. Olsen, and J. Folkman. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 88:277–285, 1997.
- [33] S. Patan, L.L. Munn, and R.K. Jain. Intussusceptive microvascular growth in a human colon adenocarcinoma xenograft: a novel mechanism of tumor angiogenesis. *Microvascular Research*, 51:229–249, 1996.
- [34] R.J. Price and R. Skalak. Circumferential wall stress as a mechanism for arteriolar rarefaction and proliferation in a network model. *Microvascular Research*, 47:188–202, 1994.

- [35] E.H. Sage. *Pieces of eight: bioactive fragments of extracellular proteins as regulators of angiogenesis. Trends in Cell Biol.*, 7:182–186, 1997a.
- [36] E.H. Sage. *Terms of attachment: SPARC and tumorigenesis. Nature Medicine*, 3:171–176, 1997b.
- [37] G.W. Scherer, H. Hdach, and J. Phalippou. *Thermal expansion of gels: A novel method for measuring permeability. J. of Non-Crystalline Solids*, 130:157–170, 1991.
- [38] A.M. Schor, S.L. Schor, and R. Baillie. *Angiogenesis: experimental data relevant to theoretical analysis. In M.A.J. Chaplain, G.D. Singh, and J.C. McLachlan, editors, On Growth and Form. SpatioTemporal Pattern Formation in Biology, pages 201–224. John Wiley, New York, 1999.*
- [39] R. Skalak and R.J. Price. *The role of mechanical stresses in microvascular remodeling. Microcirculation*, 3:143–165, 1996.
- [40] L. Tranqui and P. Tracqui. *Mechanical signalling and angiogenesis. the integration of cell-extracellular matrix couplings. C.R. Acad. Sci. Paris, Science de la Vie*, 323:31–47, 2000.
- [41] R.C. Tyson. *Pattern Formation by E. coli—Mathematical and Numerical Investigation of a Biological Phenomenon. PhD thesis, Department of Applied Mathematics, University of Washington, Seattle, WA, 1996.*
- [42] R.B. Vernon, J.C. Angello, M.L. Iruela-Arispe, T.F. Lane, and E.H. Sage. *Reorganization of basement membrane matrices by cellular traction promotes the formation of cellular networks in vitro. Laboratory Investigation*, 66:536–547, 1992.

[43] R.B. Vernon, S.L. Lara, M.L. Drake, M.L. Iruela-Arispe, J.C. Angello, C.D. Little, T.N. Wight, and E.H. Sage. *Organized type I collagen influences endothelial patterns during “spontaneous” angiogenesis in vitro: Planar cultures as models of vascular development. In Vitro Vascular and Dev. Biol., 31:120–131, 1995.*

[44] M. Zhu and J.D. Murray. *Parameter domains for generating spatial pattern: a comparison of reaction-diffusion and cell-chemotaxis models. Intern. J Bifurcation & Chaos, 5:1503–1524, 1995.*