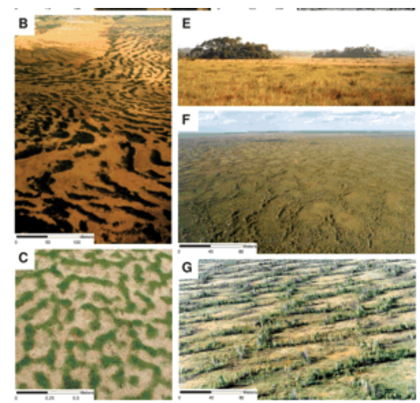
Hoe de zebra zijn strepen kreeg:
Turing's model voor biologische patroonvorming

Kirsten ten Tusscher, Theoretische Biologie,
Universiteit Utrecht

Turings interesse in Biologie

Turing was gefascineerd door patronen in de biologie.
Hij richtte zich op regelmatige, periodieke patronen.





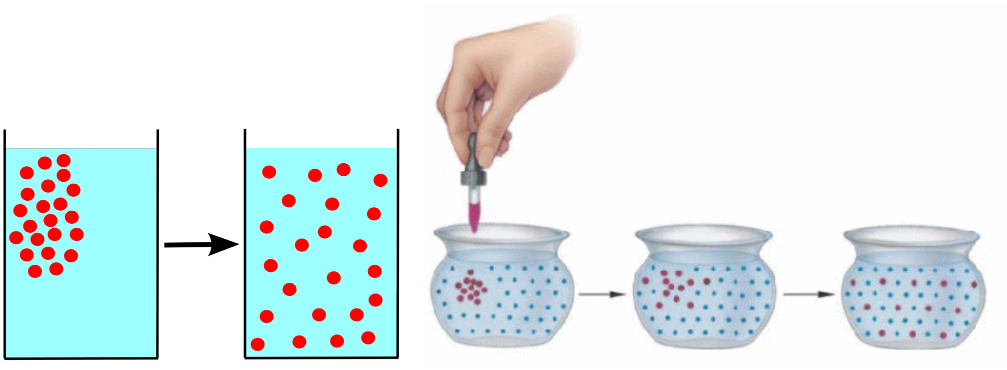
In 1952 publiceerde hij **The Chemical Basis of Morphogenesis**

met daarin een model om deze patronen te verklaren.

Turings briljante idee

Diffusie als patroonvormingsmechanisme!

Diffusie: transport van hoge naar lage concentratie.

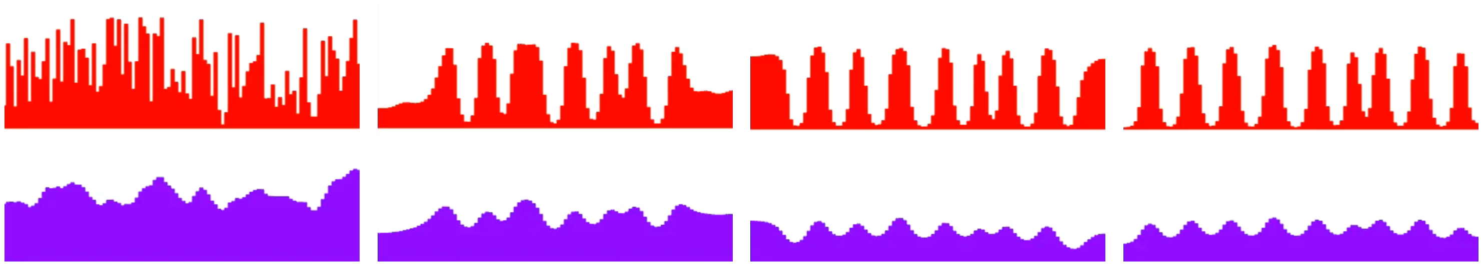


Intuitie: concentratie verschillen en dus patronen verdwijnen.

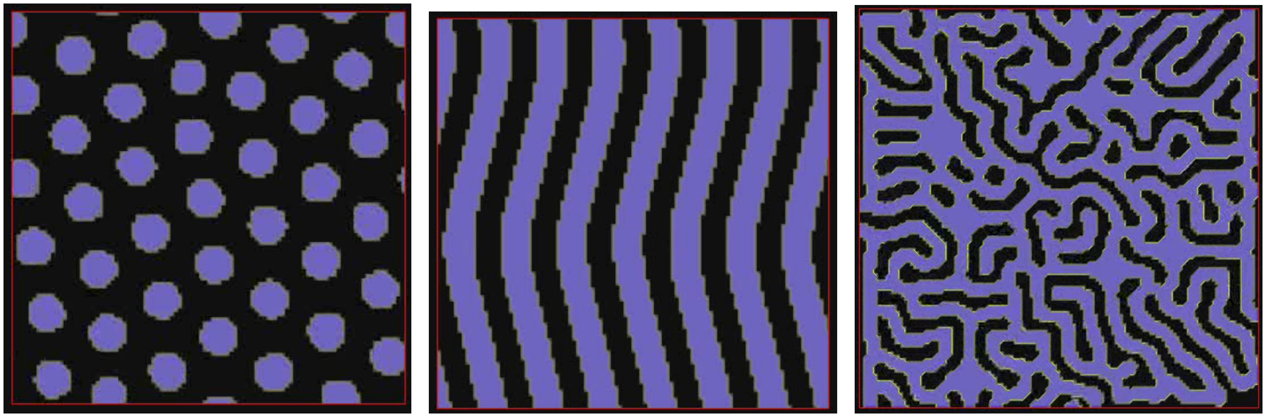
Turing: onder specifieke omstandigheden kan diffusie juist verschillen amplificeren en zo periodieke patronen genereren.

Vorming van Turing patronen

In 1D:



In 2D:



van: http://www.apmaths.uwo.ca/ mkarttu

Welke specifieke omstandigheden?

Om Turing patronen te maken moet een systeem:

- bestaan uit ten minste 2 interacterende variabelen
- stabiel zijn in de afwezigheid van diffusie
- stabiel zijn voor spatieel homogene verstoringen
- instabiel zijn voor spatieel heterogene verstoringen

Systemen van 2 variabelen zonder diffusie

Systeem van 2 gekoppelde differentiaalvergelijkingen:

$$\frac{dA}{dt} = f_1(A, I)$$
$$\frac{dI}{dt} = f_2(A, I)$$

Evenwicht:

$$\begin{cases} f_1(A^*, I^*) & = & 0 \\ f_2(A^*, I^*) & = & 0 \end{cases}$$

Stabiliteit????

Lastig om oplossing te bepalen van niet lineair systeem!

Linearisatie van systeem

Jacobiaan met partiele afgeleides, in evenwichtspunt A^*, I^*

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial A} & \frac{\partial f_1}{\partial I} \\ \frac{\partial f_2}{\partial A} & \frac{\partial f_2}{\partial I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$$

Lineair systeem als benadering van oorspronkelijke systeem:

$$\frac{dA}{dt} = a_{11}(A - A^*) + a_{12}(I - I^*)$$
$$\frac{dI}{dt} = a_{21}(A - A^*) + a_{22}(I - I^*)$$

Eenvoudig om oplossing te bepalen van lineair systeem!

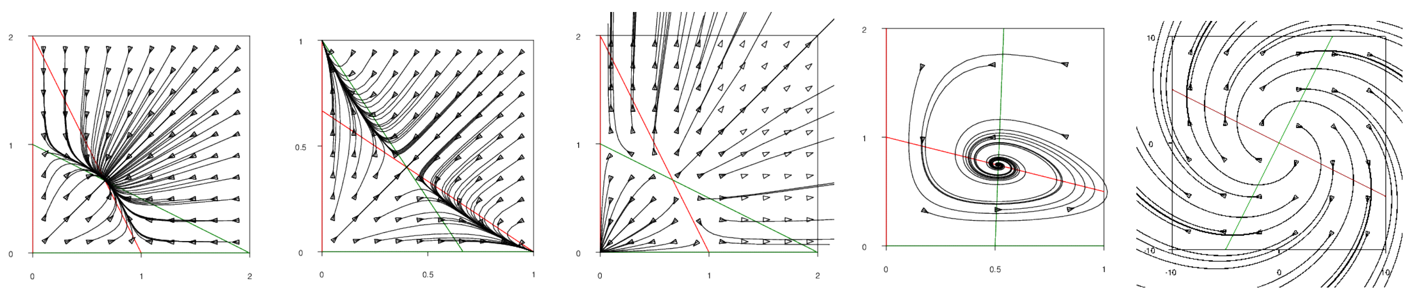
Evenwichten en stabiliteit

Oplossing lineair systeem:

$$\begin{aligned} A(t) = &\quad C_1 v_1 e^{\lambda_1 t}(A - A^*) + C_2 v_2 e^{\lambda_2 t}(A - A^*) \\ I(t) = &\quad C_1 v_1 e^{\lambda_1 t}(I - I^*) + C_2 v_2 e^{\lambda_2 t}(I - I^*) \end{aligned}$$

$\rightarrow$ eigenwaardes (λ) en eigenvectoren (v) van J

Eigenwaardes bepalen evenwichtstype en stabiliteit

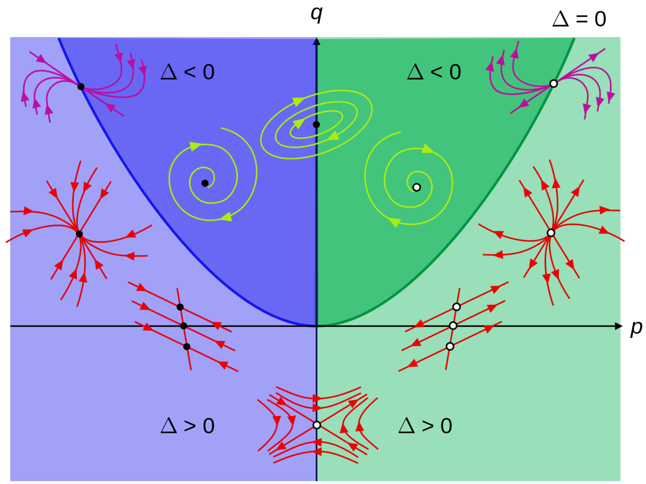


Determinant en Trace

Een snellere manier om dit te bepalen:

$$trJ = \lambda_1 + \lambda_2 = a_{11} + a_{22}$$
$$detJ = \lambda_1 * \lambda_2 = a_{11}a_{22} - a_{21}a_{12}$$

In een mooi plaatje:



$$\frac{dx}{dt} = Ax + By \qquad p = A + D$$
$$\frac{dy}{dt} = Cx + Dy \qquad q = AD - BC$$
$$\Delta = p^2 - 4q$$

Evenwicht is stabiel als:
$p = trJ < 0$ en $q = detJ > 0$

De eerste voorwaarden

Dus de eerste voorwaarden zijn:

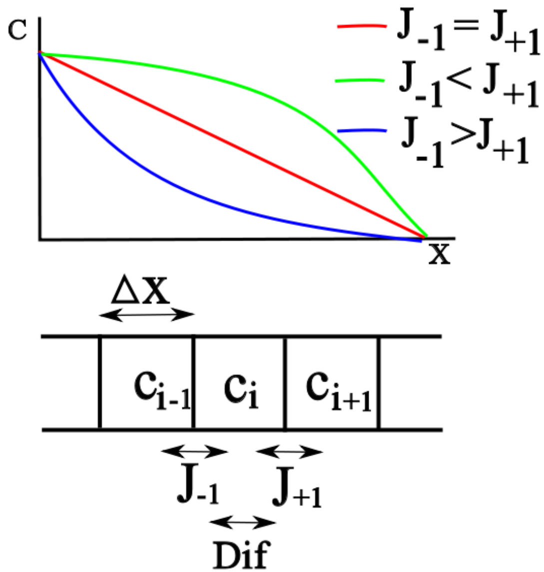
$$\begin{cases} a_{11} + a_{22} & < & 0 \\ a_{11} * a_{22} - a_{21} * a_{12} & > & 0 \end{cases}$$

Toevoegen van diffusie

Systeem van 2 interacterende, diffunderende variabelen:

$$\begin{cases} \frac{\partial A}{\partial t} & = & D_a \Delta A + f_1(A, I) \\ \frac{\partial I}{\partial t} & = & D_i \Delta I + f_2(A, I) \end{cases}$$

met $\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2}$



En nu? Stap 1: Versimpel

We beginnen met een versimpeling:
We verschuiven het evenwicht naar 0,0:

$$\begin{array}{rcl} a & = & A - A^* \\ i & = & I - I^* \end{array} ; \qquad \begin{array}{rcl} A & = & A^* + a \\ I & = & I^* + i \end{array}$$

Hierdoor krijgen we:

$$\begin{cases} \frac{\partial a}{\partial t} & = & D_a \Delta a + f_1(A^* + a, I^* + i) \\ \frac{\partial i}{\partial t} & = & D_i \Delta i + f_2(A^* + a, I^* + i) \end{cases}$$

Vervolgens linearizeren we net als eerder:

$$\begin{cases} \frac{\partial a}{\partial t} & = & D_a \Delta a + a_{11} a + a_{12} i \\ \frac{\partial i}{\partial t} & = & D_i \Delta i + a_{21} a + a_{22} i \end{cases}$$

Merk op dat a en i nu de afstand tot het evenwicht zijn!

En nu? Stap 2: Een cosinus

Turing patroon ontstaat als:
spatieel heterogene verstoring wordt geamplificeerd tot periodiek patroon

Laten we voor het gemak vast beginnen met periodiek patroon:

$$\begin{aligned} a(x,0) = & \quad A(0)cos(kx) \\ i(x,0) = & \quad I(0)cos(kx) \end{aligned}$$

Wat gebeurt er dan met?:

$$\begin{aligned} a(x,t) = & \quad A(t)cos(kx) \\ i(x,t) = & \quad I(t)cos(kx) \end{aligned}$$

Hiervoor vullen we het in:

$$\begin{cases} \frac{\partial(A\cos(kx))}{\partial t} = D_a\Delta(A\cos(kx)) + a_{11}(A\cos(kx)) + a_{12}(I\cos(kx)) \\ \frac{\partial(I\cos(kx))}{\partial t} = D_i\Delta(I\cos(kx)) + a_{21}(A\cos(kx)) + a_{22}(I\cos(kx)) \end{cases}$$

En nu? Stap 3: Van PDE naar ODE!

Vervolgens doen we twee extra aannames:
1.) $cos(kx)$ is constant in de tijd
2.) A is constant in de ruimte

Hieroor kunnen we:

$$\begin{cases} \frac{\partial(A\cos(kx))}{\partial t} = D_a\Delta(A\cos(kx)) + a_{11}(A\cos(kx)) + a_{12}(I\cos(kx)) \\ \frac{\partial(I\cos(kx))}{\partial t} = D_i\Delta(I\cos(kx)) + a_{21}(A\cos(kx)) + a_{22}(I\cos(kx)) \end{cases}$$

Herschrijven tot:

$$\begin{cases} \cos(kx)\frac{\partial A}{\partial t} = -k^2 D_a A\cos(kx) + a_{11}\cos(kx)A + a_{12}\cos(kx)I \\ \cos(kx)\frac{\partial I}{\partial t} = -k^2 D_i I\cos(kx) + a_{21}\cos(kx)A + a_{22}\cos(kx)I \end{cases}$$

En vervolgens

$$\begin{cases} \frac{\partial A}{\partial t} = -k^2 D_a A + a_{11}A + a_{12}I \\ \frac{\partial I}{\partial t} = -k^2 D_i I + a_{21}A + a_{22}I \end{cases}$$

We hebben van een PDE een ODE gemaakt met Ds en k als parameters!

De laatste voorwaarde

Met diffusie wordt de Jacobiaan:

$$J = \begin{pmatrix} -D_a k^2 + a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & -D_i k^2 + a_{22} \end{pmatrix}$$

met k de golflengte van de verstoring.

$$trJ = -D_a k^2 + a_{11} - D_i k^2 + a_{22} < 0$$

Door eerdere eis ($a_{11} + a_{22} < 0$) moet gelden $trJ < 0$

Dus evenwicht kan alleen instabiel zijn als $detJ < 0$:

$$(-D_a k^2 + a_{11}) * (-D_i k^2 + a_{22}) - a_{12} * a_{21} < 0$$

De laatste voorwaarde (2)

Vul in $x = k^2$ en herschrijf als:

$$D_a D_i x^2 - (D_a a_{22} + D_i a_{11})x + a_{11} * a_{22} - a_{21} * a_{12} \quad < \quad 0$$

Parabool met minimum, dus voor < 0 moet minstens de top < 0
Vind locatie top (afgeleide gelijk aan 0):

$$2D_a D_i x_{min} - D_a a_{22} - D_i a_{11} = 0$$
$$x_{min} = \frac{D_a a_{22} + D_i a_{11}}{2D_a D_i}$$

En hoogte top:

$$\begin{aligned} f_{min} &= \frac{(D_a a_{22} + D_i a_{11})^2}{4D_a D_i} - \frac{(D_a a_{22} + D_i a_{11})^2}{2D_a D_i} + a_{11} * a_{22} - a_{21} * a_{12} \\ f_{min} &= -\frac{(D_a a_{22} + D_i a_{11})^2}{4D_a D_i} + a_{11} * a_{22} - a_{21} * a_{12} \end{aligned}$$

De laatste voorwaarde (3)

Dus dit geeft ons:

$$D_a a_{22} + D_i a_{11} \quad > \quad 2\sqrt{D_a D_i * (a_{11} * a_{22} - a_{21} * a_{12})}$$

En dus met eerdere voorwaardes:

$$\begin{cases} a_{11} + a_{22} < 0 \\ a_{11} * a_{22} - a_{21} * a_{12} > 0 \\ D_a a_{22} + D_i a_{11} > 2\sqrt{D_a D_i * (a_{11} * a_{22} - a_{21} * a_{12})} > 0 \end{cases}$$

We versimpelen dit verder tot:

$$\begin{cases} a_{11} + a_{22} < 0 \\ a_{11} * a_{22} - a_{21} * a_{12} > 0 \\ D_a a_{22} + D_i a_{11} > 0 \end{cases}$$

En nu ..?

Om

1)$a_{11} + a_{22} < 0$ **en** 2)$D_a a_{22} + D_i a_{11} > 0$ vereist

1) $a_{11} > 0$ en $a_{22} < 0$, waarbij $|a_{22}| > |a_{11}|$ en
2) $D_i|a_{11}| > D_a|a_{22}$ of $\frac{D_i}{|a_{22}|} > \frac{D_a}{|a_{11}|}$

Hieruit volgt

1) A is een activator en I een inhibitor

2) Diffusie van I is substantieel sneller dan diffusie van A

Verder ...

We moeten ook nog voldoen aan $a_{11} * a_{22} - a_{21} * a_{12} > 0$

omdat $a_{11} > 0$ en $a_{22} < 0$ geldt $a_{11} * a_{22} < 0$

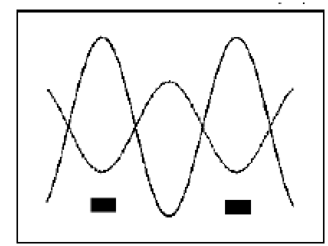
dit vereist $-a_{21} * a_{12} > 0$, dus $a_{21} * a_{12} < 0$

en dus of $a_{21} > 0$ en $a_{12} < 0$ of vice versa

Twee mogelijke Turing systemen

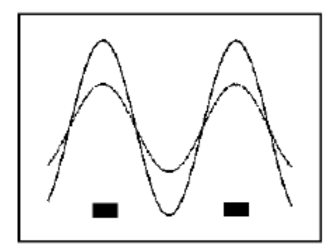
A en I varieren in fase met elkaar:

Positive feedback system : $\begin{pmatrix} + & + \\ - & - \end{pmatrix}$



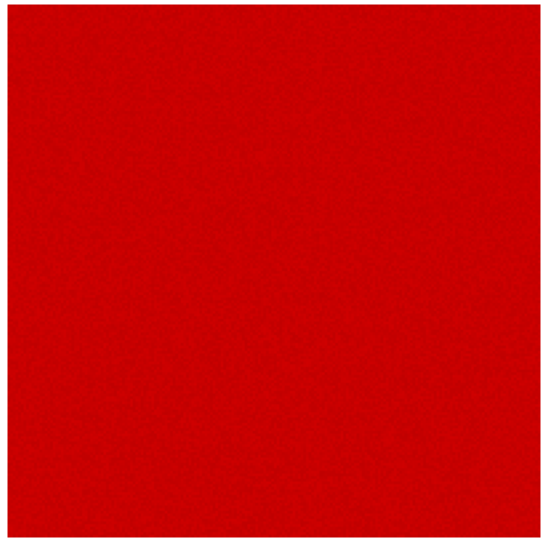
A en I varieren uit fase met elkaar:

Activator – inhibitor system : $\begin{pmatrix} + & - \\ + & - \end{pmatrix}$



Stippel patronen

Turing mechanisme kan leiden tot stippel patronen:

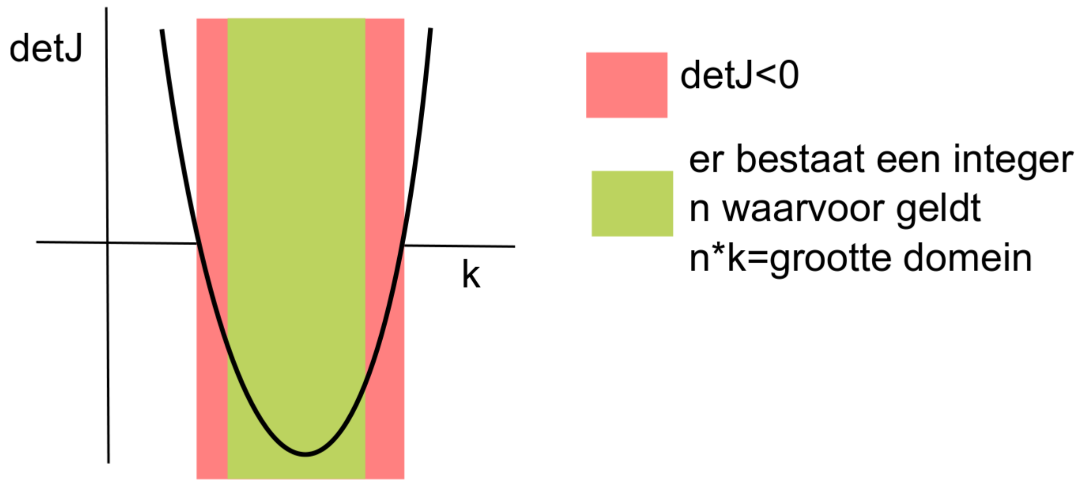


Intuitief:

Ga uit van positieve feedback: I verspreidt, dit leidt tot activatie van A vlabkij, vervolgens onderdrukt dit I lokaal. Hierdoor krijg je alternerende pieken van I en A.

Golflente van Turing patroon

Wat bepaalt de golflengte van een Turing patroon?

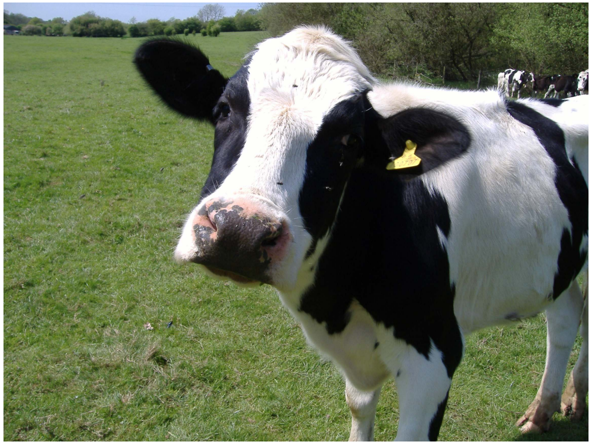


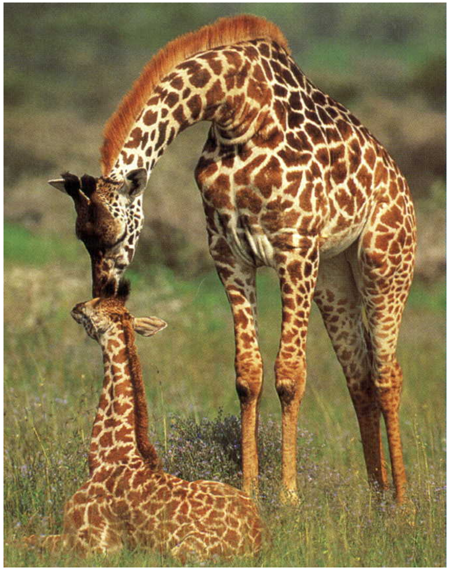
$$detJ = (-D_a k^2 + a_{11})(-D_i k^2 + a_{22}) - a_{12} * a_{21}$$

Alleen golflengtes k waarvoor $detJ < 0$ genereren patronen
Domein grootte + boundary condities bepaalt welke passen
Passende patroon met grootste eigenwaarde wint

Huidpatronen

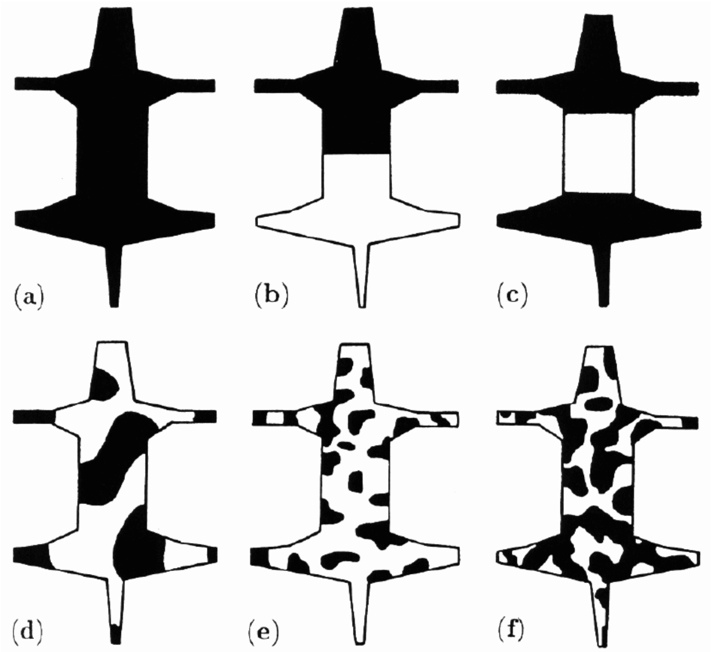
Turing mechanisme vaak gebruikt om huidpatronen te verklaren:






Size matters

Grootte van het dier versus Turing golflengte bepaalt huidpatroon:

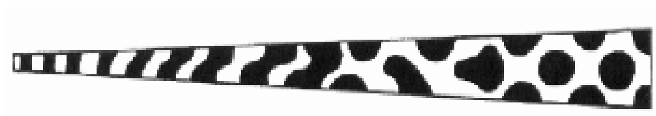


Kleinere golflengte op even groot dier: meer kleinere stippen

Zelfde golflengte op groter dier: meer even grote stippen

Shape matters

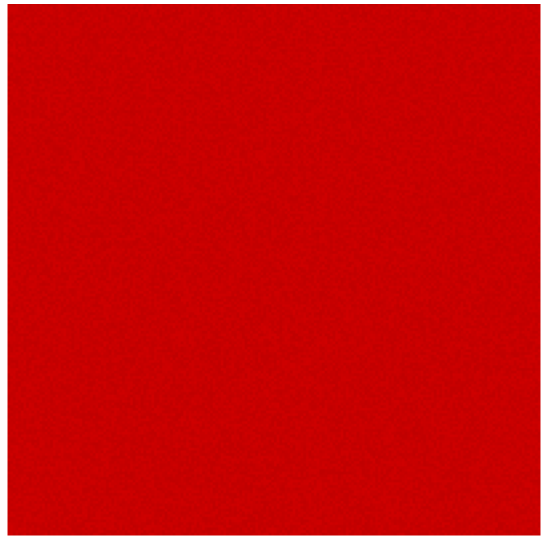
Als de ruimte smal wordt smelten stippen samen tot strepen.
Gestippelde dieren hebben dus vaak een gestreepte staart.



Maar hoe zit het met die baby tapir?

Strepen ipv stippels

Strepen treden ook op in niet smalle domeinen:



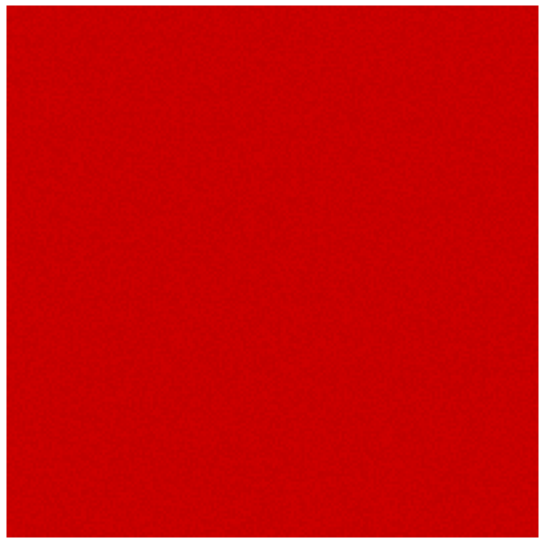
Strepen zijn oplossing voor 2 conflicterende eisen:

- A heeft I in de buurt nodig voor initiele activatie
- A heeft veel A nodig voor autocatalyse

Eisen worden in de 2 verschillende richtingen vervuld: strepen

Georienteerde strepen

Gradienten in parameters of anisotropie diffusie:



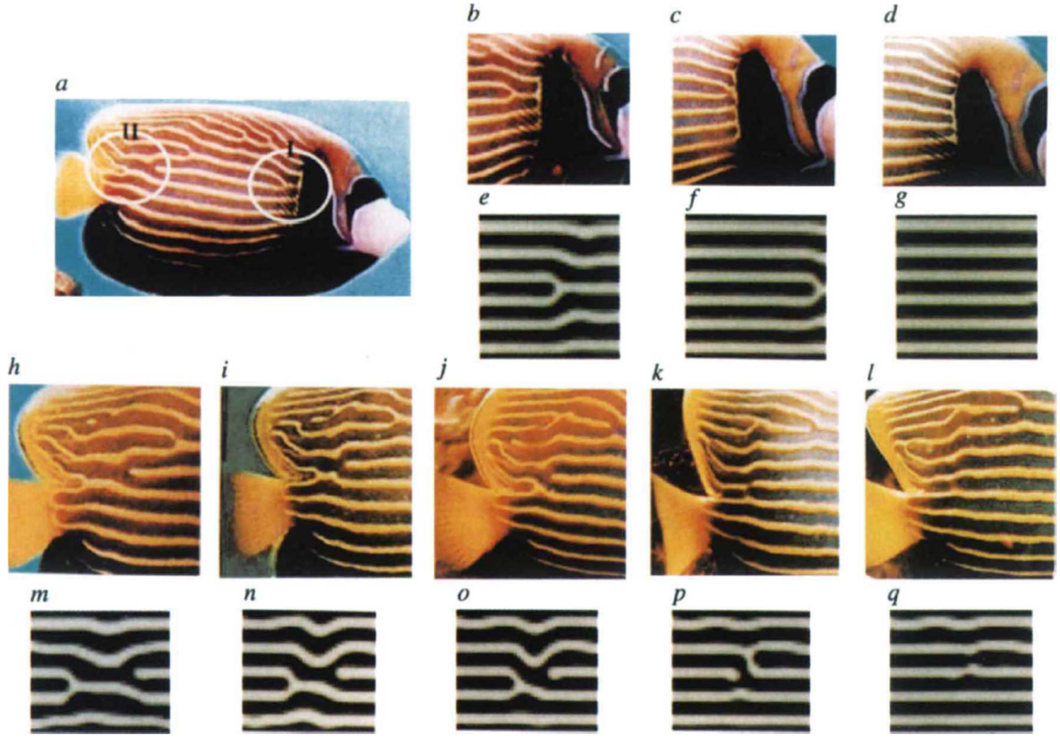
Zebra strepen

Merk op hoe streep richting verandert over het lijf!

Domein grootte en vorm, gradienten en anisotropie van invloed.

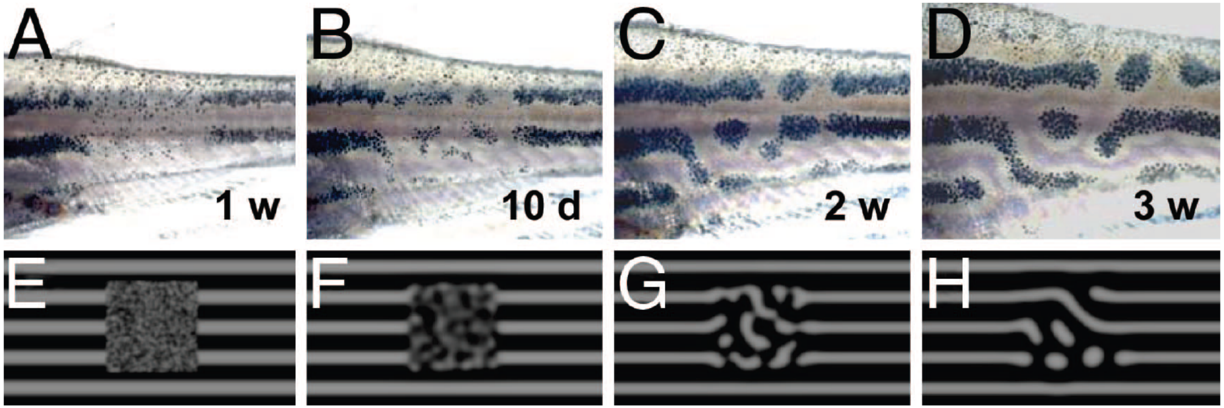
Hoe bewijs je een Turing patroon?: Groei

Groei veranderingen lijken op die in Turing systeem.



Hoe bewijs je een Turing patroon?: Perturbatie

Laser ablatie herstel lijkt op dat in Turing systeem.

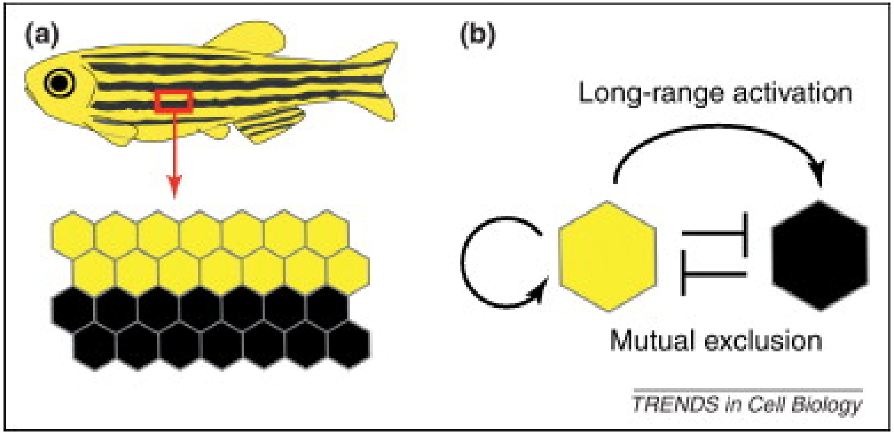


Suggereert maar bewijst geen Turing mechanisme!

Hoe bewijs je een Turing patroon?: Biologie!

Cellulaire basis voor Turing patroon?

Interacties tussen twee types pigment cellen:
melanophoren (zwart) en xantophoren (geel)



Hoe bewijs je een Turing patroon?: Wiskunde

3 variable system

$$\frac{\partial u}{\partial t} = F(u, v, w) - c_u u + D_u \nabla^2 u$$

$$\frac{\partial v}{\varepsilon t} = G(u, v, w) - c_v v + D_v \nabla^2 v$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} = H(u, v, w) - c_w w + D_w \nabla^2 w$$

2 by 2 interactions

$$F(u, v, w) = \begin{cases} 0 & : \quad c_1 v + c_2 w + c_3 < 0 \\ c_1 v + c_2 w + c_3 & : \quad 0 < c_1 v + c_2 w + c_3 < U \\ U & : \quad U < c_1 v + c_2 w + c_3 \end{cases}$$

$$G(u, v, w) = \begin{cases} 0 & : \quad c_4 u + c_5 w + c_6 < 0 \\ c_4 u + c_5 w + c_6 & : \quad 0 < c_4 u + c_5 w + c_6 < V \\ V & : \quad V < c_4 u + c_5 w + c_6 \end{cases}$$

$$H(u, v, w) = \begin{cases} 0 & : \quad c_7 u + c_8 v + c_9 < 0 \\ c_7 u + c_8 v + c_9 & : \quad 0 < c_7 u + c_8 v + c_9 < W \\ W & : \quad W < c_7 u + c_8 V + c_9 \end{cases}$$

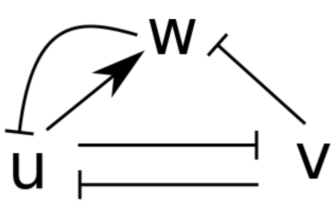
parameter values

$c_1 = -0.04$; $c_2 = -0.055$;

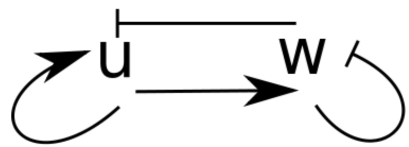
$c_4 = -0.05$; $c_5 = 0.0$;

$c_7 = 0.016$; $c_8 = -0.03$;

$D_u = 0.02$; $D_v = 0.02$; $D_w = 0.2$;



~

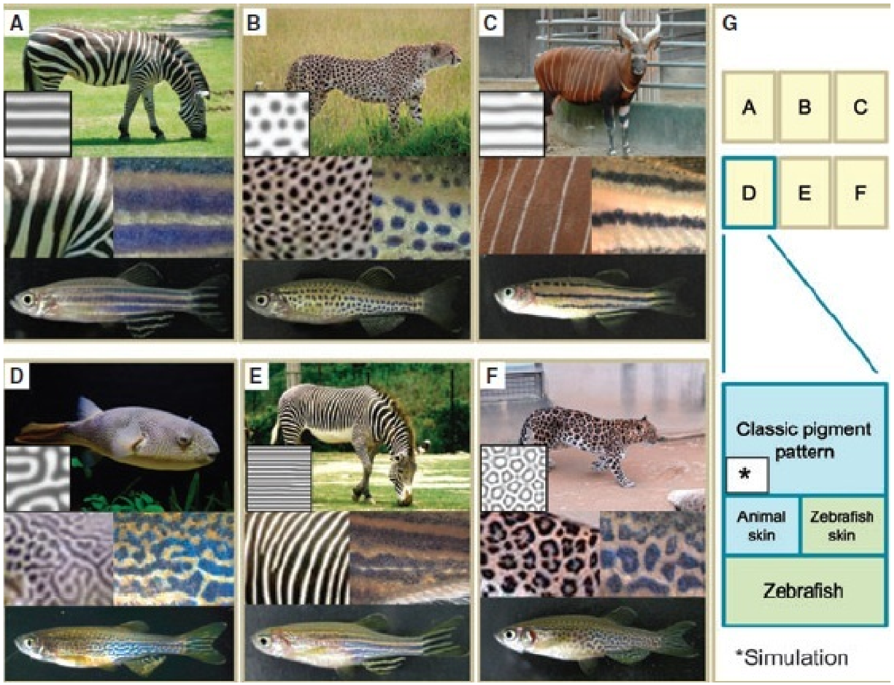


$$= \begin{pmatrix} + & - \\ + & - \end{pmatrix}$$

en Du<<Dw

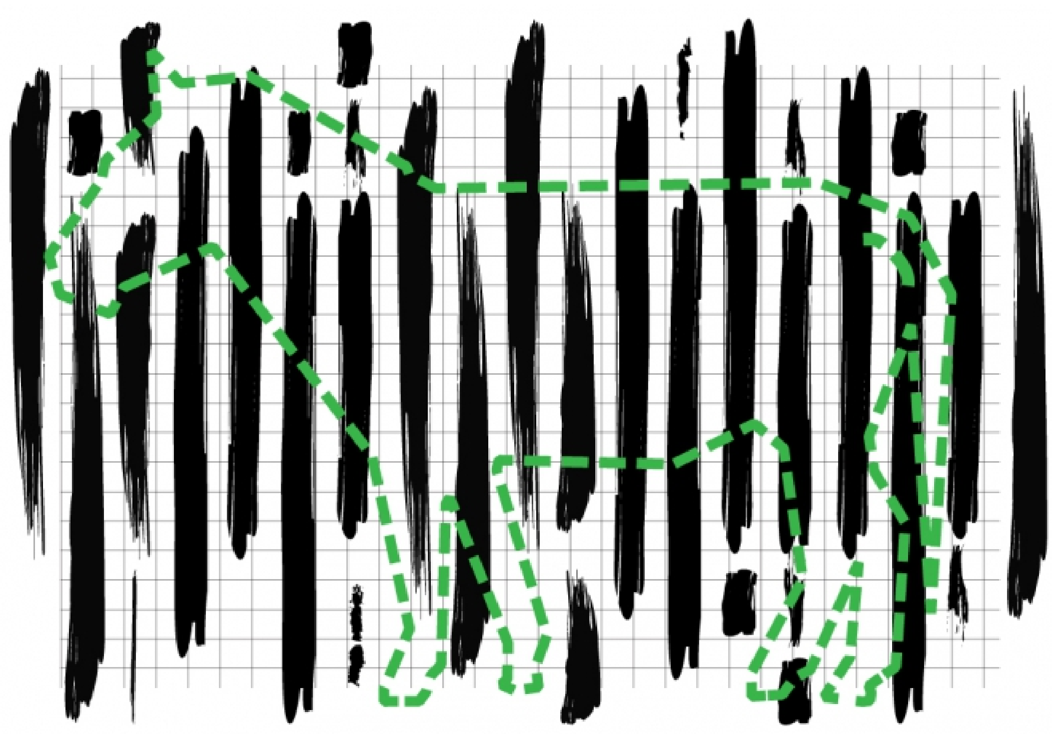
The proof of the pudding

Bij Turing patroon moeten parameterverandering ander patroon geven.



In zebravis veranderen patronen door het gen connexin41.8 te beinvloeden

Strepen, maar de ZEBRA zelf dan?

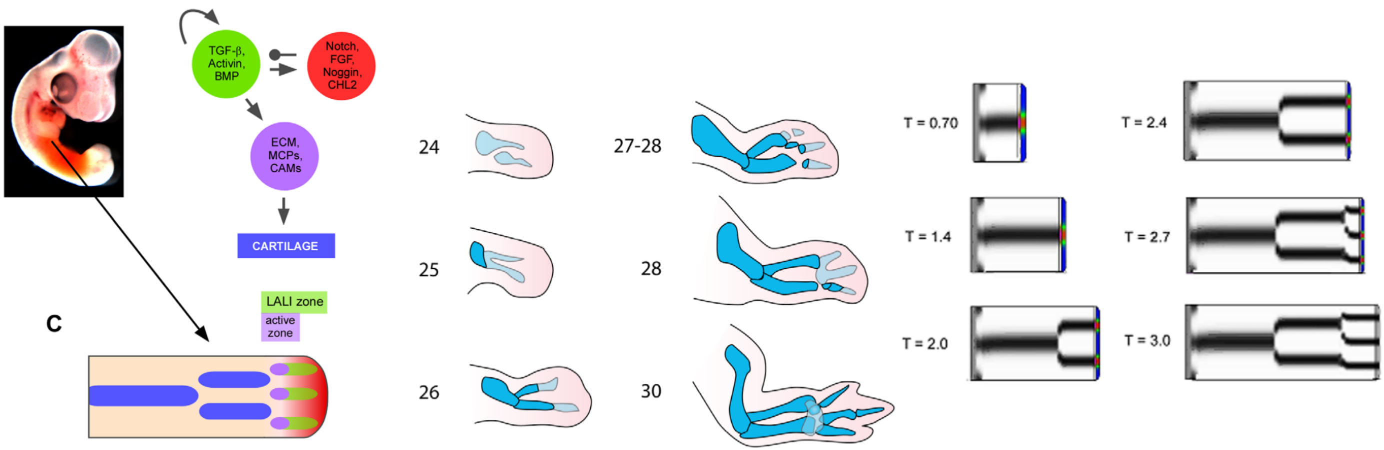


Plaatje van Job Boot

Well, the stripes are easy. But what about the horse part?
Alan Turing on the zebra, quoted by Francis Crick (1972)

Het begin is er: zebra poten (of benen?)

Turing patroon met gradient:



Uit: Zhu, Zhang, Alber and Newman, 2010

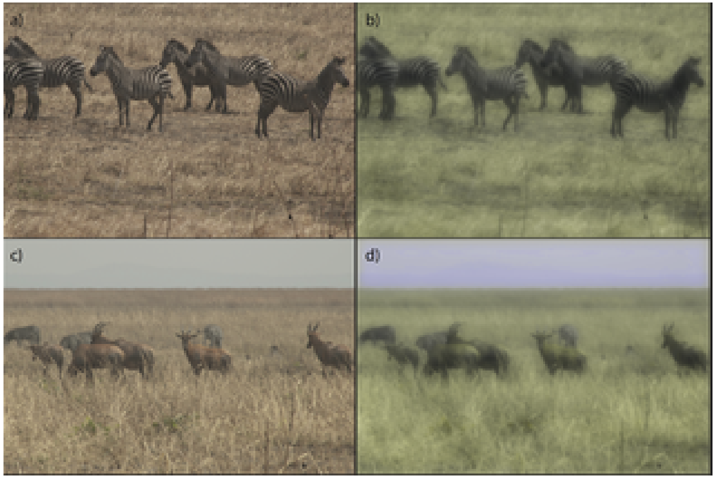
Gedurende uitgroei neemt gradient af

Deze “parameter change” veroorzaakt bifurcaties in het Turing patroon

Zorgt voor 1-2-veel botten patroon in “boven arm”, “onderarm”, “hand”

WAAROM kreeg de zebra zijn strepen?

Zebra stripes through the eyes of their predators, zebras and humans
Melin *et al.*, PLoS One, 22 januari 2016

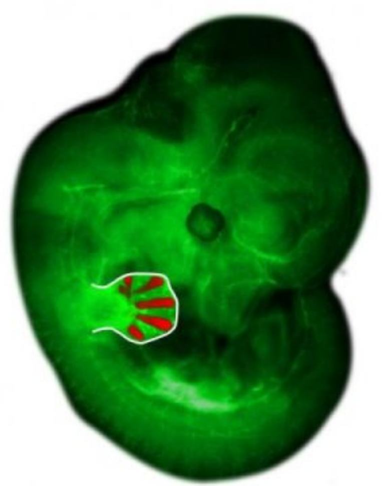


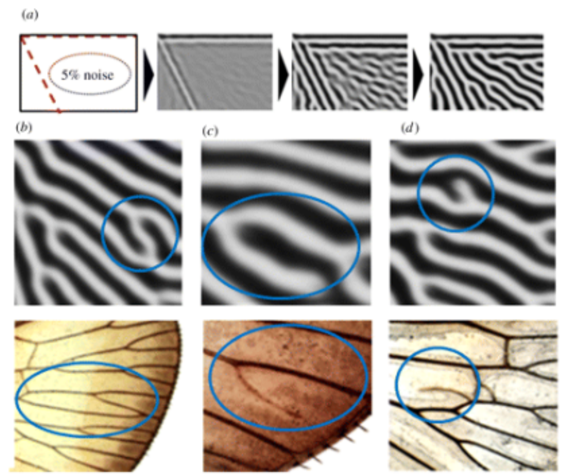
Strepen helpen helemaal niet tegen zichtbaarheid!
Zebra's zijn zelfs voorkeursprooi van leeuwen!

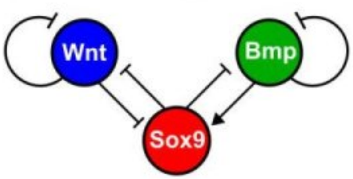
Waarom dan geevolueerd?

verminderen last van vliegen!

Voorbeelden van andere (potentiele) Turingpatronen







Niet alle periodieke patronen zijn Turing patronen!

Kogelvis maakt een liefdesnestje

Vragen

Bedankt voor jullie aandacht!