Universidad de La Coruña

MÁSTER EN MATEMÁTICA INDUSTRIAL

Mecánica de tejidos Blanch.Mercader et al. Soft Matter (2017)

Modelización en Biomedicina

Miriam Gutiérrez Serrano

Índice

1. Ecuaciones y condiciones del modelo

Para describir el comportamiento de un tejido en expansión, consideramos el modelo propuesto por Blanch-Mercader et al. (Soft Matter, 2017), que caracteriza el acoplamiento entre los esfuerzos internos, el movimiento celular y la densidad celular.

El sistema de ecuaciones propuesto es el siguiente:

$$\sigma_{xx} = \eta \partial_x v_x \tag{1}$$

$$\partial_x \sigma_x x = \xi v_x - T_0 p_x \tag{2}$$

$$0 = -p_x + L_c^2 \partial_{xx}^2 p_x \tag{3}$$

donde

- σ_{xx} representa los esfuerzos extensionales en la dirección x.
- η es el coeficiente de viscosidad o fricción efectiva entre células.
- v_x es la componente de la velocidad celular en la dirección x.
- ξ representa la intensidad de la fricción con el sustrato.
- p_x describe el campo de polarización, cuya dinámica obedece una ecuación tipo difusión-amortiguamiento.
- El término $-T_0 p_x$ representa la fuerza activa generada por la polarización celular.

Para completar el sistema, se introduce una ecuación de continuidad para la densidad celular $\rho(x, t)$:

$$\partial_t \rho + \partial_x(\rho v_x) = 0, \tag{4}$$

la cual permite calcular la variación de la densidad celular a medida que el tejido se va expandiendo.

Las variables principales del modelo son: el esfuerzo σ_{xx}, la velocidad v_x, la polarización p_x y la densidad ρ. Para resolver el sistema, se imponen las siguientes condiciones de contorno:

- Para la polarización, se asume que se establece rápidamente en el borde del frente, por lo que

  $$p_x(x_f) = 1 \tag{5}$$

  Lejos del frente, es decir, en $x \to -\infty$, se considera que las células no perciben ninguna señal de movimiento, así imponemos

  $$p_x(x \to -\infty) = 0 \tag{6}$$

- Para el campo de esfuerzos:

  $$\sigma_{xx}(x_f) = 0 \tag{7}$$

- Para la velocidad

  $$v_x(x \to -\infty) = 0 \tag{8}$$

- Para la densidad celular:

  $$\rho(x \to -\infty) = \rho_0, \tag{9}$$

  donde ρ representa la densidad inicial uniforme del tejido.

2. Cambio de varible adimensionalización del sistema

Sustituimos la variable espacial x por una nueva variable adimensional X, definida como:

$$X = \frac{x - x_f(t)}{L_c},$$

donde $x_f(t)$ representa la posición del frente.

Introducimos además las siguientes variables adimensionales:

$$\Sigma = \frac{\sigma_{xx}}{\sigma_c}, \quad V = \frac{v_x}{v_c}, \quad R = \frac{\rho}{\rho_0}, \quad \lambda = \frac{L_\eta}{L_c} = \sqrt{\frac{\eta}{\xi}} L_c.$$

Aplicando la regla de la cadena para el cambio de variable espacial obtenemos:

$$\partial_x = \frac{1}{L_c} \partial_X, \tag{10}$$

$$\partial_{xx} = \frac{1}{L_c^2} \partial_{XX}. \tag{11}$$

Para simplificar la notación, escribimos $p_x = P$.

Sustituyendo en la ecuación (3), obtenemos:

$$0 = -P + \partial_{XX} P.$$

De forma análoga, en la ecuación (1):

$$\sigma_{xx} = \eta \partial_x v_x \quad \Rightarrow \quad \Sigma = \frac{\eta v_c}{\sigma_c L_c} \partial_X V.$$

De aquí se deduce:

$$\partial_X V = \frac{\sigma_c L_c}{\eta v_c} \Sigma.$$

Y en la ecuación (2):

$$\partial_x \sigma_{xx} = \xi v_x - T_0 P \quad \Rightarrow \quad \frac{\sigma_c}{L_c} \partial_X \Sigma = \xi v_c V - T_0 P,$$

que puede escribirse como:

$$-\frac{\sigma_c}{\xi v_c L_c} \partial_X \Sigma = V - \frac{T_0}{\xi v_c} P.$$

A partir de esta última ecuación, definimos la velocidad característica imponiendo:

$$\frac{T_0}{\xi v_c} = 1 \quad \Rightarrow \quad v_c = \frac{T_0}{\xi}.$$

Esta elección refleja un balance entre la fuerza activa generada por la polarización celular y la fricción con el sustrato.

Asimismo, queremos que todos los coeficientes del balance de fuerzas adimensional sean unidad. Para ello, imponemos:

$$\frac{\sigma_c}{\xi L_c v_c} = 1 \quad \Rightarrow \quad \sigma_c = \xi L_c v_c = L_c T_0.$$

Sustituyendo estas relaciones, obtenemos:

$$\frac{\sigma_c L_c}{\eta v_c} = \frac{L_c^2}{\eta / \xi} = \lambda^{-2}.$$

El parámetro adimensional λ cuantifica la relación entre las dos escalas espaciales características presentes en el problema:

1. L_c: longitud característica que determina la distancia necesaria para que una célula perciba el campo de polarización de otra.

2. Existen dos formas de fricción en el modelo: una fricción local (proporcional a ξv_x), sin escala espacial asociada, y otra derivada del gradiente de velocidad, presente en la ley constitutiva, que introduce una escala espacial característica. Esta se relaciona mediante:
$$\frac{\eta}{\xi} = \text{longitud}^2,$$
por lo que el cociente $\sqrt{\eta/\xi}$ representa la escala a la que ambas formas de fricción resultan comparables.

   Finalmente, la ecuación constitutiva se reescribe como:
$$\partial_X \sigma_{xx} = \eta\, \partial^2_{xx} v_x,$$
reflejando la caracterización de la fricción compresiva en la dinámica del tejido.

En resumen, nuestro sistema de ecuaciones adimensional es el siguiente:

$$\lambda^{-2}\Sigma = \partial_X V \tag{12}$$
$$\partial_X \Sigma = V - P \tag{13}$$
$$0 = -P + \partial^2_{XX} P \tag{14}$$

con condiciones de contorno

$$\Sigma(0) = 0 \tag{15}$$
$$V(-\infty) = 0 \tag{16}$$
$$P(-\infty) = 0 \tag{17}$$
$$P(0) = 1 \tag{18}$$

3. Resolución analítica

Resolución analítica del sistema adimensional

Partimos de la ecuación adimensional para la polarización P:

$$0 = -P + \partial_{XX} P. \tag{19}$$

La solución general de esta ecuación lineal de coeficientes constantes es de la forma:

$$P(X) = C_p e^X + D_p e^{-X}.$$

Imponemos las condiciones de contorno:

$$P(0) = 1,$$
$$P(-\infty) = 0.$$

Como $e^{-X} \to \infty$ cuando $X \to -\infty$, la condición en $-\infty$ implica $D_p = 0$. Por tanto:

$$P(X) = C_P e^X.$$

Aplicando $P(0) = 1$, se obtiene $C_P = 1$, y así:

$$P(X) = e^X.$$

Esto refleja que la polarización crece exponencialmente a medida que nos acercamos al frente del tejido. Nos falta calcular la velocidad y los esfuerzos.

Para hallar el campo de velocidades, usamos la ecuación:

$$\lambda^2 \partial_{XX}^2 V = V - P = V - e^X. \tag{20}$$

Proponemos una solución general compuesta por:

$$V(X) = V_h(X) + V_p(X),$$

donde V_h es la solución de la homogénea asociada y V_p una solución particular.
Proponemos una solución homogénea $V_h = e^{\mu X}$:

$$\mu^2\lambda^2 = 1 \Rightarrow \mu^2 = \pm\lambda^{-1}.$$

Entonces:

$$V_h(X) = Ae^{\frac{X}{\lambda}} + Be^{\frac{-X}{\lambda}}.$$

Buscamos una solución particular de la forma $V_p(X) = Ce^X$. Sustituyendo:

$$\partial_{XX} V_p = Ce^X = V_p - e^X = Ce^X - e^X \Rightarrow C = \frac{1}{1-\lambda^2}.$$

Así, la solución general es:

$$V(X) = Ae^X + Be^{-X} + \frac{1}{1-\lambda^2}e^X.$$

Aplicando la condición de contorno $V(-\infty) = 0$, se impone $B = 0$.
Evaluando en $X = 0$, donde $\Sigma(0) = 0$, se obtiene:

$$\Sigma = \lambda^2 \left(\frac{A}{\lambda} e^{\frac{X}{\lambda}} + \frac{e^X}{1-\lambda^2} \right) \Rightarrow$$

$$0 = \left(\frac{A}{\lambda} + \frac{1}{1-\lambda^2} \right)$$

Resolviendo:

$$A = \frac{-\lambda}{1-\lambda^2}.$$

Sustituyendo:

$$V(X) = \left(\frac{-\lambda e^{\frac{X}{\lambda}} + e^X}{1-\lambda^2} \right) e^X.$$

A continuación, partimos de la ecuación de conservación de la densidad:

$$\partial_t \rho + \partial_x(\rho v_x) = 0.$$

Definimos las variables adimensionales:

$$X = \frac{x - x_f(t)}{L_c}, \quad T = \frac{t}{t_c}, \quad V = \frac{v_x}{v_c}, \quad R = \frac{\rho}{\rho_\infty}.$$

Derivando por la regla de la cadena:

$$\partial_t = \partial_T \cdot \frac{1}{t_c} + \partial_t X \partial_X = \frac{1}{t_c}\partial_T - \frac{\dot{x}_f}{L_c}\partial_X.$$

Como $\dot{x}_f = v_c V(0)$, se tiene:

$$\partial_t R = \frac{1}{t_c}\partial_T R - \frac{v_c V(0)}{L_c}\partial_X R.$$

La derivada respecto de x,

$$\partial_x = \partial_x T \partial_T + \partial_x X \partial_X = \frac{1}{L_c}\partial_X$$

La derivada del término de flujo es:

$$\partial_x(\rho v_x) = \frac{1}{L_c}\partial_X(RV).$$

Sustituyendo todo en la ecuación de continuidad:

$$\rho_\infty \frac{1}{t_c}\partial_T R - \rho_\infty \frac{v_c V(0)}{L_c}\partial_X R + \rho_\infty \frac{v_c}{L_c}\partial_X(RV) = 0.$$

Multiplicando por $\dfrac{L_c}{v_c\,\rho_\infty}$ y tomando $\dfrac{L_c}{v_c t_c} = 1 \Rightarrow t_c = \dfrac{L_c}{v_c}$, obtenemos la forma adimensional

$$\partial_T R - V(0)\partial_X R + \partial_X(RV) = 0. \tag{21}$$

y todos los prefactores quedan de orden unidad.

4. Resolución numérica de la ecuación para la densidad

La ecuación de continuidad adimensional que gobierna la evolución temporal de la densidad celular es:

$$\partial_T R - V(0)\,\partial_X R + \partial_X(RV) = 0,$$

donde $R(X,T)$ es la densidad celular, y $V(X)$ la velocidad previamente obtenida analíticamente.

Para resolver numéricamente esta ecuación, se utiliza un esquema explícito basado en la función `solve_ivp` de `scipy.integrate`. La derivada temporal se evalúa utilizando la expresión obtenida por diferenciación espacial del flujo de masa:

$$\partial_T R = V(0)\,\partial_X R - \partial_X(RV),$$

donde las derivadas espaciales se aproximan mediante diferencias finitas centradas de segundo orden.

La condición inicial impuesta es $R(X,0) = 1$, es decir, densidad uniforme al inicio. El dominio espacial considerado es $X \in [-20, 0]$ y el tiempo se integra hasta $T = 10$.

El resultado de la integración se presenta en la Figura 1, donde se observa la evolución espacio-temporal del campo de densidad.

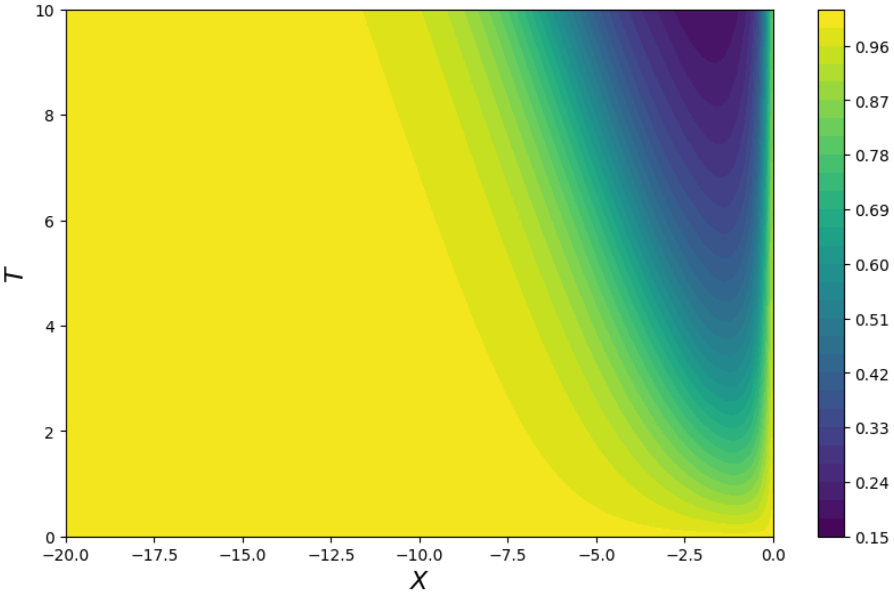

Figura 1: Evolución espacio-temporal del campo de densidad adimensional $R(X, T)$.

5. Representación de las variables adimensionales

A continuación, se representa gráficamente el perfil espacial de las variables clave del modelo: la polarización $P(X)$, el esfuerzo extensivo $\Sigma(X)$, y la velocidad $V(X)$, usando las expresiones analíticas obtenidas previamente.

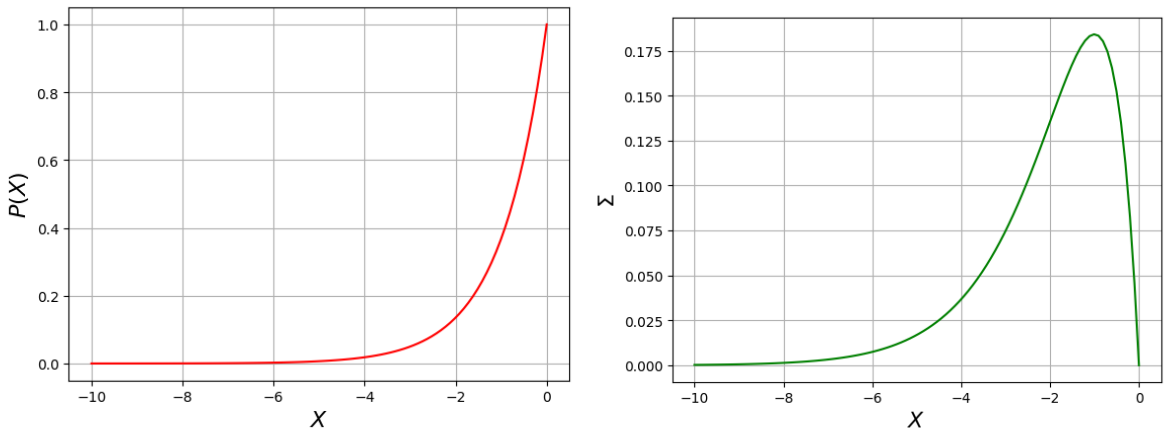

Figura 2: Izquierda: campo de polarización $P(X)$. Derecha: campo de esfuerzo extensivo $\Sigma(X)$.

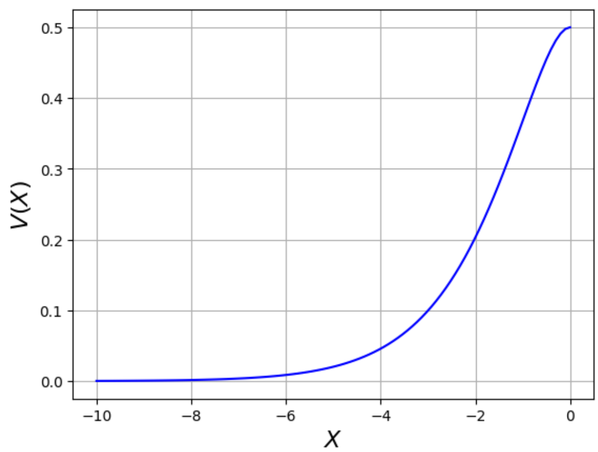

Figura 3: Perfil de la velocidad celular adimensional $V(X)$.

La polarización crece exponencialmente cerca del frente ($X \approx 0$), como se espera al imponer $P(0) = 1$. El esfuerzo Σ alcanza un máximo en una región intermedia del tejido, disminuyendo en ambos extremos. La velocidad también aumenta hacia el frente.

6. Discusión de las hipótesis del modelo

El modelo propuesto reproduce varios comportamientos observados experimentalmente en tejidos celulares:

- El frente de densidad se propaga hacia la izquierda con forma suavizada.
- La forma del perfil de velocidad, creciente hacia el frente, refleja que las células líderes arrastran a las posteriores, fenómeno consistente con la polarización dirigida y la transmisión mecánica entre células.
- La acumulación de esfuerzos en una región intermedia también se ha descrito en experimentos, como indicio de tensiones generadas por la tracción celular.

Este marco continuo y adimensional permite capturar los elementos esenciales de la propagación de un frente de tejido y constituye una base sólida para extender el modelo hacia escenarios más complejos.