



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

Modelos de campo fase en el estudio de los meristemos

TESIS

Que para obtener el grado de: Maestro en Ciencias (Física)
Presenta: Lorena Marisol García Iglesias
Director de tesis: Dr. Rafael Ángel Barrio Paredes

Miembros del Comité Tutorial:
Dr. Rafael Ángel Barrio Paredes, Dr. Thomas Gorin, y Dr. José Luis Mateos
Trigos
México D. F., 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

RESUMEN

En el presente trabajo se muestra un modelo matemático el cual simula el crecimiento y desarrollo de los meristemas. Los meristemas son células indiferenciadas presentes en las plantas, existen los meristemas primarios, los cuales son el meristema apical caulinar (meristema en las flores) y el meristema apical radicular (meristema en las raíces), así como los meristemas secundarios, una variedad que muchas plantas desarrollan en su etapa postembriónica. Al igual que las células madre en los animales, éstas pueden convertirse en cualquier tipo de célula en la planta, con la diferencia de que los meristemas se encuentran presentes en las plantas toda su vida.

En este modelo de crecimiento se utiliza un campo fase como auxiliar en la representación del meristema, simulando así a la membrana como una región difusa que cambia gradualmente de un estado a otro, en este caso pasa del interior al exterior de manera gradual. En este trabajo se muestra etapa por etapa el desarrollo de este modelo, describiendo inicialmente cómo es el modelo de campo fase, y como es su comportamiento para así obtener el potencial químico adecuado para el sistema. Después, se desarrolla un modelo de multifases para así simular la codependencia que existe entre el meristema y el morfógeno.

Seguido, se presenta el desarrollo matemático de un tensor de esfuerzos, el cual influye en la dinámica de la sustancia química. Como etapa final del modelo, se presentan variantes en las condiciones iniciales del morfógeno, las cuales conllevan a un rompimiento de simetría, una de estas variantes involucra el modelo BVAM, el cual es un modelo de reacción-difusión de Turing. En los capítulos anteriores se describen los cálculos numéricos de cada etapa del modelo, y se presentan los resultados de cada caso.

En el último capítulo se presentan las conclusiones de este trabajo.

Contenido

1. Introducción	1
2. Preliminares	5
2.1. Células madre en animales y plantas	5
2.2. Meristemas	6
2.3. Modelo de campo fase	12
3. Implementación del campo fase en la energía libre de Canham-Helfrich	15
3.1. Ecuación de Cahn-Hilliard	16
3.2. Función distancia con signo	17
3.3. Modelo mínimo	18
4. Modelo de multifases	23
4.1. Modelo	23
4.2. Integración numérica	26
4.3. Tensor de esfuerzos	28
4.4. Rompimiento de simetría	31
5. Conclusiones	39
Bibliografía	40

Capítulo 1

Introducción

Las células madre ([Kno10],[Lau03]) son grupos de células sin diferenciación las cuales son capaces de dividirse y diferenciarse en diversos tipos de células especializadas, esto con el fin de dar sustento al crecimiento o reemplazar tejidos. Tanto animales como plantas tienen células madre ([Sab04],[HS14]), en ambos reinos, estas células tienen la habilidad de regenerarse a sí mismas con el fin de generar células hijas que produzcan nuevos tejidos. Las células madre son especialmente prominentes en las plantas, produciendo nuevos órganos y tejidos a lo largo de su vida. Las células madre en los animales y en las plantas (meristemos) comparten varias características, ya que ambas se mantienen en microambientes especializados, los cuales son conocidos como *nichos de células madre* [HS14], donde señales locales de un organizador actúan para mantener a las células madre adyacentes ([Sab04],[Lau03]).

En las plantas, dos nichos de células madre, el meristemo apical caulinar y el meristemo apical radicular, dan crecimiento al cuerpo de las plantas. Estos meristemos aparecen durante la embriogénesis, como polos opuestos del embrión, y se mantienen durante la vida de la planta. Dentro de la clasificación de los meristemos [TZ06], estos nichos se catalogan como los meristemos primarios, también existen otros nichos conocidos como meristemos secundarios. A fin de poder hacer un modelo simplificado en el que se pueda analizar el desarrollo de los meristemos, se considera a estas poblaciones de células en conjunto como una membrana biológica. Las membranas biológicas o biomembranas actúan como la frontera entre la organización interna celular y el medio a su alrededor. El estudio de las biomembranas es bastante atractivo por varias razones; por ejemplo, con el estudio de las membranas biológicas se obtiene una visión directa del posible papel que juegan las propiedades físicas universales en el com-

portamiento y función de los materiales biológicos. Las membranas están compuestas por varios tipos de lípidos (fosfolípidos, colesterol y glicolípidos) los cuales están auto-ensamblados en una bicapa fluida, y por una membrana de proteínas la cual está anclada a ésta. Sin embargo, las biomembranas no son solamente esta bicapa, sino que son entidades mucho más complejas, las cuales contienen varios tipos de lípidos y proteínas. Así que, desde el punto de vista molecular, las membranas biológicas son bastante complejas. A pesar de su complejidad, las biomembranas nos permiten explorar los factores bioquímicos y las propiedades físicas que interfieren en las funciones de los biomateriales, dando así la oportunidad de controlar dichas funciones.

En este trabajo, para simplificar el estudio de los meristemas, como se mencionó con anterioridad, se les trató como membranas biológicas, las cuales representan la interfase entre el medio intra celular y el exterior, pero, en base a lo anterior, tratar el problema de interfase de un meristemo es muy complejo, ya que al considerar a los meristemas como una membrana biológica, es complicado el simular dicha membrana de manera que nos represente una interfase entre el interior de ésta, y el medio a su alrededor, la cual cambie abruptamente de una fase a otra. Así que para abordar este problema, hemos usado el modelo de campo fase (o modelo de interfase difusa), el cual nos ayuda a tratar la membrana como una interfase que cambia gradualmente de una fase a otra, en vez de tratarla como si cambiara abruptamente. Por tanto, en este trabajo, se trata al meristemo como una interfase que cambia del interior al exterior, esto a través de un campo fase que nos sirve de auxiliar para simular la evolución de la membrana. El modelo de campo fase es una herramienta muy útil para tratar problemas interfaciales, tal es como aleaciones [KKS99].

En el primer capítulo se describen los preliminares para conocer el porqué del modelo, primero se da una descripción a grandes rasgos de los meristemas, donde se muestra la clasificación de éstos, así como las características que comparten con las células madre del reino animal. Después, se da una introducción al método del campo fase, esto con el fin de describir su importancia en la solución de problemas que involucren superficies entre dos fases.

En el segundo capítulo se describe el modelo de Cahn-Hilliard, una modelo físico-matemático que describe el proceso de la separación de fases, mediante el cual dos componentes de un fluido binario se separan espontáneamente. En la siguiente sección de este capítulo, se describe la implementación del modelo de Cahn-Helfrich, con el cual se obtiene un

modelo mínimo para la dinámica del campo fase, este modelo tiene relación con el modelo de Cahn-Hilliard.

En el tercer capítulo se describe la segunda etapa del desarrollo del modelo, se considera un “morfógeno” que tiene una codependencia con la membrana, favoreciendo el crecimiento y morfología de ésta. Dicho morfógeno es representado con otro campo auxiliar. La codependencia entre ambos campos fase se simula usando un modelo de multifases, en este modelo se tiene un sistema definido por la energía libre de Gibbs, donde dicha energía es función de los componentes químicos involucrados en la dinámica del meristemo. En este mismo capítulo se describe además la integración numérica del modelo, valores de los parámetros usados y sus respectivos resultados.

La siguiente sección de este capítulo describe el uso del tensor de esfuerzos en la dinámica del morfógeno, ya que al haber una codependencia entre el meristemo y el morfógeno, se puede suponer que la tensión en la membrana y su forma modifican la dinámica de esta sustancia. En esta sección también están incluidos la integración numérica, el valor de los parámetros usados y los resultados obtenidos.

En los sistemas biológicos, es importante que se presente un “rompimiento de simetría” para que el sistema alcance un estado de inestabilidad y con estas irregularidades tienda al crecimiento y cambio de forma [Tur52]. Es por eso que en la última parte de este capítulo presentamos dos formas de hacer este rompimiento de simetría, una forma fue mediante la distribución de dos o más máximos del morfógeno de manera equidistante. La otra forma fue mediante la implementación del modelo BVAM (Barrio-Varea-Aragón-Maini), el cual es un modelo en el que se tienen dos concentraciones, en este caso una de ellas representa al morfógeno y la otra a un catalizador o inhibidor que afecta a la primera sustancia, este modelo [BVAM99] presenta los patrones típicos en un modelo de Turing, es decir, líneas y puntos, además de transiciones entre estos, de hecho, este modelo aplicado en un principio para imitar la formación de patrones sobre la piel de varias especies de peces. En esta sección se muestran las simulaciones numéricas para ambos modelos de rompimiento de simetría, los valores de los parámetros para cada caso y sus respectivos resultados.

En el capítulo final se presentan las ideas más importantes del trabajo, dando una interpretación física y biológica a los resultados, y las conclusiones de todo el trabajo hecho en esta tesis.

Capítulo 2

Preliminares

2.1. Células madre en animales y plantas

El término *célula madre* fue usado al menos hace 60 años, cuando al hacer un análisis de linaje de células se sugirió que el sustento en el crecimiento de tumores es debido a algunas células madre [Ric55].

Las células madre forman una reserva de células sin diferenciación, dicha reserva provee de un suministro constante de células precursoras para mantener el crecimiento, formar tejidos o reemplazarlos. Tanto en los animales como en las plantas, las células madre se mantienen mediante señales intracelulares, las cuales sólo están disponibles en los nichos de células madre. Aunque las plantas usan diferentes señales y son más flexibles para establecer nichos en nuevas localizaciones.

2.1.1. Comunicación celular

Las señales dentro las células madre y entre ellas es muy importante, ya que si estas células no se dividen con la frecuencia adecuada, los tejidos no pueden crecer o ser reemplazados (como sucede durante el envejecimiento), o si la proliferación está fuera de control, interrumpiran el desarrollo normal, lo que puede provocar cáncer ([OS08],[HNM09]). Es por eso que el comportamiento de las células madre depende estrictamente de las señales provenientes de otras células. Como se ha mencionado con anterioridad, las células madre se mantienen en nichos donde las señales extracelulares están disponibles. Conforme las células se proliferan, sólo aquellas que se mantienen cerca de esas señales continúan comportándose como células madre, mientras que aquellas que se desplazan de dichas señales comienzan a diferenciarse.

Se ha demostrado la importancia de la comunicación celular para mantener a las células madre de las plantas, esto mediante el trabajo sobre mutantes de la planta *Arabidopsis* que no son capaces de mantener al meristemo apical caulinar. Laux y sus colegas [LMBJ96] aislaron plantas de *Arabidopsis* con mutaciones en el gen WUSCHEL (WUS). En estas plantas, el meristemo apical caulinar se empieza a formar, pero después las células comienzan a diferenciarse perdiendo así a las células madre. El gen WUS se apaga para codificar un factor de transcripción (una proteína que controla la actividad de los otros genes) el cual es expresado sólo en un pequeño número de células debajo de las células madre del meristemo apical [MSH⁺98].

2.2. Meristemos

Los meristemos son grupos de células isodiamétricas (que tienen iguales dimensiones en todos sus lados) con características embriónicas. Un meristemo puede retener su carácter embriónico indefinidamente, con la posibilidad de que ésto sea incluso por miles de años, como es el caso de los árboles. La razón de esta habilidad es que algunas células meristemáticas no se vuelven diferenciadas, y retienen su capacidad para la división celular.

Durante la embriogénesis, en las plantas no se generan directamente los tejidos y órganos del adulto. Sin embargo, la embriogénesis establece dos patrones de desarrollo básico que persisten y son fáciles de reconocer en la planta adulta:

1. El patrón de desarrollo apical-basal que tiene una simetría axial.
2. El patrón radial de tejidos que se encuentra en el tallo y raíz.

Patrón axial. Casi todas las plantas exhiben una polaridad axial, en la cual los tejidos y órganos están dispuestos en un orden preciso a lo largo de un eje lineal o polarizado. El meristemo apical del brote se encuentra en uno de los extremos de este eje, mientras que el meristemo apical radicular se encuentra en el otro.

Patrón radial. En los tallos y raíces los tejidos están acomodados en un patrón radial que se extiende desde el exterior del tallo o raíz, hasta su centro. Por ejemplo, si observamos la sección transversal de una raíz podemos ver tres anillos concéntricos de tejidos dispuestos a lo largo de un eje radial: una capa exterior que es la epidermis, la cual cubre la corteza y ésta a su vez cubre un cilindro vascular (la endodermis, periciclo, floema

y xilema).

La **protodermis** es el meristemo que da lugar a la epidermis, el **meristemo fundamental** produce la futura corteza y endodermis, y el **procambium** es el meristemo que da lugar al tejido vascular primario o cambium vascular.

2.2.1. Clasificación

Los meristemos apical del brote y de la raíz formados durante la embriogénesis son llamados **meristemos primarios**. Después de la germinación, la actividad de estos meristemos primarios genera los tejidos y órganos primarios que constituyen el cuerpo primario de la planta.

Muchas plantas también desarrollan una variedad de **meristemos secundarios** durante el desarrollo postembrionario. Entre ellos se incluyen los meristemos axilares, los meristemos de inflorescencias y los meristemos laterales (el cambium vascular y el cambium suberógeno).

Meristemos primarios

Hay que mencionar que como ejemplo a la estructura de estos meristemos se usará a la *Arabidopsis Thaliana*, ésta es un miembro de la familia de las Brasicáceas, o de la familia de la mostaza (Figura 2.1). Se trata de una planta pequeña, muy apropiada para el cultivo en laboratorio y experimentación. Es conocida como la *Drosophila* de la biología vegetal debido a su uso extendido en el estudio de la genética vegetal y los mecanismos moleculares genéticos, particularmente para comprender los cambios del desarrollo vegetal. Fue la primera planta superior cuyo genoma se secuenció completamente.

El **meristemo apical caulinar** está localizado en el extremo distal del brote, pero está rodeado y cubierto por hojas inmaduras. Éstas son las hojas más jóvenes producidas por la actividad del meristemo. Este meristemo es una región llana o ligeramente abultada, formada por pequeñas células de pared delgada, con un citoplasma denso y carecen de una vacuola central. El meristemo apical caulinar es una estructura dinámica que cambia durante todo el ciclo de la formación de la hoja y el tallo, incluso en algunas plantas presenta actividad estacional.

Este meristemo consiste de diferentes regiones funcionales que pueden ser distinguidas mediante la orientación de los planos de la división celular, el tamaño de las células y la actividad. El meristemo apical del brote de las angiospermas usualmente tiene una apariencia muy estratificada, típicamente con tres distintas capas de células. Estas capas se llaman **L1**,

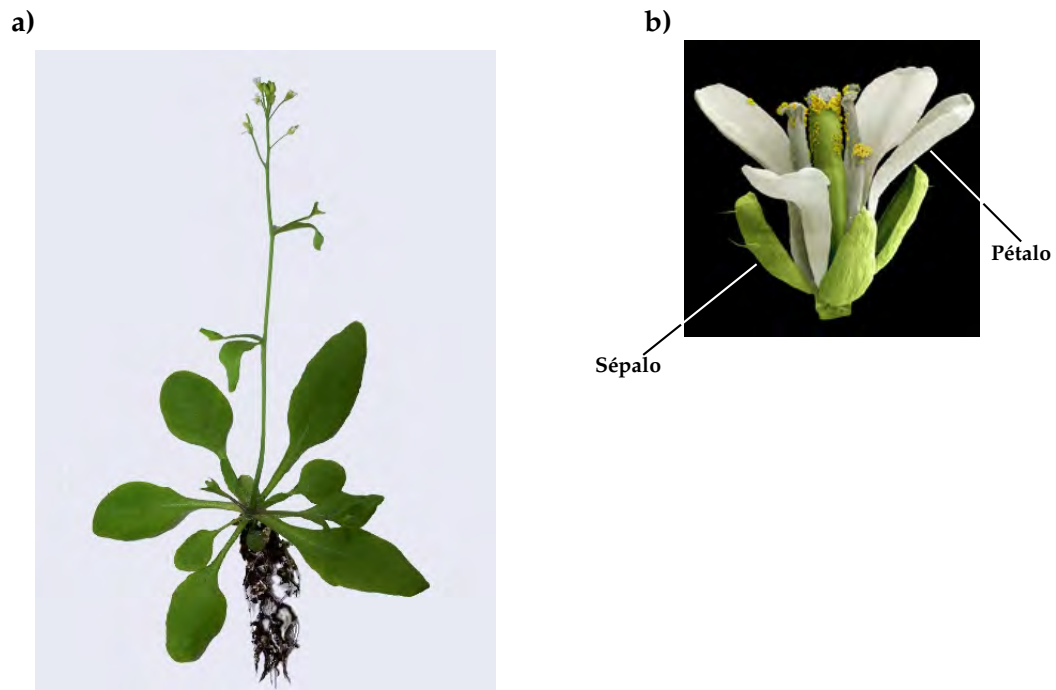


Figura 2.1: *Arabidopsis Thaliana*: a) Planta madura, con flores ya desarrolladas. b) Flor mostrando sus organelos.

L2 y L3, donde L1 es la capa externa. Cada capa tiene sus propias células madre, y las tres capas contribuyen a la formación del tallo y de los órganos laterales.

El centro de un meristemo activo contiene un grupo de células relativamente grandes llamada la zona central. Esta zona es de alguna manera comparable al centro quiescente del meristemo radicular. La zona periférica flanquea la zona central. Una zona medular se encuentra por debajo de la zona central y dará lugar a los tejidos internos del tallo.

La estructura del **meristemo apical de la raíz** de la *Arabidopsis* a grandes rasgos es:

- El **centro quiescente**. Los meristemos son poblaciones de células que se dividen, pero no todas las células en la región meristemática se dividen con la misma rapidez ni con la misma frecuencia. Típicamente, las células centrales se dividen mucho más lentamente que las células alrededor de éstas. Este conjunto de células forman el centro quiescente. En el caso de la *Arabidopsis thaliana* el centro quiescente está compuesto por un grupo de cuatro células, también

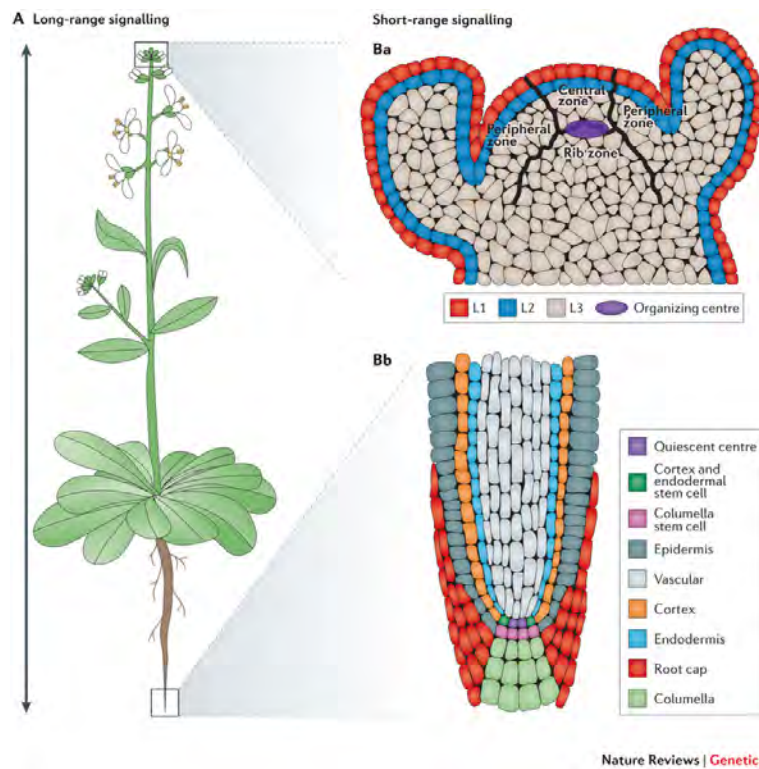


Figura 2.2: Meristemo apical caulinar y radicular de la *Arabidopsis Thaliana*. Imagen tomada de [SWB13].

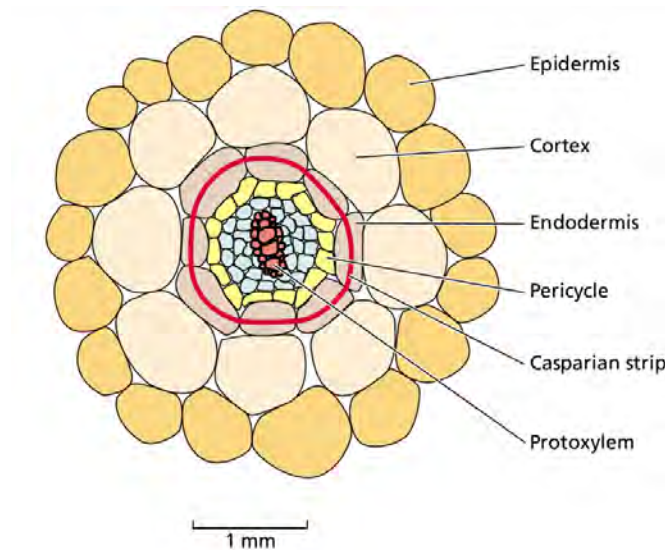


Figura 2.3: Patrón radial de los tejidos se puede observar en este corte transversal de la raíz. Esta sección de la *Arabidopsis* está aproximadamente a 1 mm del ápice de la raíz, una región en la que los diferentes tejidos se han formado. Imagen tomada de [TZ06].

conocidas como las células centrales en el meristemo radicular de la *Arabidopsis*. Usualmente estas células no se dividen después de la embriogénesis.

- Las **células madre corticales-endodérmicas** forman un anillo de células alrededor del centro quiescente. Estas células madre generan las capas cortical y endodérmica. Experimentan una división anticlinal (es decir, perpendicular al eje longitudinal), entonces las células hijas se dividen periclinalmente (paralelas al eje longitudinal) para establecer las capas que se convertirán en el córtex y la endodermis, cada una de las cuales constituye una capa de células monoestratificada en la raíz de la *Arabidopsis*.
- Las **células madre de la columela** son las células inmediatamente superiores (apicales a) las células centrales. Se dividen anticlinal y periclinalmente para generar un sector de la raíz conocido como la columela.
- Las **células madre de la cofia-epidermis** están en la misma fila que las células anteriormente nombradas formando un anillo alrededor de éstas. Las divisiones anticlinales de las células madre cofia-epidermis generan la capa de células de la epidermis. Las divisiones

periclinales de las mismas células madre, seguidas por divisiones anticlinales de las células derivadas producen la cofia lateral.

- Las **células madre del cilindro vascular** están constituidas por una fila de células justo detrás de las células del centro quiescente. Estas células generan el periciclo y los tejidos vasculares.

Cabe mencionar que las células madre, junto con las células inmediatamente derivadas en el meristemo apical, se denominan *promeristemo*.

Meristemos secundarios

- Los **meristemos axilares** se forman en las axilas de las hojas y se derivan del meristemo caulinar. El crecimiento y desarrollo de los meristemos axilares produce ramificaciones en el eje principal de la planta.
- Los **meristemos intercalares** se encuentran dentro de los órganos, frecuentemente cerca de sus bases.
- Los **meristemos laterales de las raíces** tiene una estructura similar al meristemo principal de la raíz, pero éstos se forman a partir de las células del periciclo las regiones maduras de la raíz.
- El **cambium vascular** es un meristemo que se forma junto al tejido vascular primario a partir del procambium en el cilindro vascular. No produce órganos laterales, pero sí todos los tejidos leñosos de tallos y raíces. El cambium vascular contiene dos tipos de células meristemáticas: las células madre fusiformes y las células madre radiales. Las *células madre fusiformes* son células muy largas con numerosas vacuolas que se dividen longitudinalmente para autoregenerarse y de las que se diferencian las células conductoras del xilema y el floema secundario. Las *células madre radiales* son células pequeñas de las que derivan las filas de células parénquimáticas orientadas radialmente en la madera, conocidas como radios.
- El **cambium suberógeno** forma una capa meristemática que se desarrolla en las células maduras del córtex y en el floema secundario. Las células derivadas del cambium suberógeno se diferenciarán como las células corticales que crean la capa protectora secundaria denominada *peridermis* o *corcho*. La peridermis forma la capa protectora exterior del cuerpo secundario vegetal, reemplazando la epidermis en los tallos y raíces leñosas.

2.3. Modelo de campo fase

El método de campo fase se ha convertido en una herramienta importante y vérsatil para simular la evolución de microestructuras a escala mesoscópica. La microestructura de muchos materiales consiste de dominios, los cuales varían en composición, química, orientación, etc. Las propiedades físicas a escala macroscópica dependen altamente de la forma, tamaño y distribución de dichos dominios. Por tanto, es de extrema importancia indagar en los mecanismos de la formación y evolución de las microestructuras, sin embargo, la evolución de dichas microestructuras involucra un gran número de procesos complicados. Es por lo anterior mencionado, que el método de campo fase se ha convertido en una poderosa herramienta para simular la evolución microestructural en una gran variedad de procesos [RY90].

El modelo de campo fase [MBW08] convierte los problemas de frontera en un conjunto de ecuaciones diferenciales parciales, las cuales en principio son fáciles de integrar numéricamente. Podemos definir el campo fase, como una función continua en el espacio y tiempo, dicha función toma valores reales de todo el dominio ¹ Ω ,

$$\begin{aligned}\phi : \Omega \subset \mathbb{R}^3 &\longrightarrow \mathbb{R} \\ x \in \mathbb{R}^3 &\longmapsto \phi(x) \in \mathbb{R}.\end{aligned}\tag{2.1}$$

Entonces, las microestructuras consideradas en simulaciones de campo fase típicamente consisten en un número de dominios. La forma y distribución de éstos está representada por funciones que son continuas en el espacio y el tiempo, el campo fase. La interfase entre dos dominios está definida como una región estrecha donde el campo fase varía gradualmente entre los valores de los dominios. El ancho de esta región está caracterizado por un parámetro pequeño del modelo, en este caso, llamado ϵ . Esta interfase difusa la podemos obtener en cualquier momento encontrando el conjunto de nivel $\{x \in \Omega : \phi(x) = \phi_0\}$, donde, ϕ_0 es una posición arbitraria entre las dos fases.

Así que, este modelo es una herramienta muy útil para simular sistemas que representan un cambio de fase, en los cuales las propiedades físicas que llevan de una a otra son bastante complejas, por tanto, este modelo nos sirve para representar la dinámica del meristemo, ya que, como se describió con anterioridad, una membrana biológica es bastante compleja.

¹Al hablar de dominio lo estamos haciendo en un sentido matemático, no uno físico como en el uso anterior a la palabra.

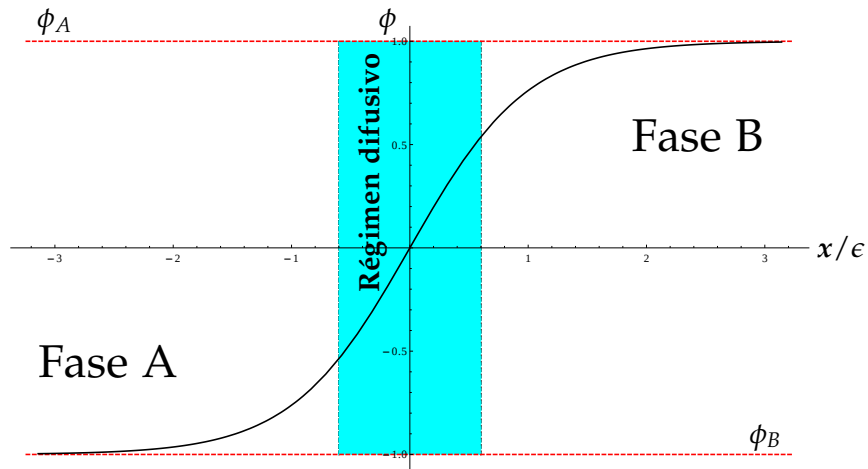


Figura 2.4: Comportamiento cualitativo del campo fase, $\phi(x)$, en una dimensión. Los valores ϕ_A y ϕ_B son los valores del campo fase para las fases A y B respectivamente, el campo fase va continuamente de una a otra en una región delgada pero finita, la interfase difusa (región azul).

Capítulo 3

Implementación del campo fase en la energía libre de Canham-Helfrich

El modelo mínimo es el modelo inicial de Canham [Can70], o el modelo de Helfrich [Hel73] sin curvatura preferencial. El modelo mínimo es un modelo inicial el cual no tiene curvatura preferida para la membrana, esto significa que una membrana con este modelo se relajaría hasta llegar a un estado con curvatura igual a zero. La energía elástica para este modelo es

$$F_M = \frac{\kappa}{2} \int_S (2H)^2 ds, \quad (3.1)$$

donde κ es la rigidez a la flexión, H es la curvatura media, y la integral está hecha sobre toda la superficie de la membrana, S .

En este modelo sólo la relación entre área y volumen es relevante. Entonces, definimos un volumen reducido adimensional, v , el cual representa dicha relación,

$$v \equiv \frac{V}{V_{\text{esf}}(A)}, \quad (3.2)$$

donde $V_{\text{esf}}(A)$ es el volumen de una esfera con área A , es decir

$$V_{\text{esf}}(A) = \frac{4\pi}{3} \left(\frac{A}{4\pi} \right)^{3/2}, \quad (3.3)$$

lo cual implica un volumen reducido con valores entre $0 < v \leq 1$. Por lo tanto, para un volumen reducido, y una topología dada, es teóricamente posible encontrar formas estacionarias.

3.1. Ecuación de Cahn-Hilliard

La ecuación de Cahn-Hilliard [Cah58] describe el proceso de separación de fases, en dicho proceso los dos componentes de un fluido binario se separan espontáneamente formando dominios. En este caso ϕ representará la concentración del fluido.

Suponiendo que la energía libre total del sistema, $\mathcal{F}$, puede ser descrita por una densidad de energía $f(\mathbf{x})$, tal que

$$\mathcal{F} = \int_{\Omega} f(\mathbf{x}) d\mathbf{x}. \quad (3.4)$$

En este sistema se espera que la densidad de energía libre dependa en una región de concentración no uniforme tanto de la concentración local como de la concentración de los alrededores inmediatos. Así que f es expresada como la suma de dos contribuciones las cuales son funciones de la concentración local y las derivadas de ésta, respectivamente.

Suponemos que la densidad de energía libre es una función de la concentración y su gradiente $f = f(\phi, \nabla\phi)$. Esta función se puede expandir en una serie de Taylor alrededor de f_0 la energía libre de una solución de concentración uniforme ϕ , es decir, donde hay un punto crítico, entonces, la expansión para dicha función es

$$f(\phi, \nabla\phi) = f_0(\phi) + \sum_i L_i \frac{\partial\phi}{\partial x_i} + \frac{1}{2} \sum_{ij} \kappa_{ij} \frac{\partial\phi}{\partial x_i} \frac{\partial\phi}{\partial x_j}, \quad (3.5)$$

donde

$$\begin{aligned} L_i &= [\partial f / \partial (\partial\phi / \partial x_i)]_0, \\ \kappa_{ij} &= [\partial^2 f / \partial (\partial\phi / \partial x_i) \partial (\partial\phi / \partial x_j)]_0, \end{aligned} \quad (3.6)$$

donde el subíndice cero indica que está evaluando en el punto crítico. Para este caso, se considera que el medio es isotrópico, es decir, la densidad de energía libre debe ser invariante ante las operaciones de reflexión ($x_i \rightarrow -x_i$), por tanto

$$\begin{aligned} L_i &= 0, \\ \kappa_{ij} &= \begin{cases} \epsilon = [\partial^2 f / (\partial\phi)^2]_0, & \text{para } i = j \\ 0, & \text{para } i \neq j. \end{cases} \end{aligned} \quad (3.7)$$

Así, para un medio isotrópico la ecuación (3.5) se reduce a

$$f(\phi, \nabla\phi) = f_0(\phi) + \frac{\epsilon^2}{2} |\nabla\phi|^2. \quad (3.8)$$

Suponiendo que el sistema es lo suficientemente grande, entonces se encuentra en el límite termodinámico, y podemos definir al potencial químico como

$$\mu = \frac{\delta \mathcal{F}}{\delta \phi} = f'(\phi) - \epsilon^2 \nabla^2 \phi. \quad (3.9)$$

En el modelo de Cahn-Hilliard, la concentración está localmente conservada. Entonces, la dinámica puede ser descrita como una ley de Fick, es decir, como la divergencia de un flujo, J ,

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = -\nabla \cdot J, \quad (3.10)$$

donde el flujo es

$$J = -M_\phi \nabla \mu, \quad (3.11)$$

donde M_ϕ es el coeficiente de movilidad, el cual puede depender del campo fase. Considerando un término homogéneo biestable como

$$f(\phi) = -\frac{\phi^2}{2} + \frac{\phi^4}{4}, \quad (3.12)$$

así, la ecuación dinámica final para el modelo B es

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = M_\phi \nabla^2 (-\phi + \phi^3 - \epsilon^2 \nabla^2 \phi). \quad (3.13)$$

3.2. Función distancia con signo

La función distancia con signo o *signed distance function* pertenece a un subconjunto de funciones implícitas [OR03], las cuales cumplen con $\phi(x) \leq 0$ en la región interior del dominio Ω , es decir, en Ω^- , $\phi(x) > 0$ en la región exterior Ω^+ , y $\phi(x) = 0$ en la interface entre el interior y el exterior $\partial\Omega$. Una condición extra impuesta a esta función es que $|\nabla \phi(x)| = 1$.

Una función de distancia está definida como

$$d(x) = \min(|x - x_I|) \quad \forall \quad x_I \in \partial\Omega, \quad (3.14)$$

esto implica que en la interface $d(x) = 0$. Geométricamente, esta función se debe construir como sigue: Si $x \in \partial\Omega$, entonces $d(x) = 0$. En cualquier otro caso, para un punto dado x , se debe encontrar un punto $x_c \in \partial\Omega$

el cual sea el más cercano a éste. Entonces $d(x) = |x - x_c|$. Conectando con una línea x y x_c , y evaluando $-\nabla d$ en cualquier punto de esta línea se obtendrá un vector apuntando de x a x_c . Además, d es una distancia Euclidiana, por tanto

$$|\nabla d(x)| = 1, \quad (3.15)$$

la ecuación (3.15) es verdad para cualquier x , ya que x_c es el único punto en la interface que se encuentra más cerca a éste.

Entonces una función distancia con signo, es una función implícita de ϕ con $|\phi(x)| = d(x)$ para toda x . Así que

$$\phi(x) = \begin{cases} 0, & \forall x \in \partial\Omega, \\ -d(x), & \forall x \in \Omega^-, \\ d(x), & \forall x \in \Omega^+. \end{cases} \quad (3.16)$$

Otra de las propiedades que tiene la función distancia con signo, es que si calculamos su gradiente, lo que se obtiene es un vector normal unitario en dirección x . En base a esto, se puede ver que

$$\nabla d(x) = \hat{n}. \quad (3.17)$$

3.3. Modelo mínimo

Mencionando nuevamente la expresión para el modelo mínimo

$$F_M = \frac{\kappa}{2} \int_S (2H)^2 ds, \quad (3.18)$$

donde S es la superficie de la membrana, H es la curvatura media, y κ el módulo de rigidez. Así que tenemos una integral de superficie, pero uno de los principales objetivos de usar el método de campo fase es evitar tratar con la interfase, por tanto, lo que necesitamos es una integral de volumen. Entonces, dado lo que buscamos, el modelo mínimo debe ser de la forma

$$\mathcal{F}[\phi] = \int_{\Omega} \rho[\phi] dx, \quad (3.19)$$

donde Ω es el dominio tridimensional del campo fase, y dx es el elemento de volumen.

Para obtener lo que deseamos, en este caso es conveniente escribir el campo fase como una función distancia con signo en la interfase, además,

dado que el campo fase nos indica que hay un cambio gradual del interior al exterior en la interfase, la función más adecuada para representar dicho cambio gradual es una tangente hiperbólica, así que

$$\phi(x) = f\left(\frac{d(x)}{\sqrt{2}\epsilon}\right) = \tanh\left(\frac{d(x)}{\sqrt{2}\epsilon}\right), \quad (3.20)$$

donde ϵ es el parámetro de orden que representa al ancho de la región donde se tiene el cambio gradual antes mencionado, es decir, la región difusa. Se escoge esta parametrización porque involucra a la función distancia con signo en la interfase, que, como se vio anteriormente, su gradiente es un vector normal unitario. Ahora, si nos desplazamos a lo largo de la superficie una distancia dx , la normal $\hat{n}$ cambiará de acuerdo a la siguiente cantidad

$$d\hat{n} = dx \cdot \mathbf{Q}, \quad (3.21)$$

donde $\mathbf{Q}$ es el tensor de curvatura, cuyos elementos en coordenadas cartesianas [Saf94] son los siguientes

$$Q_{ij} = \frac{1}{\gamma} \left(\partial_{ij}d(x) - \frac{\partial_i d(x) \partial_j \gamma}{\gamma} \right), \quad (3.22)$$

donde $\gamma = |\nabla d(x)|$ y $\partial_i d(x) = \partial d(x) / \partial x_i$. Usando la propiedad (3.15) de la función distancia con signo, se tiene que

$$Q_{ij} = \partial_{ij}d(x). \quad (3.23)$$

Para calcular el tensor $\mathbf{Q}$ el primer paso es calcular la primera y segunda derivada de ϕ con respecto a la función distancia con signo. Las derivadas del campo fase con respecto a su argumento, es decir, con respecto a $d(x)/\sqrt{2}\epsilon$, son

$$\begin{aligned} f'\left(\frac{d(x)}{\sqrt{2}\epsilon}\right) &= 1 - f^2\left(\frac{d(x)}{\sqrt{2}\epsilon}\right) \\ &= 1 - \phi^2(x), \end{aligned} \quad (3.24)$$

y

$$\begin{aligned} f''\left(\frac{d(x)}{\sqrt{2}\epsilon}\right) &= -2f\left(\frac{d(x)}{\sqrt{2}\epsilon}\right) \left[1 - f^2\left(\frac{d(x)}{\sqrt{2}\epsilon}\right) \right] \\ &= -2\phi(x)(1 - \phi^2(x)), \end{aligned} \quad (3.25)$$

Ahora, consideremos las derivadas del campo fase con respecto a las coordenadas x_i

$$\partial_i \phi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\epsilon}} f' \left(\frac{d(x)}{\sqrt{2\epsilon}} \right) \partial_i d(x), \quad (3.26)$$

$$\partial_{ij} \phi(x) = \frac{1}{2\epsilon^2} f'' \left(\frac{d(x)}{\sqrt{2\epsilon}} \right) \partial_i d(x) \partial_j d(x) + \frac{1}{\sqrt{2\epsilon}} f' \left(\frac{d(x)}{\sqrt{2\epsilon}} \right) \partial_{ij} d(x), \quad (3.27)$$

De las ecuaciones 3.26 y 3.27, es posible expresar la segunda derivada de la función distancia con signo como una función del campo fase y sus derivadas, como

$$Q_{ij} = \partial_{ij} d = \frac{\sqrt{2\epsilon}}{1 - \phi^2} \left[\partial_{ij} \phi + \frac{2\phi}{1 - \phi^2} \partial_i \phi \partial_j \phi \right] \quad (3.28)$$

Es útil describir al tensor de curvatura mediante sus invariantes [Saf94], ya que estas cantidades no cambian si uno rota el sistema de coordenadas que describen al meristemo. Para la representación implícita de la superficie $\phi(x) = 0$, la curvatura a lo largo de una dirección en general está relacionada con el tensor de curvatura definido en la (3.22). En tres dimensiones, $\mathbf{Q}$ es una matriz de 3×3 con tres eigenvalores. El determinante de este tensor es cero, los dos eigenvalores restantes son las dos curvaturas principales de la superficie.

El tensor tridimensional $\mathbf{Q}$ tiene tres invariantes: su traza, la suma de los menores principales (es decir, los tres menores que resultan de tachar los renglones y columnas de los elementos diagonales), y su determinante. Como ya se mencionó, el determinante de este tensor es cero. La traza es dos veces la curvatura media H y el otro invariante de $\mathbf{Q}$ es denominado la curvatura gaussiana, K , la cual es igual al producto de las dos curvaturas principales.

Usando la (3.23) se obtiene la expresión para la curvatura media:

$$H = \frac{1}{2} \text{tr} [\partial_{ij} d(x)], \quad (3.29)$$

entonces

$$\begin{aligned} H &= \frac{\sqrt{2\epsilon}}{2(1 - \phi^2)} \left[\nabla^2 \phi + \frac{2\phi}{1 - \phi^2} |\nabla \phi|^2 \right] \\ &= \frac{\sqrt{2\epsilon}}{2(1 - \phi^2)} \left[\nabla^2 \phi + \frac{1}{\epsilon^2} \phi (1 - \phi^2) \right] \\ &= - \frac{\sqrt{2}}{2\epsilon^2 (1 - \phi^2)} (-\phi + \phi^3 - \epsilon^2 \nabla^2 \phi). \end{aligned} \quad (3.30)$$

Una manera de expresar la integral de superficie como una integral de volumen es usando distribuciones [RY90]. En este caso, es implementando una delta de Dirac en la interfase, donde la función distancia con signo $d(x)$ es igual a cero,

$$ds = \delta(d(x)) dx. \quad (3.31)$$

Ahora es necesario encontrar una representación de la delta de Dirac en términos del campo fase. Las funciones de campo fase son funciones continuas las cuales sólo cambian alrededor de la interfase, en un vecindario de tamaño ϵ . En el límite en que la interfase se vuelve aguda, una función de campo fase se vuelve una función escalón. En base a lo anterior, una propuesta para la representación de esta delta de Dirac sería la derivada del campo fase. Usando la definición del perfil tangente hiperbólico 3.20 para el campo fase, se tiene que

$$f' \left(\frac{d(x)}{\sqrt{2}\epsilon} \right) = \text{sech}^2 \left(\frac{d(x)}{\sqrt{2}\epsilon} \right). \quad (3.32)$$

Usando el siguiente límite [CHM06]

$$\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left\{ \frac{3}{4\sqrt{2}\epsilon} \text{sech}^4 \left(\frac{d(x)}{\sqrt{2}\epsilon} \right) \right\} = \delta(d(x)), \quad (3.33)$$

podemos escribir

$$ds = \frac{3}{4\sqrt{2}\epsilon} \text{sech}^4 \left(\frac{d(x)}{\sqrt{2}\epsilon} \right) dx = \frac{3}{4\sqrt{2}\epsilon} (1 - \phi^2)^2 dx. \quad (3.34)$$

Usando las ecuaciones 3.30 y 3.34 podemos escribir explícitamente el modelo mínimo 3.18 como una función del campo fase

$$\boxed{\mathcal{F}_M[\phi] = \frac{3\sqrt{2}}{8\epsilon^3} \kappa \int_{\Omega} (-\phi + \phi^3 - \epsilon^2 \nabla^2 \phi)^2 dx,} \quad (3.35)$$

o, en otras palabras

$$\mathcal{F}_M[\phi] = \frac{\bar{\kappa}}{2} \int_{\Omega} (\Phi[\phi])^2 dx, \quad (3.36)$$

donde

$$\Phi[\phi] = -\phi + \phi^3 - \epsilon^2 \nabla^2 \phi, \quad (3.37)$$

y

$$\bar{\kappa} = \frac{3\sqrt{2}}{4\epsilon^3} \kappa. \quad (3.38)$$

Se observa que el funcional de la densidad de energía libre, Φ^2 , es el cuadrado del potencial químico asociado con el problema de Cahn-Hilliard.

3.3.1. Curvatura espontánea

Ahora, consideremos un modelo donde la membrana tiene una curvatura preferente [Hel73]. A este modelo se le conoce como modelo de curvatura espontánea, o modelo SC por sus siglas en inglés, donde su correspondiente energía elástica es

$$F_{SC} = \frac{\kappa}{2} \int_{\Omega} (2H - c_0)^2 ds, \quad (3.39)$$

donde c_0 es la curvatura espontánea. Procediendo como en el capítulo anterior, se puede escribir la energía para este modelo como una función del campo fase

$$\mathcal{F}_{SC}[\phi] = \frac{\bar{\kappa}}{2} \int_{\Omega} (\Phi_{SC}[\phi])^2 dx, \quad (3.40)$$

donde

$$\Phi_{SC}[\phi] = \Phi[\phi] - \epsilon C_0 (1 - \phi^2). \quad (3.41)$$

Capítulo 4

Modelo de multifases

4.1. Modelo

En este capítulo se hace una descripción del modelo de multifase, el cual tiene como objetivo describir los mecanismos mediante los cuales las sustancias químicas se segregan alrededor de una membrana cerrada, separando el espacio en dos regiones, el interior y el exterior. Primero, se explica el modelo general [PBV⁺15] el cual describe a grandes rasgos cómo hacer un modelo que represente la interacción de una membrana con varias sustancias químicas. Después se muestra el caso particular, en el que se modela la interacción de la membrana con un sólo morfógeno. Para modelar las interacciones entre las sustancias químicas y la vecindad de la membrana, se usa un modelo de campo fase que brinde un perfil de regiones separadas, en el cual dos fases químicas abundan (sustancias A y B). Estas regiones están separadas por una interfase nítida la cual podría representar o que las sustancias se excluyen entre ellas, o que hay una membrana. El campo fase toma los valores $\phi = 1$ dentro de la interfase cuando A domina, y $\phi = -1$ fuera de la interfase cuando B domina. Suponemos que en la interfase hay n puntos fijos que modelamos como n fases coexistentes de fluidos inmiscibles con diferente concentración de componentes. En un modelo de campo donde la “temperatura” y la “presión” son constantes, la regla de las fases de Gibbs aplica, por tanto n sustancias $(U_1, U_2, \dots, U_n)$ deben ser incluidas en el modelo para obtener el número deseado n de fases coexistentes. Así, definimos $\mathbf{u} = (u_1, u_2, \dots, u_n)$ como un vector de las concentraciones de estos componentes, los cuales se consideran como campos adicionales conservativos en el modelo.

La densidad de energía libre ω se puede escribir de la siguiente manera

$$\rho = A_\phi \mu^2 + A_s V_s + A_f V_f + \sigma |\nabla \phi|^2, \quad (4.1)$$

donde las constantes A_i dan la importancia relativa a cada término. El primer término es asociado con la energía elástica de la interfase

$$\mu = (\phi^2 - 1) (\phi - \epsilon \mathbf{b} \cdot \mathbf{u}) - \epsilon^2 \nabla^2 \phi. \quad (4.2)$$

El término $\epsilon \mathbf{b} \cdot \mathbf{u}$ está relacionado con la curvatura espontánea de la interfase. Esta función depende linealmente de las concentraciones, esto dado que en el modelo la fuerza de interacción $\mathbf{b} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n)$ es constante. La cantidad ϵ establece el ancho que hay en la interfase $A - B$.

El segundo término es

$$V_s = (\phi - 1)^2 \prod_{\alpha=1}^n \sum_{i=1}^n (u_i - u_{i,\alpha})^2 + S \sum_{i,j=1}^n d_{i,j} \nabla u_i \cdot \nabla u_j. \quad (4.3)$$

Este potencial describe la descomposición de una mezcla en sus puntos fijos en el espacio de concentraciones. Dichos puntos fijos son los $u_{i,\alpha}$ (para $i, \alpha = 1, \dots, n$), donde el índice α representa la fase, y el índice i representa el componente químico. La S establece la escala de los perfiles entre las fases, y $d_{i,j}$ son los coeficientes de tensión superficial para los campos $\mathbf{u}$. Se observa que V_s es importante sólo cerca de la interface, cuando $\phi \sim 0$.

El potencial V_f es:

$$V_f = \phi^2 \sum_{i=1}^n (u_i - u_{i, far})^2, \quad (4.4)$$

donde $u_{i, far}$ es un punto fijo único para todas las sustancias, dejando el equilibrio de concentraciones lejos de la interfase, sea en el interior o en el exterior (cuando $\phi = \pm 1$). La posición de la interfase está definida por $\phi = 0$.

En el último término, σ representa la tensión superficial de la membrana. Integrando sobre el volumen se define la energía libre del sistema como

$$\mathcal{F} = \int_{\Omega} (A_\phi \mu^2 + A_s V_s + A_f V_f + \sigma |\nabla \phi|^2) dx, \quad (4.5)$$

cuyas variaciones con respecto a los campos dan las ecuaciones dinámicas para la evolución de ϕ y $\mathbf{u}$. Entonces

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi}{\partial t} &= D_\phi \nabla^2 \left(\frac{\delta \mathcal{F}}{\delta \phi} \right) \\ \frac{\partial u_i}{\partial t} &= D_{u_i} \nabla^2 \left(\frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u_i} \right). \end{aligned} \quad (4.6)$$

Las cantidades D_ϕ y D_{u_i} son coeficientes de difusión.

Como se mencionó con anterioridad, en este modelo se quiere simular el crecimiento de una membrana (meristemo) la cual depende de la dinámica de un morfógeno, así que, es necesario definir en el modelo dos campos fase, ϕ , el cual representa al meristemo, y u que representa al morfógeno.

En base a lo anterior, el gran potencial para este modelo es

$$\mathcal{F} = \int_V (A_\phi \mu^2 + A_s V_s + A_f V_f + \sigma |\nabla \phi|^2) dV, \quad (4.7)$$

donde

$$\mu = (\phi^2 - 1) (\phi - \epsilon \beta u) - \epsilon^2 \nabla^2 \phi, \quad (4.8)$$

$$V_s = (\phi^2 - 1)^2 (u - u_1)^2 (u - u_2)^2 + S |\nabla u|^2, \quad (4.9)$$

ya que sólo se tiene un componente químico y dos fases, en este caso $d_{i,j} = \delta_{i,j}$, y

$$V_f = \phi^2 (u - u_{far})^2. \quad (4.10)$$

Ya que se considera que el morfógeno influye en el crecimiento del meristemo, la masa de éste no se conserva, así que es necesario agregar a la dinámica de ϕ , un término (sea m) el cual describe esta característica, este término depende de la variación de la energía libre con respecto al morfógeno, y del volumen del meristemo, el cual se define como $V = \int_\Omega \phi dx$. Suponiendo que la cantidad de masa agregada por unidad de tiempo es constante, se obtiene

$$m = \frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} \int_\Omega \phi dx. \quad (4.11)$$

Así, se agrega este término de masa a la dinámica del meristemo, el cual se puede interpretar como un crecimiento celular. Por tanto, las ecuaciones dinámicas son

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi}{\partial t} &= D_\phi \nabla^2 \left(\frac{\delta \mathcal{F}}{\delta \phi} \right) + \alpha m \\ \frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \nabla^2 \left(\frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} \right), \end{aligned} \quad (4.12)$$

donde α indica la velocidad con la que el morfógeno hace crecer a la membrana. En este caso

$$\begin{aligned} \frac{\delta \mathcal{F}}{\delta \phi} = & 2A_\phi \mu (3\phi^2 - 1 - 2\epsilon\beta\phi u) + 2A_s \phi (\phi^2 - 1)(u - u_1)^2(u - u_2)^2 \\ & + 2A_f \phi (u - u_{far})^2 - \sigma \nabla^2 \phi - 2A_\phi \epsilon^2 \nabla^2 \mu, \end{aligned} \quad (4.13)$$

y

$$\begin{aligned} \frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} = & -2A_\phi \epsilon \beta \mu (\phi^2 - 1) + 2A_s (\phi^2 - 1)^2 (u - u_1)(u - u_2)(2u - u_1 - u_2) \\ & + 2A_f \phi^2 (u - u_{far}) - 2A_s S \nabla^2 u. \end{aligned} \quad (4.14)$$

4.2. Integración numérica

Las ecuaciones diferenciales parciales se discretizaron en una malla tridimensional regular, y los operadores diferenciales fueron definidos mediante diferencias finitas de segundo orden para la dependencia espacial, mientras que para la dependencia temporal se utilizó el método de integración de Euler [Str04]. Los cálculos fueron ejecutados en una malla de dimensiones $N_x \times N_y \times N_z$ con condiciones de frontera de no flujo. El dominio fue de $N_x = 40$, $N_y = 40$ y $N_z = 70$. Los puntos fijos fueron tomados como $u_{i,\alpha} = \delta_{i,\alpha}$, es decir, $u_1 = 0$ y $u_2 = 1$, además $u_{far} = 0$. El término de curvatura se definió como $\beta = 0.5$, el coeficiente de tensión superficial $\epsilon = 2$, y por simplicidad $D_\phi = D_u = 1$, $A_\phi = 0.5$, $A_s = A_f = 2$, $S = 0.1$ y $\alpha = 120$.

4.2.1. Resultados

Para todos los resultados, como condición inicial del meristemo ϕ_0 se utilizó una forma semiesférica (domo), mientras que para la condición inicial del morfógeno, u_0 , se usaron diferentes valores para cada uno.

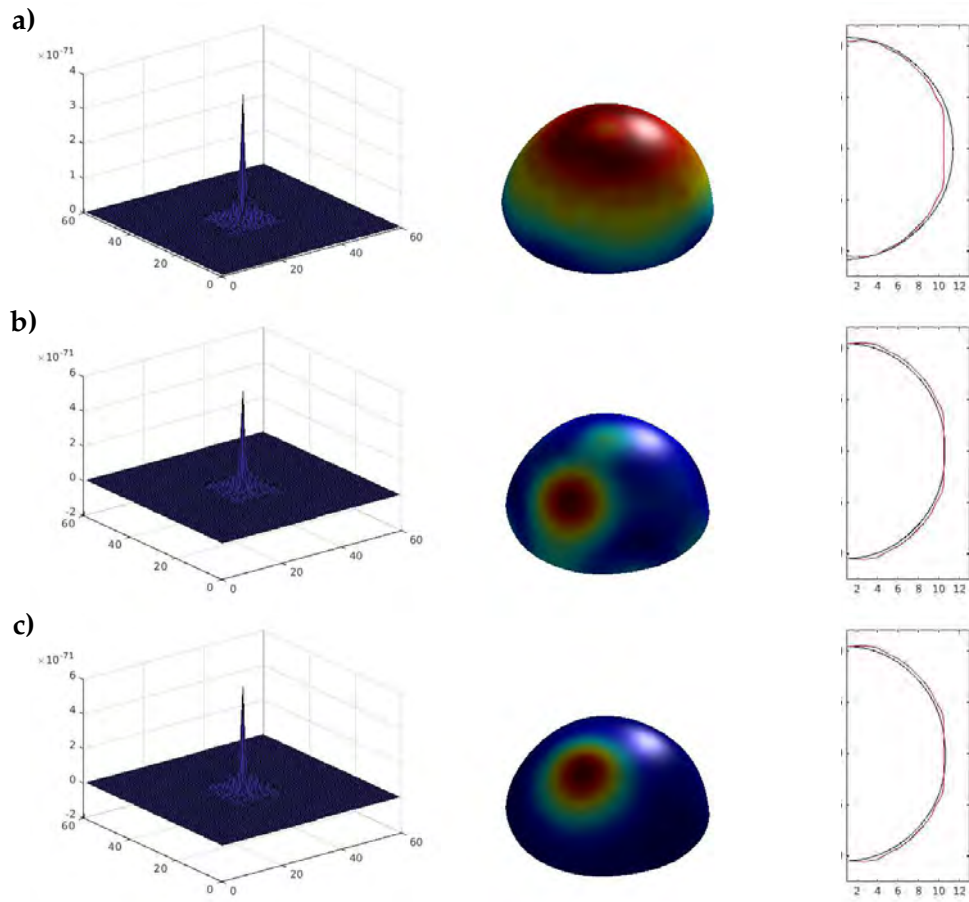


Figura 4.1: Membrana resultante después de 32000 iteraciones. En la columna del lado izquierdo se muestra el valor de la condición inicial del morfógeno, en el centro el resultado final de la membrana, donde el color azul indica el valor mínimo del morfógeno y el rojo el valor máximo, por último en el lado derecho se encuentra un corte en el eje y del estado inicial y final de la membrana, siendo la curva roja el estado inicial y la curva negra el estado final.

Los valores de u_0 para cada uno de los resultados son:

- a) Gaussiana con ancho 200, centrada en $(20, 20, 7)$.
- b) Gaussiana con ancho 20, centrada en $(40/3, 40/3, 13)$.
- c) Gaussiana con ancho 20, centrada en $(25/3, 25/3, 13)$.

4.3. Tensor de esfuerzos

4.3.1. Modelo

Una de las teorías para el modelado de una membrana biológica [LPHM15] es considerar el tensor de esfuerzos de la energía libre, esto con el fin de caracterizar la deformación de la membrana.

Ginzburg y Landau generalizaron la energía libre, $\mathcal{F}[\phi]$, como potencias de los gradientes del campo fase,

$$\begin{aligned}\mathcal{F}[\phi] &= \int \mathcal{L}(\phi, \nabla\phi, \nabla^2\phi) dV \\ &= \int \left[f(\phi) + g(\phi) (\nabla\phi)^2 + c (\nabla^2\phi)^2 \right] dV.\end{aligned}\quad (4.15)$$

Donde $\mathcal{L}$ es la densidad de energía libre, $f(\phi)$ es el potencial mayor, entonces en el equilibrio $f(\phi_{eq}) = 0$ y ϕ_{eq} están en las fases estables, y $g(\phi)$ y c representan el costo energético de tener una interfase. El ancho de la interfase, al igual que en los capítulos pasados, está representada por ϵ , y la interfase se encuentra en la isosuperficie $\phi = 0$.

Regresando a lo del tensor de esfuerzos, no es tan obvio calcularlo a partir de una energía libre de campo fase de la forma 4.15. El trabajo requerido para deformar un objeto mediante un desplazamiento pequeño δx_α está dado por [LL69]

$$\delta\mathcal{F} = - \int \nabla_\beta \sigma_{\alpha\beta} \delta x_\alpha dV = \int \sigma_{\alpha\beta} \nabla_\beta \delta x_\alpha dV. \quad (4.16)$$

Es necesario especificar las variaciones en el campo fase debido a la deformación δx . Asumiendo que estas pequeñas variaciones sólo corresponden a flujos convectivos [BLQS14],

$$\partial_t \phi + \nabla \cdot (\phi \mathbf{v}) = 0, \quad (4.17)$$

y escribiendo $v_\alpha = \delta x_\alpha / \delta t$, se obtiene la variación de ϕ y, sus derivadas

$$\begin{aligned}\delta\phi &= -\phi \nabla_\alpha \delta x_\alpha - \nabla_\alpha \phi \delta x_\alpha. \\ \delta\nabla_\beta \phi &= -\nabla_\beta \phi \nabla_\alpha \delta x_\alpha - \phi \nabla_\beta \nabla_\alpha \delta x_\alpha - \nabla_\beta \nabla_\alpha \phi \delta x_\alpha - \nabla_\alpha \phi \nabla_\beta \delta x_\alpha. \\ \delta\nabla^2 \phi &= -\nabla^2 \phi \nabla_\alpha \delta x_\alpha - 2\nabla_\beta \phi \nabla_\beta \nabla_\alpha \delta x_\alpha - \phi \nabla_\alpha \nabla^2 \delta x_\alpha - \nabla_\alpha \nabla^2 \phi \delta x_\alpha \\ &\quad - 2\nabla_\beta \nabla_\alpha \phi \nabla_\beta \delta x_\alpha - \nabla_\alpha \phi \nabla^2 \delta x_\alpha.\end{aligned}\quad (4.18)$$

Con las expresiones anteriores, podemos definir al campo fase cuando la interfase es perturbada con una deformación general δx_α . El trabajo

necesario para inducir tal deformación en una interfase con energía libre 4.15 es

$$\delta\mathcal{F} = \int \delta\mathcal{L}dV = \int \left(\frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\phi}\delta\phi + \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla_\beta\phi)}\delta\nabla_\beta\phi + \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla^2\phi)}\delta\nabla^2\phi \right) dV. \quad (4.19)$$

Introduciendo 4.18 en 4.19, se obtiene

$$\begin{aligned} \delta\mathcal{F} = & - \int \left[\frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\phi}\nabla_\alpha\phi + \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla_\beta\phi)}\nabla_\alpha\nabla_\beta\phi + \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla^2\phi)}\nabla_\alpha\nabla^2\phi \right] \delta x_\alpha dV \\ & - \int \left[\frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\phi} - \nabla_\beta \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla_\beta\phi)} + \nabla^2 \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla^2\phi)} \right] \phi \nabla_\alpha \delta x_\alpha dV \\ & - \int \left[\frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla_\beta\phi)}\nabla_\alpha\phi + \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla^2\phi)}\nabla_\alpha\nabla_\beta\phi - \nabla_\beta \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla^2\phi)}\nabla_\alpha\phi \right] \times \nabla_\beta \delta x_\alpha dV. \end{aligned} \quad (4.20)$$

En el primer término del lado derecho se puede reconocer el gradiente $\nabla_\alpha\mathcal{L}$. El segundo término contiene la expresión del potencial químico, el cual se obtiene a partir de la energía libre:

$$\mu[\phi] = \frac{\delta\mathcal{F}}{\delta\phi} = \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\phi} - \nabla_\beta \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla_\beta\phi)} + \nabla^2 \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla^2\phi)}. \quad (4.21)$$

Después de integrar por partes el primer término, y comparando con 4.16, el tensor de esfuerzos se define como

$$\sigma_{\alpha\beta} = \left(\mathcal{L} - \phi \frac{\delta\mathcal{L}}{\delta\phi} \right) \delta_{\alpha\beta} - \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla_\beta\phi)}\nabla_\alpha\phi + \nabla_\beta \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla^2\phi)}\nabla_\alpha\phi - \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial(\nabla^2\phi)}\nabla_\alpha\nabla_\beta\phi. \quad (4.22)$$

4.3.2. Integración numérica

El objetivo de este modelo es observar cómo actúa el morfógeno sobre la membrana, y cómo afecta en la dinámica de esta sustancia la tensión superficial del meristemo. Es por esto que el tensor de esfuerzos aparece en la ecuación dinámica del morfógeno:

$$\frac{\partial\phi}{\partial t} = D_\phi \nabla^2 \left(\frac{\delta\mathcal{F}}{\delta\phi} \right) + \alpha m, \quad (4.23)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla^2 \left[(D_u + \eta\sigma) \frac{\delta\mathcal{F}}{\delta u} \right], \quad (4.24)$$

donde η indica la fuerza de interacción del tensor de esfuerzos. Haciendo un desarrollo de esta última ecuación se tiene

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla^2 \left[(D_u + \eta \sigma) \frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} \right] \\
 &= D_u \nabla^2 \left(\frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} \right) + \eta \nabla^2 \left(\sigma \frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} \right) \\
 &= D_u \nabla^2 \left(\frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} \right) + \eta \nabla \cdot \nabla \left(\sigma \frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} \right) \\
 &= D_u \nabla^2 \left(\frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} \right) + \eta \nabla \cdot \left(\sigma \nabla \frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} + \frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} \nabla \sigma \right), \quad (4.25)
 \end{aligned}$$

por tanto

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \nabla^2 \left(\frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} \right) + \eta \nabla \cdot \left(\sigma \nabla \frac{\delta \mathcal{F}}{\delta u} \right). \quad (4.26)$$

El valor del gran potencial $\mathcal{F}$ es igual al de la sección anterior, los valores de los parámetros y de la malla también son los mismos, además $\eta = 0.1$, el meristemo como condición inicial tiene la forma de un domo en los dos resultados que se muestran a continuación, los valores para la condición inicial del morfógeno son gaussianas con diferente posición del máximo.

Resultados

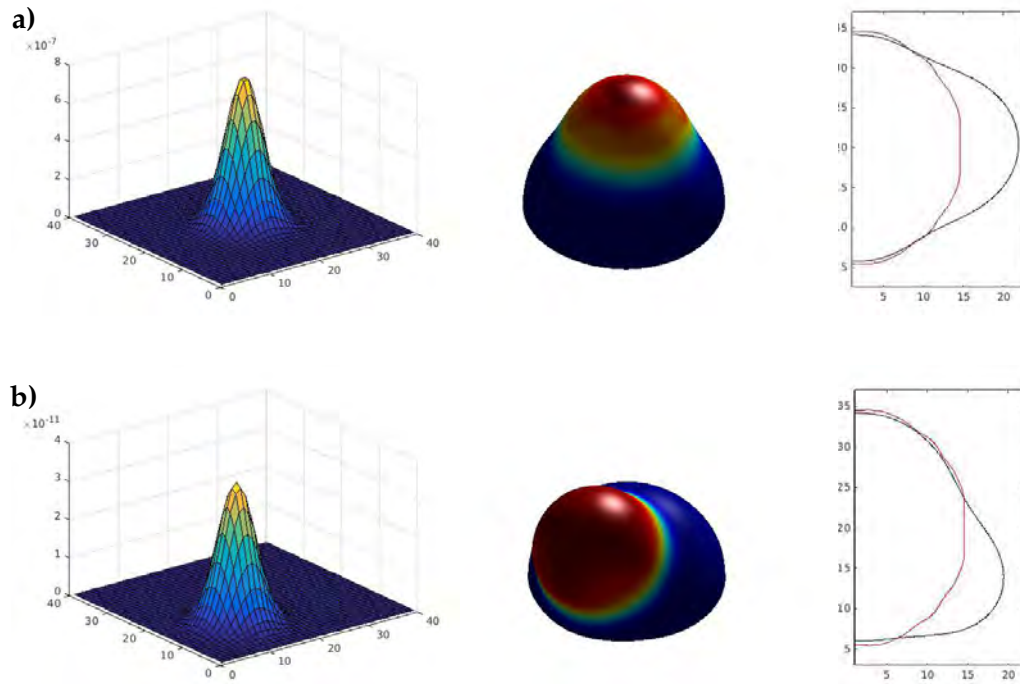


Figura 4.2: Crecimiento de la membrana después de 32,000 iteraciones, el valor inicial del morfógeno fue una gaussiana con su máximo en diferente posición.

Los valores de u_0 son:

- a) Gaussiana con ancho 200, centrada en (20, 20, 7).
- b) Gaussiana con ancho 200, centrada en (25/3, 25/3, 13).

4.4. Rompimiento de simetría

Como se observó en las secciones anteriores, mientras no se imponga un rompimiento de simetría en las condiciones iniciales, en este caso del morfógeno, no habrá un cambio en la forma de la membrana. Es por lo anterior que en esta sección se propone hacer un rompimiento de simetría de dos maneras: una es colocando más de un máximo del morfógeno, y la otra es a través del modelo BVAM (Barrio-Varea-Aragon-Maini), el cual es un modelo que pretende extender el conocimiento concerniente a

la formación de estructuras de Turing.

Los resultados que a continuación se muestran, representan el crecimiento del meristemo con diferentes condiciones iniciales para ϕ_0 y u_0 , en algunos casos la membrana tiene como forma inicial un domo, y en otros es una esfera. Mientras que para el morfógeno, se tienen diferentes números de máximos de la sustancia. Además, se presentan resultados para el modelo con y sin tensor de esfuerzos en la dinámica del morfógeno.

4.4.1. Resultados del modelo sin el tensor de esfuerzos

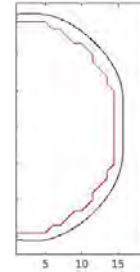
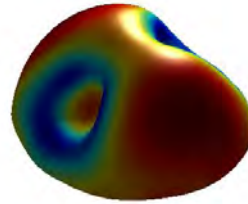
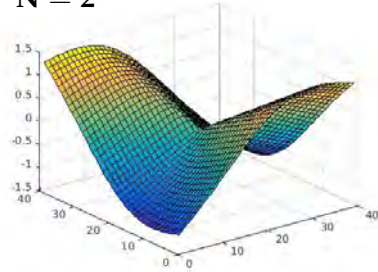
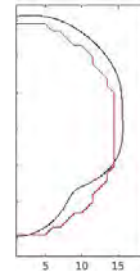
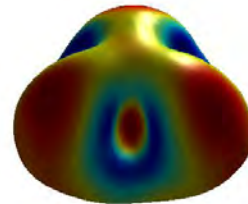
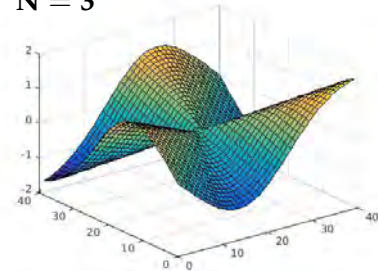
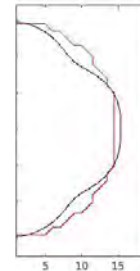
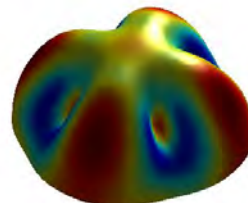
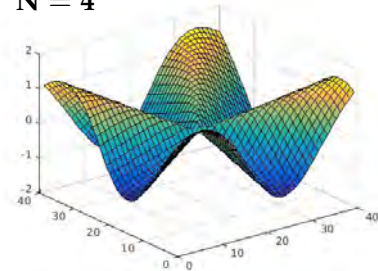
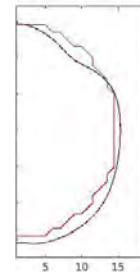
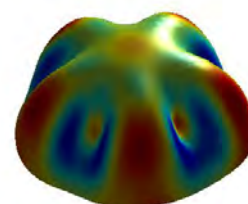
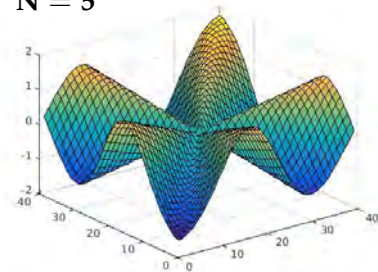
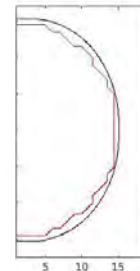
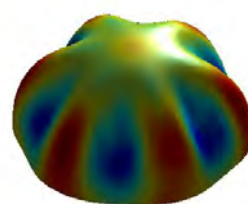
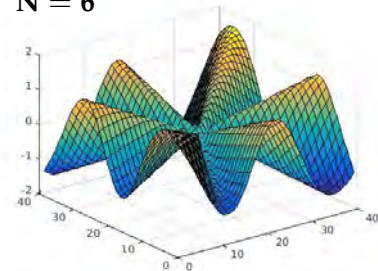
a) $N = 2$ b) $N = 3$ c) $N = 4$ d) $N = 5$ e) $N = 6$ 

Figura 4.3: Rompimiento de simetría a través de la implementación de diferente número de máximos del morfógeno, en la columna del lado izquierdo se muestra el valor inicial del morfógeno, indicando el número de máximos N .

4.4.2. Resultados del modelo con tensor de esfuerzos

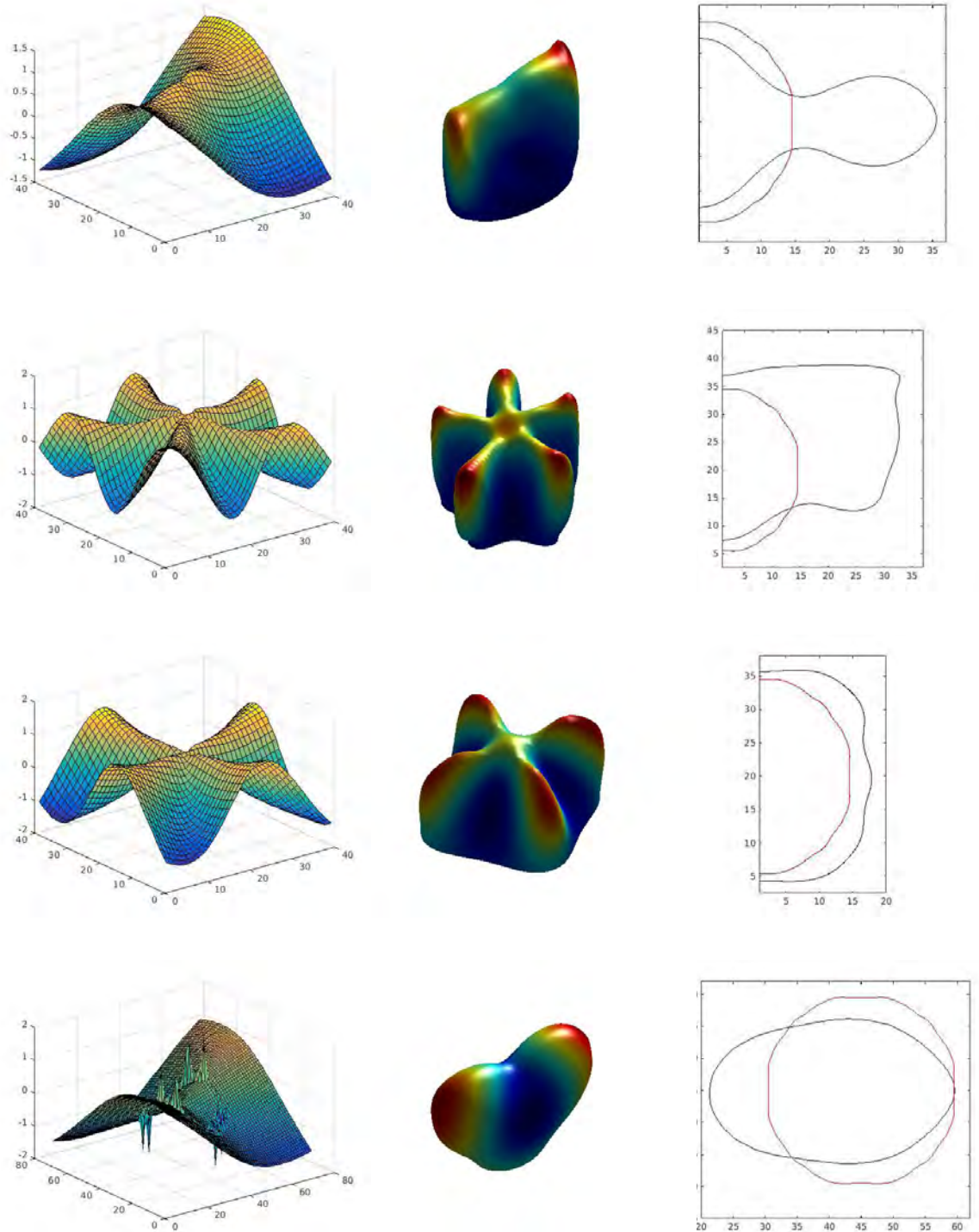


Figura 4.4: Crecimiento del meristemo para el modelo con el tensor de esfuerzos donde se induce un rompimiento de simetría con diferente número de máximos del morfógeno.

4.4.3. Modelo BVAM

Formación de patrones en el modelo de Turing

Derivación matemática del modelo BVAM

El modelo BVAM es un modelo fenomenológico de Turing y no está basado en reacción química alguna. El modelo fue introducido para imitar patrones de formación en la piel de distintos peces [BVAM99].

La forma general de un modelo de Turing describe las variaciones espacio-temporales de las concentraciones U y V , y está definido de la forma

$$\begin{aligned} U_t &= D_U \nabla^2 U + f(U, V), \\ V_t &= D_V \nabla^2 V + g(U, V). \end{aligned} \quad (4.27)$$

El modelo BVAM se obtiene mediante una expansión de Taylor de las funciones f y g alrededor de una solución estacionaria del sistema, denotada por (U_c, V_c) . Eliminando los términos de cuarto orden y mayores, las ecuaciones de reacción-difusión pueden ser escritas como

$$\begin{aligned} u_t &= D\delta \nabla^2 u + \alpha u (1 - r_1 v^2) + v (1 - r_2 u), \\ v_t &= \delta \nabla^2 v + v (\beta + \alpha r_1 uv) u (\gamma + r_2 v). \end{aligned} \quad (4.28)$$

Donde $u = U - U_c$ y $v = V - V_c$. Los términos uv y uv^2 describen la inhibición no lineal del morfógeno u por el inhibidor v . Los parámetros r_1, r_2, α, β y γ son escalares que definen las funciones f y g , las cuales son reacciones cinéticas, en este caso los parámetros de interacción r_1 y r_2 corresponden a un término cúbico y a un término cuadrático, respectivamente, ya que la interacción cuadrática favorece las líneas [Erm91], y la interacción cúbica favorece los puntos [NM92]. Los coeficientes de difusión están escritos en términos de un factor escalar δ y un radio de los coeficientes de difusión D .

Con el fin de reducir el número de parámetros y simplificar el análisis se lleva a cabo una no dimensionalización de las ecuaciones (4.28) mediante el reescalamiento de las concentraciones, además de las escalas espacio-temporales con constantes tales como $u = U\bar{u}$, $v = V\bar{v}$, $t = T\bar{t}$ y $x = L\bar{x}$. Con estas sustituciones, las ecuaciones (4.28) quedan de la forma

$$\begin{aligned} \frac{U}{T} \bar{u}_t &= \frac{\delta D U}{L^2} \nabla^2 \bar{u} + \alpha U \bar{u} - \alpha r_1 U V^2 \bar{u} \bar{v}^2 + V \bar{v} - r_2 U V \bar{u} \bar{v} \\ \frac{V}{T} \bar{v} &= \frac{\delta V}{L^2} \nabla^2 \bar{v} + \beta V \bar{v} + \alpha r_1 U V^2 \bar{u} \bar{v}^2 + \gamma U \bar{u} + r_2 U V \bar{u} \bar{v}, \end{aligned} \quad (4.29)$$

dichas ecuaciones pueden ser escritas como

$$\begin{aligned}\bar{u}_t &= \frac{\delta DT}{L^2} \nabla^2 \bar{u} + \alpha T \bar{u} - \alpha r_1 V^2 T \bar{u} \bar{v}^2 + \frac{TV}{U} \bar{v} - r_2 VT \bar{u} \bar{v} \\ \bar{v}_t &= \frac{\delta T}{L^2} \nabla^2 \bar{v} + \beta T \bar{v} + \alpha r_1 UVT \bar{u} \bar{v}^2 + \gamma \frac{UT}{V} \bar{u} + r_2 UT \bar{u} \bar{v}.\end{aligned}\quad (4.30)$$

Aún puede ser más simplificado este sistema, esto fijando $T = L^2/\delta$ (relación espacio-temporal, por simplicidad $L = 1$), $U = V = 1/\sqrt{r_1}$ e introduciendo los parámetros

$$\begin{aligned}a &= 1/\alpha, \\ b &= \beta/\alpha, \\ h &= \gamma/\alpha, \\ C &= r_2/(\alpha\sqrt{r_1}), \\ \eta &= L^2\alpha/\delta.\end{aligned}\quad (4.31)$$

Con lo cual se obtiene el modelo adimensional

$$\begin{aligned}\bar{u}_t &= D \nabla^2 \bar{u} + \eta (\bar{u} + a \bar{v} - C \bar{u} \bar{v} - \bar{u} \bar{v}^2) \\ \bar{v}_t &= \nabla^2 \bar{v} + \eta (b \bar{v} + h \bar{u} + C \bar{u} \bar{v} + \bar{u} \bar{v}^2),\end{aligned}\quad (4.32)$$

donde el término C ajusta la fuerza relativa de las no linealidades cuadrática y cúbica, favoreciendo los patrones con líneas y puntos respectivamente.

Capítulo 5

Conclusiones

A lo largo de este trabajo.....

Bibliografía

- [BLQS14] J Brannick, C Liu, T Qian, and H Sun. Diffuse Interface Methods for Multiple Phase Materials: An Energetic Variational Approach. *arXiv Prepr. arXiv1402.5375*, xx(x):1–15, 2014.
- [BVAM99] R A Barrio, C Varea, J L Aragón, and P K Maini. A two-dimensional numerical study of spatial pattern formation in interacting Turing systems. *Bulletin of mathematical biology*, 61(3):483–505, 1999.
- [Cah58] John W Hilliard Cahn John E. Free Energy of a Nonuniform System. I. Interfacial Free Energy. *J. Chem. Phys.*, 28(2):258–267, 1958.
- [Can70] P. B. Canham. The minimum energy of bending as a possible explanation of the biconcave shape of the human red blood cell. *J. Theor. Biol.*, 26(1):61–81, 1970.
- [CHM06] F Campelo and a Hernández-Machado. Dynamic model and stationary shapes of fluid vesicles. *Eur. Phys. J. E. Soft Matter*, 20(1):37–45, May 2006.
- [Erm91] 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.
- [Hel73] W Helfrich. Elastic properties of lipid bilayers: theory and possible experiments. *Z. Naturforsch. C.*, 28(11):693–703, 1973.
- [HNM09] Shenghui He, Daisuke Nakada, and Sean J. Morrison. Mechanisms of Stem Cell Self-Renewal. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 25:377–406, 2009.

- [HS14] Renze Heidstra and Sabrina Sabatini. Plant and animal stem cells: similar yet different. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 15(5):301–312, 2014.
- [KKS99] S G Kim, W T Kim, and T Suzuki. Phase-field model for binary alloys. *Physical review. E*, 60(6):7186–7197, 1999.
- [Kno10] By Lori P Knowles. What Are Stem Cells and Where Do They Come From ? *Stem Cell Network, For the Public, Ethics and Policy*, 22(5):10–14, 2010.
- [Lau03] Thomas Laux. The stem cell concept in plants: A matter of debate. *Cell*, 113(3):281–283, 2003.
- [LL69] L Landau and E Lifshitz. Teoria de la elasticidad, 1969.
- [LMBJ96] T Laux, K F Mayer, J Berger, and G Jürgens. The WUSCHEL gene is required for shoot and floral meristem integrity in Arabidopsis. *Development*, 122:87–96, 1996.
- [LPHM15] Guillermo R. Lázaro, Ignacio Pagonabarraga, and Aurora Hernández-Machado. Phase-field theories for mathematical modeling of biological membranes. *Chem. Phys. Lipids*, 185:46–60, 2015.
- [MBW08] Nele Moelans, Bart Blanpain, and Patrick Wollants. An introduction to phase-field modeling of microstructure evolution. *Calphad*, 32(2):268–294, June 2008.
- [MSH⁺98] Klaus F X Mayer, Heiko Schoof, Achim Haecker, Michael Lenhard, Gerd Jürgens, Thomas Laux, and Thomas Laux. Role of WUSCHEL in Regulating Stem Cell Fate in the Arabidopsis Shoot Meristem. *Cell*, 95:805–815, 1998.
- [NM92] B N Nagorcka and J R Mooney. From stripes to spots: pre-patterns which can be produced in the skin by a reaction-diffusion system. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.*, 9(4):249–67, 1992.
- [OR03] Stanley Osher and Fedwik Ronald. *Level Set Methods and Dynamic Implicit Surfaces*, volume 153. 2003.
- [OS08] K W Orford and D T Scadden. Deconstructing stem cell self-renewal: genetic insights into cell-cycle regulation. *Nat Rev Genet*, 9(2):115–128, 2008.

- [PBV⁺15] C. B. Picallo, R. a. Barrio, C. Varea, T. Alarcón, and a. Hernandez-Machado. Phase-field modelling of the dynamics of Z-ring formation in liposomes: Onset of constriction and coarsening. *Eur. Phys. J. E*, 38(6):61, 2015.
- [Ric55] B. M. Richards. Deoxyribose Nuclei Acid Values in Tumour Cells with Reference to the Stem-cell Theory of Tumour Growth. *Nature*, 175:642–643, 1955.
- [RY90] J. Ian Richards and Heekyung K Youn. *Theory of distributions: a non-technical introduction*. Cambridge University Press, 1990.
- [Sab04] Robert Sablowski. Plant and animal stem cells: Conceptually similar, molecularly distinct? *Trends in Cell Biology*, 14(11):605–611, 2004.
- [Saf94] S. A. Safran. Statistical thermodynamics of surfaces, interfaces, and membrans. In *Frontiers in Physics*, page 270. 1994.
- [Str04] Jonh C. Strikwerda. *Finite Difference Schemes and Partial Differential Equations*. Wadsworth & Brooks, 2004.
- [SWB13] Erin Sparks, Guy Wachsman, and Philip N Benfey. Spatio-temporal signalling in plant development. *Nat. Rev. Genet.*, 14(9):631–44, 2013.
- [Tur52] A. M. Turing. The chemical basis of morphogenesis. *Philos. Trans. R. Soc. London. Ser. B.*, 237(1-2):37–72, 1952.
- [TZ06] Lincoln Taiz and Eduardo Zeiger. *Fisiología Vegetal*, Volumen 2, 2006.