
Modelización y simulación del movimiento celular



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

Adrián Gutiérrez Arroyo
Tutor: Ana María Carpio Rodríguez
Facultad de Ciencias Matemáticas
Curso Académico 2023/24

Trabajo de Fin de Grado para optar al
Doble Grado en Matemáticas y Física

26 de junio de 2024

Modelización y simulación del movimiento celular

Resumen:

El movimiento celular combina procesos periódicos de extensión, recolocación y contracción de distintas partes de la célula. En este trabajo se revisa un modelo minimalista planteado en una dimensión y formulado en términos de leyes de conservación. El modelo se basa en un fluido de dos fases reactivo poroviscoso, destinado a describir la reptación mediante la polimerización de una red de actina que se contrae mediante motores moleculares. A pesar de su sencillez, el modelo captura algunas características esenciales del movimiento celular. Bajo la hipótesis de longitud constante, se reconstruyen las soluciones del artículo revisado mediante un esquema numérico de diferencias finitas y upwind. Al perturbar estados homogéneos de equilibrio, se obtienen soluciones de tipo onda viajera en las que la célula avanza uniformemente, y en las que el sentido del movimiento y la polaridad de la célula vienen determinados por las condiciones iniciales. Posteriormente, se revisa una generalización del modelo que permite una longitud celular variable y trata con un dominio deformable en movimiento. Se reconstruyen las soluciones numéricas del modelo, que presentan oscilaciones transitorias iniciales pero no logran mantenerlas. Finalmente, se proponen otras modificaciones al modelo que permitirían estabilizar la periodicidad en la longitud de la célula, ofreciendo así una descripción más completa y realista del ciclo de reptación celular.

Palabras clave: Reptación celular; modelo de fluido de dos fases; reactivo; poroviscoso;

Abstract:

Cell motility combines periodic steps of extension, translocation and contraction of different parts of the cell. We revise a minimal one-dimensional model formulated in terms of conservation laws. The framework is a poroviscous reactive two-phase fluid that attempts to describe the full crawling cycle through the polymerization of an actin network that is contracted by molecular motors. Even this simplest 1D model captures some essential features of cell motility and displays different type of relevant behavior. Under the hypothesis of constant length, the solutions of the reviewed article are reconstructed using a finite differences and upwind numerical scheme. Upon perturbing homogeneous stationary states, travelling-wave solutions are obtained in which the cell advances uniformly, and where the direction of movement and the cell's polarization are selected by the initial conditions. Then, a generalization of the model that accommodates a variable cell length by allowing for different densities of the phases constituting the cell (actin network and aqueous cytoplasm) is reviewed. This generalized model is formulated for a moving domain with a variable length. The numerical solutions of the model are reconstructed, revealing initial transient oscillations that are not sustained. Finally, additional modifications to the model are proposed to stabilize the periodicity in cell length, thereby offering a more comprehensive and realistic description of the full crawling cycle.

Keywords: Cell motility; cell crawling; Two-phase reactive flow model; poroviscous;

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Objetivos y plan de trabajo	1
1.2. Fundamentos biológicos del movimiento celular	1
1.3. Modelos matemáticos de la movilidad celular. Antecedentes	2
2. Modelo unidimensional minimalista del movimiento celular	5
2.1. Formulación del modelo. Leyes de conservación	5
2.1.1. Sistema reducido	10
2.2. Sistema de referencia en movimiento y adimensionalización	13
2.2.1. Sistema final de ecuaciones	16
3. Simulación numérica del modelo	18
3.1. Diferencias finitas	19
3.1.1. Discretización de la ecuación de advección	19
3.1.2. Discretización del problema elíptico	20
3.2. Resultados numéricos. Simulación	22
3.2.1. Múltiples soluciones de tipo onda viajera. Avance uniforme	24
4. Modificaciones del modelo que permitan longitud variable	28
4.1. Variación con longitud variable	28
4.2. Resultados numéricos	31
4.3. Correcciones que traten de estabilizar la periodicidad en la longitud de la célula	33
5. Conclusiones y perspectivas.	36
A. Resultados auxiliares	39
A.1. Generalización del cambio de variable en el sistema dinámico	39
A.2. Solución de la ecuación de advección conocida $u(x, t)$	40
A.3. Solución de la ecuación elíptica en un dominio fijo $[a(t), b(t)]$ supuesto conocido $\theta(x, t)$	42
B. Códigos de MATLAB	44
B.1. Resolución numérica del modelo minimal. Esquema acoplado de diferencias finitas y upwind	44
B.2. Resolución numérica del modelo generalizado con longitud variable	45
Bibliografía	49

Capítulo 1

Introducción

1.1. Objetivos y plan de trabajo

El objetivo principal de este trabajo es modelar y simular numéricamente el movimiento celular mediante una descripción continua de la célula como un fluido activo. Se estudian las propiedades matemáticas de un modelo elemental unidimensional y se evalúa en qué medida la descripción hidrodinámica propuesta captura el ciclo de reptación celular. Para ello, se revisa el modelo presentado en [12] y generalizado en [9], detallando los análisis realizados en dichos artículos y reconstruyendo sus soluciones numéricas.

La organización del trabajo se describe a continuación. En primer lugar, se introducen los principios teóricos y los mecanismos básicos del proceso de reptación celular que se desea formular y reproducir cuantitativamente con un modelo matemático. Se revisa un modelo minimalista formulado en términos de leyes de conservación en un dominio unidimensional en movimiento[12]. Se deduce el sistema de ecuaciones en derivadas parciales, se adimensionaliza, reduce y transforma a un sistema de referencia en movimiento con la célula, lo cual simplifica las ecuaciones gobernantes, siguiendo el análisis propuesto en [12]. En este contexto, se construyen numéricamente soluciones de tipo onda viajera, reproduciendo los resultados obtenidos en [12], pero utilizando un esquema numérico alternativo basado en diferencias finitas y el método upwind. A continuación, se revisa una generalización del modelo que permite longitud variable [9], y se reconstruyen numéricamente sus soluciones, las cuales oscilan inicialmente pero finalmente transicionan a soluciones de tipo onda viajera con longitud constante, similares a las del primer modelo. Finalmente, se sugieren modificaciones a este modelo que traten de estabilizar las variaciones periódicas en la longitud, una descripción más próxima al ciclo completo de reptación celular.

1.2. Fundamentos biológicos del movimiento celular

La habilidad de las células para reptar en su entorno es fundamental para numerosos procesos biológicos como la cicatrización de heridas y el desarrollo embrionario. Comprender el movimiento celular es crucial para aplicaciones médicas como la prevención de la metástasis y el diseño mejorado de biomateriales. Aunque la locomoción celular se comprende parcialmente, sigue siendo un área de gran interés tanto para biólogos experimentales como para matemáticos aplicados. A continuación, se presenta una breve descripción biológica del movimiento celular, basada en la revisión de artículos existentes [19, 15, 18]. Las observaciones experimentales revelan una variedad considerable de formas de movimiento celular, aunque presentan características comunes. Nos vamos a centrar en el tipo de locomoción celular basado en la

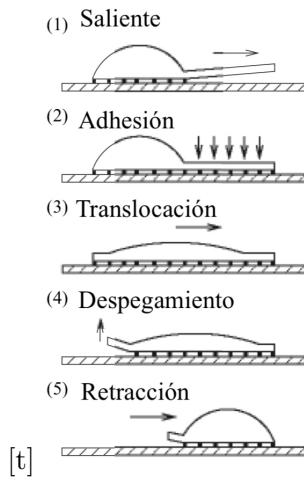
extensión, formación y recolocación de pseudópodos (los flagelos y los cilios son los dos otros modos de movimiento celular). La descripción de Abercrombie del ciclo de reptación celular para células eucariotas está ampliamente aceptado y consta de un ciclo de cinco pasos [19]:

1. Se forma un **saliente** en la parte delantera de la célula conocido como lamelipodio o pseudópodo que se extiende sobre el sustrato;
2. **adhesión** del saliente o extensión al sustrato;
3. **translocación** o recolocación del cuerpo de la célula hacia la parte frontal;
4. **despegue** de la parte trasera o urópodo del sustrato;
5. **retracción** y contracción de la parte trasera, que empuja el volumen celular hacia delante.

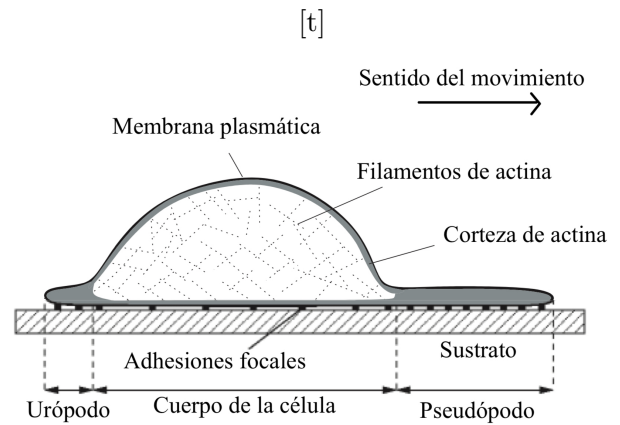
Estos procesos se ilustran en el esquema 1.1a, extraído de [19]. Según el tamaño y el entorno celular, estos pasos pueden darse simultáneamente (en células pequeñas rápidas) o de manera secuencial (células de mayor tamaño), mientras que células de tamaño intermedio como los osteoblastos normalmente exhiben ambos tipos de movimiento [15]. La célula necesita medios para producir y soportar las tensiones mecánicas que permiten la retracción o generar salientes [18]. Está ampliamente aceptado que el principal generador de dichas tensiones y contracciones es la red de actina-miosina. Los monómeros de actina se polimerizan y forman una red filamentosa que forma parte del citoesqueleto que da forma y estructura a la célula [18], véase fig. 1.1b. La red de actina puede contraerse debido a una clase importante de proteínas motoras, la miosina II, que generan fuerzas contráctiles al deslizar los filamentos de actina entre sí (como en la contracción muscular) [19]. Esta red se considera la parte activa responsable del movimiento celular: las fuerzas protrusivas generadas empujan la parte delantera mientras que la red de actina-miosina en la parte trasera se contrae para arrastrar el cuerpo celular, coordinando la adhesión al sustrato vía las integrinas, una clase de proteínas transmembrana [15]. Imágenes de células locomotoras como los queratocitos (células epiteliales) muestran que la densidad de la red de actina es mayor en la parte delantera donde se polimeriza constantemente y decrece a lo largo del lamelipodio hasta la parte en la que este pseudópodo se une con el cuerpo celular y donde la densidad de actina alcanza otro máximo [21]. Los incrementos de densidad de la red suponen un desplazamiento del material acuoso del citoplasma. Esta asimetría entre la parte delantera y trasera debido a la distribución de la red de actina definen la polaridad en la célula [12]. Se observa también experimentalmente un flujo de la red de actina hacia atrás en sentido opuesto al movimiento de la célula locomotora, fenómeno conocido como flujo retrógrado [19]. Este flujo guarda relación con la formación de pliegues que contienen actina (*ruffling*) en la parte delantera de la membrana celular que viajan hacia atrás sobre el lamelipodio hacia el cuerpo de la célula [2].

1.3. Modelos matemáticos de la movilidad celular. Antecedentes

Cualquier modelo de movimiento celular debe incorporar la interacción coordinada de las distintas componentes: la dinámica activa del citoesqueleto y la adhesión de la membrana al sustrato. Existen distintos enfoques a la hora de modelizar el movimiento celular, que pueden consultarse en revisiones recientes [18, 10]. La complejidad del proceso sugiere descomponer el problema en sus distintas componentes



(a) Esquema del ciclo de Abercrombie en cinco pasos de la reptación celular extraído del artículo [19]



(b) Esquema de los principales componentes de una célula animal responsables de la movilidad extraído de [19]

o fases para lograr una mejor comprensión. Para ello, pueden utilizarse modelos de reacción-difusión, modelos mecánicos discretos o modelos mecánicos continuos [10]. Considerar la célula como un material continuo permite modelizar la célula como un fluido viscoso o viscoelástico [18]. En los últimos años, se ha señalado el papel fundamental en la mecánica celular de la red interpenetrante citoesquelética en el citoplasma. Modelizar la célula como un único medio continuo no permite capturar la esencia de los procesos mecánicos celulares [6]. Un marco de trabajo muy prometedor con el que vamos a trabajar es el modelo de dos fases, poroviscoso, reactivo introducido por Drew [8] y del que Dembo, Harlow y Alt fueron pioneros en aplicar al movimiento celular [7, 2]. Este marco permite considerar el movimiento relativo de la red citoesquelética (actina-miosina) y del citosol (solución acuosa), así como el intercambio de material entre dichas componentes. 'Reactivo' se refiere a que recoge la polimerización y despolimerización de la red de actina del citoplasma. Las dos fases interpenetradas del fluido celular consisten, por un lado, en una solución acuosa y, por otro, en la red de actina-miosina del citoesqueleto, que es responsable de las presiones contráctiles que generan el movimiento. La fase de la solución incluye el citosol acuoso y monómeros de actina que fluyen pasivamente a través de la red porosa. No se consideran otros componentes o estructuras intracelulares como microtúbulos, orgánulos o el núcleo celular [2]. Usando leyes de conservación habituales en mecánica de fluidos, ecuaciones constitutivas adecuadas y un término de reacción entre ambas fases, se formula el modelo matemático correspondiente [6]. La adhesión al sustrato se puede modelizar con un término extra de fricción en la ecuación de balance del momento. Esta clase de modelos es particularmente adecuada para explorar las tensiones internas en la célula y su transmisión a la membrana celular [10]. Un fluido mezcla con más de dos componentes complica enormemente el modelo, mientras que el modelo de dos fases es manejable y suficientemente detallado para ser informativo.

Los modelos de dos fases han sido ampliamente estudiados para describir diversos fenómenos biológicos tales como la reptación celular, el crecimiento bacteriano en biopelículas [4, 5] o el crecimiento tumoral [6]. Es un marco de trabajo natural cuando se desea incorporar movimiento relativo entre fases, intercambio de material entre las dos componentes o las presiones adicionales en la red que surgen de reacciones químicas y por la acción de motores moleculares de miosina [18]. Esta interacción entre fases permite el desarrollo de estructuras emergentes y otros fenómenos observados experimentalmente. En la figura 1.2 se esquematiza el modelo de dos fases empleado para describir la reptación celular, que considera el movimiento retrógrado

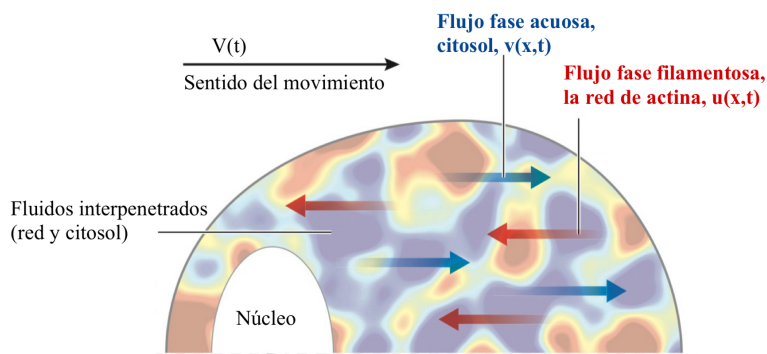


Figura 1.2: Esquema del modelo del flujo de dos fases que empleamos para modelizar el movimiento celular. Tanto la fase del citoesqueleto (red de actina y miosina) como la fase del citosol se describen de manera continua como fluidos interpenetrados, que generalmente fluyen en sentidos opuestos (flechas roja y azul). Imagen tomada de la revisión [18].

de la célula [18]. No obstante, estos modelos se han complicado y sofisticado enormemente, con lo que estudiar en detalle un modelo minimal nos va a permitir mejorar la comprensión de estos modelos, así como examinar qué procesos contribuyen al movimiento celular o a definir su polaridad. Siguiendo el modelo minimalista propuesto en [12], se formula y analiza el modelo más sencillo de dos fases para una célula que reptaba libremente en un sustrato plano. Para facilitar el estudio, se considera la situación idealizada de una tira celular unidimensional. El objetivo fundamental es comprender las propiedades matemáticas del modelo minimalista planteado en [12], resolverlo con un método numérico adecuado y determinar las características que permite capturar del ciclo de reptación celular 1.1a. El objetivo último es añadir modificaciones y correcciones al modelo que permitan una descripción más completa y cercana a la realidad del movimiento celular. Trabajar con un modelo con hipótesis reducido permite investigar qué procesos contribuyen y en qué medida a definir la polaridad en la célula y a generar el movimiento celular. La modelización y simulación de problemas biofísicos no solo pretende reproducir las propiedades experimentales observadas, sino que también proporcionan una plataforma computacional que permite realizar experimentos numéricos como herramienta predictiva, al modificar las variables o parámetros del modelo. En nuestro caso particular, el modelo planteado permite explorar las relaciones entre las componentes de la maquinaria celular y la forma celular resultante. En [10] puede seguirse una formulación general del modelo de flujo de dos fases reactivo poroviscoso o poroviscoelástico, según la reología considerada. En el próximo capítulo se presenta una versión simplificada que es la base del trabajo, propuesta por [12].

Capítulo 2

Modelo unidimensional minimalista del movimiento celular

Se estudia un modelo simplificado del modelo más general de flujo bifásico reactivo poroviscoso. Se trabaja con el modelo unidimensional planteado por [12]. Analizando este modelo minimalista, podremos determinar las características que surgen de manera natural en este marco simplificado, sin necesidad de modelizar otros fenómenos biológicos adicionales. Trabajando dentro de este marco, se van a predecir numerosas características relevantes del movimiento celular a partir de un modelo sencillo como el flujo retrógrado, la dependencia en forma de campana de la velocidad de arrastre con la fuerza de adhesión al sustrato o la conexión existente entre la asimetría celular y la dinámica celular. También se señalan algunas de las limitaciones del modelo para reproducir el movimiento celular, pues supone una longitud constante.

Siguiendo [12], se trabaja con una tira de citoplasma unidimensional, libre de arrastrarse sobre una superficie plana. Para simplificar más el análisis, se trabaja bajo la hipótesis de que la longitud de la célula no varía. A la hora de modelizar no se impone a priori una parte delantera y trasera en la tira, permitiendo analizar cómo depende el sentido del movimiento de las condiciones iniciales. Tras formular el modelo unidimensional y reducirlo, se plantea el sistema final de ecuaciones diferenciales, con un gran potencial para describir una rica variedad de comportamientos, como se explica en [12].

2.1. Formulación del modelo. Leyes de conservación

Se detalla a continuación el modelo simplificado del modelo de fluidos de dos fases en una dimensión, siguiendo la formulación propuesta en [12]. Se considera un modelo unidimensional en el que x denota la distancia medida a lo largo de la tira de citoplasma en la dirección del movimiento. Se define la variable $\theta(x, t)$ como la fracción de volumen de la red de actina que configura el citoesqueleto a tiempo t . Por la relación de volumen excluido [6], la variable que representa la fracción de volumen del soluto (citosol) a tiempo t es $1 - \theta(x, t)$. Las densidades de la red $\rho_r \approx 1,35 \text{ pg}\mu\text{m}^{-3}$ y de la solución $\rho_s \approx 1,1 \text{ pg}\mu\text{m}^{-3}$ son constantes a presiones habituales [7]. Se asume por simplicidad que ambas fases son incompresibles (la densidad permanece constante) y de igual densidad $\rho_r = \rho_s$. El modelo de dos fases poroviscoso se formula en términos de leyes de conservación, que en una dimensión se vuelven más elementales. En primer lugar, las ecuaciones de conservación de la masa para ambas fases vienen dadas por leyes de conservación hiperbólicas estándar, con un término de flujo de masa y otro término de reacción J : [12, ec. 2.1]:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(\theta u) = -J, \quad \frac{\partial}{\partial t}(1 - \theta) + \frac{\partial}{\partial x}((1 - \theta)v) = J, \quad (2.1)$$

donde las velocidades macroscópicas de la red y de la solución son $u(x, t)$ y $v(x, t)$ respectivamente, y J es la tasa neta de transferencia de masa entre ambas fases debido a procesos microscópicos de polimerización (en cuyo caso se transfiere masa del citosol a la red del citoesqueleto $J < 0$) y despolimerización (los monómeros de actina de la red se liberan a la solución del citosol $J > 0$). Diversos experimentos muestran que la red de actina muestra una respuesta rápida elástica a las deformaciones [6]. No obstante, la escala de tiempo de relajación al régimen elástico, del orden de 1s es mucho más corta que la escala de tiempo de la reptación celular [19]. Este hecho permite despreciar el comportamiento elástico y aproximar la red de actina como un fluido altamente viscoso. Como el número de Reynolds del sistema hidrostático modelizado es muy pequeño, $Re < 10^{-2}$ [7], trabajamos con la aproximación cuasi-estática (límite de flujo lento, inercia o aceleración despreciable $\frac{\partial}{\partial t}(\theta u) \approx 0$, pues las fuerzas viscosas presentes en el fluido dominan sobre las fuerzas inerciales). En este límite, las leyes de conservación del momento de ambas fases se reducen a ecuaciones de balance de fuerzas [12, ec. 2.2]:

$$-\theta \frac{\partial p}{\partial x} - \frac{\partial \Psi}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\mu \frac{\partial u}{\partial x} \right) = H(u - v) + \beta u, \quad (2.2)$$

donde $p(x, t)$ denota la presión hidrostática efectiva, μ es la viscosidad efectiva de la red, H es el coeficiente de arrastre entre las fases y β es el coeficiente de adhesión que modeliza el término de fricción de la célula adherida al sustrato, siguiendo la notación introducida por [12]. La variable Ψ combina las tensiones responsables de las fuerzas generadas por el citoesqueleto, representando presiones de contracción o de hinchazón, que quedan controladas por los motores de miosina [15]. Esta ecuación introduce una nueva incógnita p , mientras que considera Ψ, μ, H y β como funciones prescritas de la fracción de volumen θ . Esta ecuación de balance de fuerzas para la fase de la red representa un equilibrio entre las distintas fuerzas sobre la red: la presión hidrostática, la contracción o hinchazón de la red, el arrastre entre la red y la solución y la fuerza de adhesión de la célula al sustrato. La fase filamentosa del citoesqueleto se ha supuesto isótropa por simplicidad. Una descripción más completa de la red de actina en dimensiones superiores debería considerar la estructura de la red o la distribución de los filamentos en diferentes orientaciones [6]. En nuestro modelo simplificado, se asume que la fracción de volumen θ determina al completo las propiedades estructurales de ambas fases, puesto que esta variable modeliza adecuadamente los procesos principales como son la polimerización y despolimerización, el hinchazón de la célula o la acción de las proteínas de miosina [18]. Con la interpretación habitual de la ecuación de balance de momento, las presiones p y Ψ conducen el flujo de la red en el sentido de descenso de su gradiente y este flujo es resistido por los efectos de viscosidad y rozamiento o arrastre entre la red y la solución o de la célula con el sustrato. Por otra parte, como Ψ depende de la fracción de volumen, la fuerza inducida por el gradiente dependerá del signo de la derivada $\Psi'(\theta)$, ya que $\frac{\partial \Psi}{\partial x} = \nabla \Psi = \Psi'(\theta) \cdot \nabla \theta$. Se tiene que si $\Psi'(\theta) > 0$, este término conduce el transporte de la red en el sentido descendente de su gradiente, modelizando la expansión de la red o hinchazón en la célula; mientras que si $\Psi'(\theta) < 0$, lo conduce en el sentido ascendente del gradiente, modelizando la contracción de la red [15].

Es habitual asumir que el citosol se comporta como un fluido no viscoso, puesto que la fuerza de arrastre de interfase domina sobre la fuerza viscosa en el fluido [6]. Se va a modelizar la fase de la solución como no viscoso, siendo además consistente con la viscosidad de la red siendo al menos tres órdenes de magnitud mayor que la del agua, componente principal del citosol [7]. El balance de fuerzas de la solución

es una generalización de la ley de Darcy que describe el flujo de la solución acuosa a través de un medio poroso, la red de actina [12]:

$$\underbrace{(1 - \theta) \frac{\partial p}{\partial x}}_{\text{Gradiente de presión}} = \underbrace{H(v - u)}_{\text{Arrastre red-solución}}. \quad (2.3)$$

Sumando las ecuaciones 2.2 y 2.3, se obtiene la ecuación de balance de fuerzas total en la mezcla:

$$\frac{\partial \Sigma}{\partial x} = \beta u, \quad (2.4)$$

donde se ha definido la tensión total de la mezcla Σ como la suma de todas las contribuciones a la tensión del fluido (presión hidrostática, presión de contracción de la red y tensiones viscosas) [12, ec. 2.4]:

$$\Sigma(x, t) := -p - \Psi + \mu \frac{\partial u}{\partial x}. \quad (2.5)$$

Esta ecuación de balance del momento total en la mezcla se puede deducir equivalentemente eliminando los términos inerciales de la ecuación de Navier Stokes y considerando que la única fuerza externa aplicada es la de arrastre por adherencia al sustrato, βu . Las fuerzas de interfase son fuerzas internas que se han cancelado y no contribuyen al balance de fuerzas total (la fuerza de arrastre ejercida por la red sobre la solución es opuesta a la ejercida por la solución sobre la red, $H(v - u) + H(u - v) = 0$). Podemos considerar como ecuaciones independientes en el sistema de EDPs a resolver la ley de Darcy 2.3 y el balance total 2.4, prescindiendo de la ecuación de balance 2.2.

Para cerrar el modelo descrito por las ecuaciones de evolución 2.1, 2.3, 2.4 para las variables continuas $\theta(x, t)$, $u(x, t)$, $v(x, t)$ y $p(x, t)$, se deben prescribir ecuaciones o leyes constitutivas para las distintas magnitudes físicas involucradas J , Ψ , μ , H , y β . Se formulan las leyes constitutivas más simples que encapsulan los efectos principales de las interacciones microscópicas en la escala macroscópica del modelo continuo. Siguiendo el planteamiento minimalista [12], se asume que J , Ψ , μ , H y β son funciones únicamente de la fracción de volumen de la red θ , y modelizan el efecto medio macroscópico de un número considerable de interacciones bioquímicas y biofísicas que ocurren a una escala microscópica subcelular. De manera más general, podrían depender de cualquiera de las variables del modelo o de cualquier característica adicional, pero la modelización planteada no pretende capturar estas complejas interacciones (los complejos de adhesión de la membrana, la interacción entre los filamentos de actina, los entrecruzamientos, mensajeros bioquímicos celulares, etc. [7]). Para tener un análisis general se asume que estas variables son funciones arbitrarias de θ . Cuando sea necesario prescribir explícitamente las ecuaciones constitutivas (como en las simulaciones numéricas), adoptaremos las prescritas en [12] que se detallan a continuación.

La expresión más sencilla y estudiada para la tasa de transferencia de masas entre fases es la de una cinética de primer orden [19, 15, 6, 12]:

$$J(\theta) = \frac{\theta - \theta_E}{T}, \quad (2.6)$$

donde θ_E define la fracción de volumen de la red en equilibrio químico. Todo proceso químico de formación y descomposición poseerá un punto de equilibrio estable en el cual la tasa de reacción se anula. El modelo cinético más sencillo (primer orden) supone que la tasa de reacción es directamente proporcional a la concentración del reactivo [8]. El coeficiente T define la escala de tiempo durante el cual se relajan las desviaciones al valor de equilibrio a través de procesos de polimerización y despolimerización. Ciertos modelos que usan esta descripción para el término de transferencia J , consideran el valor de equilibrio

como una función de la posición, $\theta_E(x)$ que será mayor en el lado delantero de la célula en movimiento donde hay una mayor polimerización [6]. Continuando en el camino del modelado minimalista se asume este valor de equilibrio θ_E como constante [12, ec. 2.5].

La ecuación constitutiva para la presión de contracción se deduce de manera fenomenológica [7, 15], y debe describir el efecto de los motores. Los motores moleculares de miosina se suponen distribuidos de manera homogénea en la red, con una concentración proporcional a θ . Su acción es eficiente para fracciones de volumen de red intermedios: para fracciones de volumen bajos la probabilidad de interacción es baja por la falta de actina mientras que para fracciones muy altas el limitado espacio y contacto entre filamentos restringe la acción contráctil de la miosina [15, 12]. Como la derivada de la presión $\Psi'(\theta)$ es la que determina si el flujo de la red es en el mismo sentido o en el opuesto al gradiente de $\theta(x, t)$, la manera más sencilla de escribir una ecuación constitutiva para que la tensión interna $\Psi(\theta)$ satisfaga los criterios pedidos es fijar dos constantes positivas $0 < \theta_L < \theta_R < 1$ y prescribir el comportamiento de la derivada de la presión en función de la fracción de volumen [12, ec. 2.6]:

$$\Psi'(\theta) = \Psi_0 \frac{(\theta - \theta_L)(\theta - \theta_R)}{(1 - \theta)}. \quad (2.7)$$

Para cierta constante $\Psi_0 > 0$ con dimensiones que fija la escala de la función. El signo de la derivada viene determinado por el numerador, puesto que se supone que $\theta \in (0, 1)$, es decir, en todo elemento de volumen del fluido hay alguna contribución no nula de ambas fases, $\theta > 0$, $1 - \theta > 0$. Por tanto, la ley constitutiva es una función diferenciable bien definida de clase C^∞ en el intervalo abierto $(0, 1)$, al ser un cociente de polinomios y no anularse el denominador. Además, esta ecuación fija de manera inmediata el régimen contráctil en el que $\Psi'(\theta) < 0 \Leftrightarrow (\theta_L - \theta)(\theta - \theta_R) > 0 \Leftrightarrow \theta_L < \theta < \theta_R$, en el cual la presión activa $\Psi(\theta)$ transporta la red en el sentido ascendente de su gradiente de concentraciones mediante proteínas de miosina que atraen efectivamente los filamentos de actina; y el régimen de hinchazón o expansión en el que $\Psi'(\theta) > 0 \Leftrightarrow (\theta - \theta_L)(\theta - \theta_R) > 0 \Leftrightarrow \theta < \theta_L$ o $\theta > \theta_R$ y la tensión Ψ conduce el transporte de la red en sentido descendente de su gradiente de concentración, diluyendo su concentración en la célula. Este régimen aplica para concentraciones muy bajas o muy altas de la red filamentosa, como se pretendía capturar. El denominador $(1 - \theta)$ asegura que cuando la concentración de la red filamentosa se vuelve muy alta (como un gel viscoso condensado) se contrarresta con una presión de hinchazón elevada que tiende a infinito en el límite de gel condensado $\theta \rightarrow 1$. Para poder integrar elementalmente y obtener una primitiva de $\Psi'(\theta)$, expresamos el cociente de polinomios como una suma de fracciones simples:

$$-\frac{\theta^2 - (\theta_L + \theta_R)\theta + \theta_L\theta_R}{\theta - 1} = -\theta + (\theta_L + \theta_R - 1) + \frac{\overbrace{1 - \theta_L - \theta_R + \theta_L\theta_R}^{(1-\theta_L)(1-\theta_R)}}{1 - \theta}.$$

Integrando esta última expresión respecto de θ , se obtiene la ecuación constitutiva para la tensión interna, [12, ec. 2.7]:

$$\Psi(\theta) = \int_0^\theta \Psi'(s) ds = -\Psi_0 \left((1 - \theta_L)(1 - \theta_R) \ln(1 - \theta) + (1 - \theta_L - \theta_R)\theta + \frac{\theta^2}{2} \right) \in C^\infty([0, 1]),$$

donde se ha considerado que la presión interna es nula cuando no hay red de actina, $\Psi(0) = 0$. Se comprueba que esta ecuación tiene el comportamiento deseado de la tensión interna, que se dispara cuando la fracción de volumen de la red tiende a la unidad, $\lim_{\theta \rightarrow 1} \Psi(\theta) = +\infty$. En la fig. 2.1 se representa esta

ecuación constitutiva y se comprueba que tiene el comportamiento cualitativo deseado (se ha graficado para una elección arbitraria de los parámetros $\theta_L = 0,1, \theta_E = 0,3, \theta_R = 0,5, \Psi_0 = 2$).

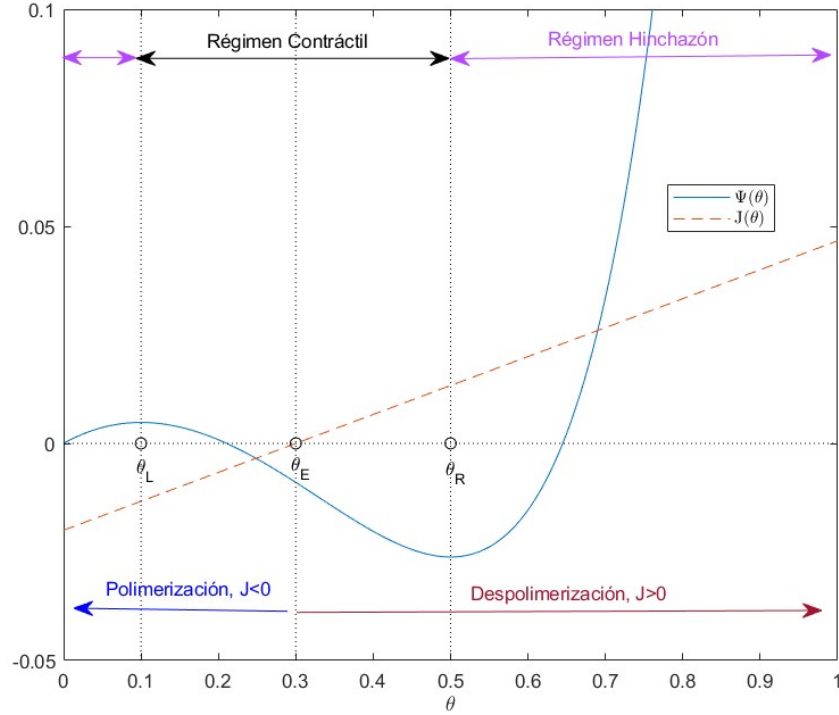


Figura 2.1: Representación gráfica de la presión de contracción/hinchazón generada por la miosina, $\Psi(\theta)$ y de la transferencia de masa lineal entre fases, $J(\theta)$, para las ecuaciones constitutivas prefijadas en [12], que determinan el flujo dinámico de las dos fases. Se señala en la gráfica el régimen contráctil, $\Psi'(\theta) < 0$, donde los filamentos de actina de la red se atraen de manera efectiva, y el régimen de hinchazón o inflación, $\Psi'(\theta) > 0$, en el que la red se diluye entre el citosol. Se muestra también los rangos en los que se polimeriza o despolimeriza la red a partir de filamentos de actina, según la concentración de la red esté por encima o por debajo del valor de equilibrio θ_E .

Para la viscosidad efectiva y los coeficientes de arrastre se consideran las leyes constitutivas más simples físicamente plausibles. Varios autores han probado que el número de cruzamientos de la red es proporcional al cuadrado de la fracción de volumen de la red [2]. Suponiendo que la viscosidad de la red pesada por volumen, $\theta\mu$, es proporcional al número de cruzamientos se tiene que $\theta\mu \propto \theta^2$. Se emplea entonces una ley constitutiva lineal, como en [12, 15, 19], considerando que la viscosidad efectiva es directamente proporcional a la fracción de volumen de la red:

$$\mu(\theta) = \mu_0\theta,$$

de manera que $\mu_0 > 0$ es la viscosidad del gel de actina $\mu_0 = \mu(\theta = 1)$. La elección específica de esta ley constitutiva no afecta mucho a los resultados obtenidos y resulta la forma más sencilla de fijar esta ley. El coeficiente de rozamiento entre fases que multiplica la velocidad relativa entre fases en el balance de fuerzas, se va a considerar proporcional al producto de las fracciones de volumen de ambas fases, de manera que [12, 2]:

$$H(\theta) = H_0\theta(1 - \theta),$$

donde $H_0 > 0$ es la resistencia hidráulica. Similarmente, el arrastre de la célula con el sustrato se toma

proporcional a la fracción de volumen de la red [12, 19] (se considera que la red es la fase adherida al sustrato):

$$\beta(\theta) = \beta_0\theta,$$

donde $\beta_0 > 0$ es una constante positiva. La adherencia al sustrato es un componente fundamental dentro del proceso de reptación celular y podría resultar interesante considerar una modelización más precisa, considerando explícitamente el papel de las proteínas responsables de las adhesiones al sustrato (integras) como se estudia en [1, 2].

Condiciones iniciales y de contorno

Como cualquier sistema de ecuaciones en derivadas parciales, deben complementarse con condiciones iniciales y de frontera adecuadas para que el problema esté bien planteado. Se detallan las establecidas en el modelo minimalista que se está revisando [12]. Con el fin de modelizar una célula viajera en movimiento, se consideran las ecuaciones de evolución planteadas en un dominio en movimiento $a(t) < x < b(t)$. Esto representa el interior de una tira de citoplasma alineada en la dirección del movimiento celular. La localización de los extremos de la tira, $a(t)$ y $b(t)$, han de determinarse como parte de la solución. No se impone a priori la dirección de movimiento de la célula, imponiendo condiciones de contorno admisibles físicamente pero sin distinguir entre extremos, siendo la solución la que identifique la parte delantera y trasera de la célula. Se toma la hipótesis razonable que no hay flujo de la red ni de la solución a través de los extremos de la célula viajera, no permitiendo procesos de polimerización o despolimerización de la red en la frontera. La red de actina y la solución en los extremos deben desplazarse con la velocidad de la célula. Las condiciones de contorno para el dominio en movimiento vienen dadas entonces por [12, ecs. 2.10, 2.11]:

$$\text{en } x = a(t), \quad u(a(t), t) = \dot{a}(t), \quad v(a(t), t) = \dot{a}(t), \quad \Sigma(a(t), t) = 0, \quad (2.8)$$

$$\text{en } x = b(t), \quad u(b(t), t) = \dot{b}(t), \quad v(b(t), t) = \dot{b}(t), \quad \Sigma(b(t), t) = 0, \quad (2.9)$$

donde de aquí en adelante el punto sobre la función denota una derivada temporal, $\cdot = \frac{d}{dt}$. La condición de cero estreses en las fronteras modeliza la sencilla idealización en el que la célula no recibe ninguna tensión del medio externo hacia el que se desplaza. Como los puntos fronterizos del dominio de la célula $x = a(t)$ y $x = b(t)$ se mueven a la velocidad de la red y de la solución, las curvas características de la ecuación hiperbólica de conservación 2.1 trazan el borde del dominio, con lo que no son necesarias condiciones de contorno para $\theta(x, t)$, [12] (más detalle en el apéndice A). El sistema de ecuaciones en derivadas parciales 2.1, 2.3, 2.4, junto con las condiciones de contorno 2.8 y 2.9 se cierra con las condiciones iniciales [12, ec. 2.12]:

$$a(0) = 0, \quad b(0) = L; \quad \theta(x, 0) = \theta^*(x); \quad 0 < x < L \quad (2.10)$$

de manera que $L = b(0) - a(0)$ denota la longitud inicial de la célula y la función espacial $\theta^*(x)$ es la fracción de volumen inicial, que es un dato que se debe aportar.

2.1.1. Sistema reducido

A continuación, se manipula y simplifica el sistema de EDPs planteado, siguiendo el estudio desarrollado por [12], pues las ecuaciones no son independientes y se puede reducir el sistema. Sumando las

ecuaciones de conservación de masa 2.1, se tiene que:

$$\frac{\partial}{\partial x}(\theta u) + \frac{\partial}{\partial x}((1 - \theta)v) = -J + J = 0, \quad (2.11)$$

por lo que se define la velocidad de la mezcla promediada en volumen como:

$$\tilde{V}(x, t) = \theta u + (1 - \theta)v. \quad (2.12)$$

Esta combinación de las incógnitas que dependen de dos variables espacio-temporales depende únicamente del tiempo al tener derivada espacial nula 2.11:

$$\frac{\partial}{\partial x}(\theta u + (1 - \theta)v) = 0.$$

Es más conveniente trabajar con la función incógnita de una variable $V(t) := \tilde{V}(x, t)$. Se puede despejar la velocidad de la solución v en función de u, V y θ :

$$v(x, t) = \frac{V(t) - \theta(x, t)u(x, t)}{1 - \theta(x, t)},$$

donde se supone sin pérdida de generalidad que en todo instante y posición existe una fracción no nula de ambas fases, con lo que $0 < \theta(x, t) < 1$ y el cociente anterior está bien definido (en el apéndice A se prueba que si la fracción inicial $0 < \theta^*(x) < 1$, la evolución de la ecuación de transporte mantiene estas cotas). Con esta nueva variable, se elimina del sistema la velocidad de la solución $v(x, t)$, de manera que las ecuaciones de conservación de la masa de las dos fases 2.1 se reducen a una única ecuación:

$$\frac{\partial}{\partial t}(1 - \theta) + \frac{\partial}{\partial x}(V(t) - \theta u) = J \stackrel{\frac{\partial V}{\partial x}=0}{\Leftrightarrow} \frac{\partial \theta}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(\theta u) = J.$$

Por otra parte, la ley de Darcy 2.3 expresada en términos de la velocidad media de la mezcla $V(t)$ es:

$$-(1 - \theta) \frac{\partial p}{\partial x} = H(\theta) \left(\underbrace{\frac{V - \theta u}{1 - \theta}}_v - u \right) = H(\theta) \left(\frac{V - \theta u - u + \theta u}{1 - \theta} \right).$$

Con lo que se puede despejar el gradiente de la presión hidrodinámica como:

$$\frac{\partial p}{\partial x} = \frac{H(\theta)}{(1 - \theta)^2} (u - V) = \alpha(\theta)(u - V) \quad (2.13)$$

donde se ha definido una nueva función de la fracción de volumen, $\alpha(\theta)$, con la que se trabaja a partir de ahora [12, ec. 2.15]:

$$\alpha(\theta) = \frac{H(\theta)}{(1 - \theta)^2} = \frac{H_0 \theta (1 - \theta)}{(1 - \theta)^2} = \frac{H_0 \theta}{1 - \theta}. \quad (2.14)$$

Se ha usado la ecuación constitutiva prescrita para el coeficiente de arrastre, $H(\theta)$. Por lo tanto, la presión $p(x, t)$ queda determinada a partir de las velocidades $u(x, t)$ y $V(t)$ con lo que puede eliminarse esta variable del sistema. Se despeja así el gradiente de presión dado por 2.13 en el balance de fuerzas 2.4, reduciendo el sistema:

$$\frac{\partial \Sigma}{\partial x} = - \underbrace{\frac{\partial p}{\partial x}}_{\alpha(u-V)} - \frac{\partial \Psi}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\mu \frac{\partial u}{\partial x} \right) = -\alpha(u - V) - \frac{\partial \Psi}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\mu \frac{\partial u}{\partial x} \right) = \beta u.$$

Se obtiene por lo tanto un sistema reducido de segundo orden con dos ecuaciones para $\theta(x, t)$ y $u(x, t)$ [12, ec. 2.16]:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(\theta u) = -J, \quad -\frac{\partial \Psi}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\mu \frac{\partial u}{\partial x} \right) = \alpha(u - V) + \beta u. \quad (2.15)$$

En principio se mantienen como incógnitas las funciones temporales $a(t)$, $b(t)$ y $V(t)$ pero se detalla a continuación cómo se determinan a partir de las ecuaciones y condiciones de contorno. Por otra parte, se tiene que si la velocidad de la red es conocida u , la primera ecuación de 2.15 es una ecuación de primer orden hiperbólica para $\theta(x, t)$, habitual en las ecuaciones de transporte o de advección, discutida en A. Por otra parte, si $\theta(x, t)$ y $V(t)$ son funciones conocidas, la segunda ecuación de 2.15 es una ecuación diferencial ordinaria de segundo orden para la velocidad u (problema elíptico) planteada en un dominio $[a(t), b(t)]$ y con condiciones de contorno de Dirichlet homogéneas, $u(a) = u(b) = 0$. Es un problema cuasiestacionario, sin derivadas temporales pero en las que t figura como un parámetro adicional, y se discute brevemente su existencia y unicidad en el apéndice A.

El anterior sistema reducido que modeliza la tira unidimensional en movimiento debe resolverse en un dominio en movimiento, $a(t) < x < b(t)$. Como se ha comentado, $\frac{\partial \tilde{V}(x, t)}{\partial x} = 0$ implica que $V(t)$ no depende de la variable espacial x , con lo que evaluando en los extremos de la tira, $V(t) = \tilde{V}(a(t), t) = \tilde{V}(b(t), t)$, que usando las condiciones de contorno 2.8, 2.9, se puede escribir como:

$$\tilde{V}(a(t), t) = \theta \dot{a} + (1 - \theta) \dot{a} = \dot{a}, \quad \tilde{V}(b(t), t) = \theta \dot{b} + (1 - \theta) \dot{b} = \dot{b}.$$

Es decir, los extremos de la tira se mueven sincronizados con la velocidad de la mezcla [12, ec. 2.17]:

$$V(t) = \dot{a}(t) = \dot{b}(t). \quad (2.16)$$

Esto implica que la longitud de la célula $L(t) = b(t) - a(t)$ es constante ($\dot{L}(t) = 0$) y queda fijada por las condiciones iniciales $L(t) \equiv L(0) = b(0) - a(0)$. En el capítulo 5 se revisan y modifican las hipótesis simplificadoras que implican la longitud constante en este modelo. Integrando la velocidad de la mezcla 2.16, la posición del extremo izquierdo del dominio de la tira viene determinado por [12, ec. 2.18]:

$$a(t) = \int_0^t V(\tau) d\tau, \quad (2.17)$$

donde se ha tenido en cuenta la condición inicial $a(0) = 0$. Por otro lado, $b(t) = a(t) + L = a(t) + (b(0) - a(0))$. Las condiciones de contorno para el sistema reducido 2.15 se pueden escribir como:

$$u(a(t), t) = \dot{a} = V(t), \quad u(b(t), t) = \dot{b} = V(t). \quad (2.18)$$

Por último, la función $V(t)$ puede determinarse integrando la ecuación de balance de fuerzas total en la mezcla 2.4 en todo el dominio de la célula, es decir, desde $x = a(t)$ hasta $x(t) = b$:

$$\int_{a(t)}^{b(t)} \beta(\theta(x, t)) u(x, t) dx = \int_{a(t)}^{b(t)} \frac{\partial \Sigma(x, t)}{\partial x} dx = \Sigma(a(t), t) - \Sigma(b(t), t) = 0, \quad (2.19)$$

donde se ha usado el Teorema Fundamental del Cálculo y las condiciones de contorno de estrés nulo en la frontera, $\Sigma(a(t), t) = \Sigma(b(t), t) = 0$. Esta ecuación fija por tanto la condición de resolubilidad para $V(t)$ deducida en [12], pues define precisamente la velocidad de los extremos $a(t)$, $b(t)$. Por otro lado, integrar la ecuación de balance 2.4 desde el extremo izquierdo $a(t)$ hasta una posición $x \in (a(t), b(t))$, proporciona el estrés total dentro de la célula [12, ec.2.21]:

$$\Sigma(x, t) - \cancel{\Sigma(a(t), t)} \overset{0}{=} \int_{a(t)}^x \beta(\theta(s, t)) u(s, t) ds. \quad (2.20)$$

2.2. Sistema de referencia en movimiento y adimensionalización

La longitud de la célula con las simplificaciones asumidas resulta ser constante y las velocidades de las dos fases en los extremos coinciden con la velocidad de la tira de citoplasma $u(a(t), t) = v(a(t), t) = V(t) = u(b(t), t) = v(b(t), b)$. Trabajar con dominios en movimiento supone una complejidad adicional y suele resultar conveniente plantear las ecuaciones dinámicas en un sistema de referencia que se mueva con la célula, resultando en un dominio de definición de las incógnitas independiente del tiempo. Siguiendo esta estrategia propuesta en [12], se definen las coordenadas espaciales para el sistema de referencia en movimiento como:

$$\hat{x} := x - a(t) = x - \int_0^t V(\tau) d\tau,$$

de manera que habiendo restado el desplazamiento de la célula a tiempo t , la nueva coordenada espacial \hat{x} indica la posición de la célula respecto del extremo izquierdo de la célula. Nótese que dicho sistema de referencia se mueve con velocidad $V(t) = \dot{a}(t)$ respecto de un sistema de referencia inercial en reposo y se corresponde a una especificación Euleriana de los campos que definen el fluido [9]. El dominio de definición de las funciones se vuelve constante, $\hat{x} \in (0, L)$ puesto que:

$$a(t) < x < b(t) \Rightarrow 0 < \hat{x} = x - a(t) < L = b(t) - a(t).$$

Se trasladan correspondientemente la función incógnita fracción de volumen, redefiniéndose de tal manera que su dominio de definición es $(0, L)$ [12, ec. 2.24]:

$$\hat{\theta}(\hat{x}, t) := \theta(\hat{x} + a(t), t) = \theta(x, t).$$

La condición inicial es la misma en ambos sistemas de referencia, ya que en el instante inicial $\hat{x} = x$ y por tanto $\hat{\theta}(\hat{x}, 0) = \theta^*(\hat{x})$. La velocidad de la red medida en el sistema de referencia que se mueve con la célula a velocidad $V(t)$ debe restar su velocidad propia [12]:

$$\hat{u}(\hat{x}, t) = u(x, t) - V(t).$$

En el nuevo sistema de referencia en movimiento la velocidad de la red en los extremos del dominio en nula, con lo que las condiciones de contorno se vuelven:

$$\hat{u}(0, t) = u(a(t), t) - V(t) = 0, \quad \hat{u}(1, t) = u(b(t), t) - V(t) = 0, \quad \forall t \geq 0$$

Las ecuaciones constitutivas deben también redefinirse y escribirse en términos de la fracción de volumen en el sistema en movimiento, de manera que $\hat{\beta}(\hat{\theta}) := \beta(\theta) \Leftrightarrow \hat{\beta}(\hat{\theta}(\hat{x}, t)) = \beta(\theta(x, t))$ y análogamente para todas las leyes constitutivas, pues dependen únicamente de la fracción de volumen. En el nuevo sistema de referencia, el sistema de ecuaciones dinámicas con las que trabajaremos queda transformado en [12, ecs. 2.25]:

$$\frac{\partial \hat{\theta}}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \hat{x}}(\hat{\theta} \hat{u}) = -\hat{J}, \quad -\frac{\partial \hat{\Psi}}{\partial \hat{x}} + \frac{\partial}{\partial \hat{x}} \left(\hat{\mu} \frac{\partial \hat{u}}{\partial \hat{x}} \right) = \hat{\alpha} \hat{u} + \hat{\beta}(\hat{u} + V) \quad (2.21)$$

donde el dominio de definición del sistema es ahora un producto cartesiano, $(\hat{x}, t) \in \Omega = [0, L] \times \mathbb{R}^+$. En el apéndice A1 se generaliza esta transformación y se estudia un cambio de coordenadas arbitrario en el sistema dinámico. Por último, la restricción para la velocidad de la mezcla dada por 2.19 en este sistema de referencia se obtiene realizando un cambio de variable en la integral:

$$\begin{aligned}
\int_{a(t)}^{b(t)} \beta(\theta(x, t))u(x, t) dx &\stackrel{\hat{x}=x-a(t), \quad dx=d\hat{x}}{=} \int_0^L \beta(\theta(\hat{x} + a(t), t)) \underbrace{u(\hat{x} + a(t), t)}_{=\hat{u}(\hat{x}, t)+V(t)} d\hat{x} \\
&= \int_0^L \beta(\hat{\theta}(\hat{x}, t))(\hat{u}(\hat{x}, t) + V(t)) d\hat{x} = 0 \Leftrightarrow \langle \hat{\beta}(\hat{u} + V) \rangle = 0 \quad \forall t \geq 0,
\end{aligned}$$

donde de ahora en adelante, $\langle \cdot \rangle = \int_0^L \cdot d\hat{x}$ denota el promedio espacial de cualquiera función de (\hat{x}, t) a lo largo de la célula. Usando la linealidad de la integral se despeja la velocidad de la mezcla, que es constante para la integral en posiciones [12, ec. 2.28]:

$$V(t) = -\frac{\langle \hat{\beta}\hat{u} \rangle}{\langle \hat{\beta} \rangle}.$$

Por lo tanto, la fracción de volumen y la velocidad de la red determinan la velocidad promedio de la mezcla, $V(t)$, con lo que se tiene un sistema de ecuaciones integro-diferenciales 2.21. Además, el modelo muestra un flujo retrógrado, en el sentido de que la célula se mueve en sentido opuesto al flujo de la red $V \cdot \langle \hat{u} \rangle < 0$, puesto que el coeficiente de arrastre por construcción es positivo $\beta > 0$ [12]. Así, cuando la célula avanza $V(t) > 0$, el flujo de la red retrocede en promedio, $\langle \hat{u} \rangle < 0$. Para recuperar la posición de la célula en el sistema de referencia en reposo, se integra como se hizo previamente la velocidad del extremo izquierdo de la célula:

$$a(t) = \int_0^t V(\tau) d\tau.$$

Por aligerar la notación, de aquí en adelante suprimimos el índice del gorro de las variables en el sistema en movimiento, $\hat{x} \equiv x$, pero recordando su distinción con las variables definidas en primera instancia. En los modelos físicos es habitual trabajar con variables adimensionales. Se toman las escalas de longitud L y de tiempo T característicos del problema modelizado obtenidas a partir de estimaciones experimentales y se reescalan las variables para obtener un sistema dinámico equivalente pero adimensional [19, 12]. Se reescalan las variables independientes espacio-temporales como [12, ec. 2.22]:

$$x^\dagger = \frac{x}{L}, \quad t^\dagger = \frac{t}{T}, \quad a^\dagger = \frac{a}{L}, \quad b^\dagger = \frac{b}{L},$$

donde la daga corresponde a variables adimensionales. Se está transformando de manera biyectiva el dominio de definición de las funciones:

$$\begin{aligned}
\Phi : [0, L] \times \mathbb{R}^+ &\rightarrow [0, 1] \times \mathbb{R}^+, \\
(x, t) &\mapsto (x^\dagger(x), t^\dagger(t)) = \left(\frac{x}{L}, \frac{t}{T}\right).
\end{aligned}$$

Dada una función $f(x, t)$ adimensional como la fracción de volumen $\theta(x, t)$, definida en $(x, t) \in [0, L] \times \mathbb{R}^+$ al considerar como variables independientes (x^\dagger, t^\dagger) se reescala solo su argumento, definiendo $f^\dagger(x^\dagger, t^\dagger) := f \circ \Phi^{-1}(x, t) = f(x(x^\dagger), t(t^\dagger)) = f(Lx^\dagger, Tt^\dagger)$ (esto constituye de nuevo un caso particular de las transformaciones estudiadas en el apéndice A). Por la regla de la cadena es claro que:

$$\frac{\partial f^\dagger}{\partial x^\dagger}(x^\dagger, t^\dagger) = \frac{\partial f(x(x^\dagger), t(t^\dagger))}{\partial x^\dagger} = \frac{\partial f}{\partial x}(x, t) \frac{\partial x}{\partial x^\dagger}(x^\dagger) = \frac{\partial f}{\partial x}(x, t) \cdot L,$$

Y análogamente se tiene que:

$$\frac{\partial f^\dagger}{\partial t^\dagger}(x^\dagger, t^\dagger) = \frac{\partial f}{\partial t}(x, t) \cdot T.$$

Las funciones espacio-temporales con dimensiones deben reescalarsse además teniendo en cuenta sus dimensiones. Por ejemplo, las velocidades se reescalan adicionalmente usando la velocidad característica del modelo L/T , de manera que:

$$u^\dagger(x^\dagger, t^\dagger) := \frac{T}{L}u(x, t), \quad V^\dagger(t^\dagger) := \frac{T}{L}V(t).$$

En este caso, las derivadas parciales se relacionan de la siguiente manera:

$$\frac{\partial u^\dagger}{\partial x^\dagger}(x^\dagger, t^\dagger) = \frac{T}{L} \frac{\partial u}{\partial x}(x, t) \cdot \mathcal{L} = T \cdot \frac{\partial u}{\partial x}(x, t), \quad \frac{\partial u^\dagger}{\partial t^\dagger}(x^\dagger, t^\dagger) = \frac{T}{L} \frac{\partial u}{\partial x}(x, t) \cdot T = \frac{T^2}{L} \cdot \frac{\partial u}{\partial x}(x, t),$$

Más generalmente, si una función $g(x, t)$ con dimensiones físicas se reescala a partir de una constante característica $a > 0$, $g^\dagger(x^\dagger, t^\dagger) := ag(x, t)$, entonces se tiene:

$$\frac{\partial g^\dagger}{\partial x^\dagger}(x^\dagger, t^\dagger) = \frac{\partial g}{\partial x}(x, t) \cdot aL, \quad \frac{\partial g^\dagger}{\partial t^\dagger}(x^\dagger, t^\dagger) = \frac{\partial g}{\partial t}(x, t) \cdot aT.$$

Considerando estas definiciones para las diversas funciones hidrodinámicas, vamos a deducir qué constantes deben tomarse en el reescalado para que las ecuaciones dinámicas mantengan la misma forma. Para la ecuación de conservación de la masa 2.21:

$$-J(\theta(x, t)) = \frac{\partial \theta}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(\theta u) = \frac{1}{T} \frac{\partial \theta^\dagger}{\partial t^\dagger} + \frac{L}{T} \frac{\partial}{\partial x^\dagger}(\theta^\dagger u^\dagger) \frac{1}{L} = \frac{1}{T} \underbrace{\left(\frac{\partial \theta^\dagger}{\partial t^\dagger} + \frac{\partial}{\partial x^\dagger}(\theta^\dagger u^\dagger) \right)}_{-J^\dagger}.$$

Luego la ecuación de conservación de la masa adimensionalizada permanece invariante si y solo si se define la versión adimensional del término de transferencia de masa como $J^\dagger(x^\dagger, t^\dagger) := T \cdot J(x, t)$. En la última ecuación se han omitido los puntos donde se evalúan las funciones, pero teniendo en cuenta que las funciones sin daga están definidas en $(x, t) \in [0, L] \times \mathbb{R}^+$, mientras que las correspondientes funciones adimensionales denotadas con daga tienen como dominio $(x^\dagger, t^\dagger) \in [0, 1] \times \mathbb{R}^+$. Análogamente, manipulando la segunda ecuación de 2.21 con la ecuación constitutiva dada para la viscosidad $\mu(\theta) = \mu_0\theta$, podemos determinar las constantes con las que se deben reescalar las ecuaciones constitutivas ($\Psi^\dagger := a\Psi, \alpha^\dagger := b\alpha, \beta^\dagger := c\beta$) para que dicha ecuación diferencial mantenga la misma forma en el dominio adimensional:

$$-\frac{\partial \Psi}{\partial x} + \underbrace{\mu_0 \frac{\partial}{\partial x} \left(\theta \frac{\partial u}{\partial x} \right)}_{\frac{\partial \theta}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + \theta \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}} = \alpha u + \beta(u + V) \Leftrightarrow$$

$$-\frac{1}{aL} \frac{\partial \Psi^\dagger}{\partial x^\dagger} + \mu_0 \left(\frac{\partial \theta^\dagger}{\partial x^\dagger} \frac{1}{L} \frac{\partial u^\dagger}{\partial x^\dagger} \frac{1}{T} + \theta^\dagger \frac{1}{LT} \frac{\partial^2 u^\dagger}{\partial (x^\dagger)^2} \right) = \frac{\alpha^\dagger}{b} \frac{L}{T} u^\dagger + \frac{\beta^\dagger}{c} \frac{L}{T} (u^\dagger + V^\dagger) \Rightarrow \frac{1}{aL} = \frac{\mu_0}{LT} = \frac{L}{bT} = \frac{L}{cT}.$$

De manera que el sistema permanece invariante si y solo si se reescalan las ecuaciones constitutivas como:

$$\Psi^\dagger = \frac{T}{\mu_0} \Psi, \quad \mu^\dagger = \frac{\mu}{\mu_0}, \quad \alpha^\dagger = \frac{L^2}{\mu_0} \alpha, \quad \beta^\dagger = \frac{L^2}{\mu_0} \beta,$$

donde se ha omitido el argumento de las funciones. Esta adimensionalización coincide con la fijada en [12, ec. 2.30]. Por completitud, aunque no formen parte del sistema reducido, la velocidad de la solución se reescala como una velocidad, $v^\dagger := T/Lv$, y la presión hidrostática como lo hace la presión contráctil, $p^\dagger = T/\mu_0 p$. Con este reescalado, es claro que las ecuaciones constitutivas adimensionalizadas se escriben como [12, ec. 2.28]:

$$J^\dagger(\theta^\dagger) = \theta^\dagger - \theta_E, \quad \Psi^\dagger(\theta^\dagger) = -\Psi^*((1 - \theta_L)(1 - \theta_R) \ln(1 - \theta^\dagger) + (1 - \theta_L - \theta_R)\theta + (\theta^\dagger)^2/2), \quad (2.22)$$

junto con [12, ecs. 2.30]

$$\mu^\dagger(\theta^\dagger) = \theta^\dagger, \quad \alpha^\dagger(\theta^\dagger) = \alpha^* \frac{\theta^\dagger}{(1-\theta)^\dagger}, \quad \beta^\dagger(\theta^\dagger) = \beta^* \theta^\dagger$$

donde se han definido los parámetros adimensionales positivos:

$$\Psi^* = \frac{\Psi_0 T}{\mu_0}, \quad \alpha^* = \frac{H_0 L^2}{\mu_0}, \quad \beta^* = \frac{\beta_0 L^2}{\mu_0}, \quad (2.23)$$

que cuantifican los cocientes típicos de presión de contracción de la red, rozamiento entre red y citosol y rozamiento entre célula y sustrato frente a las fuerzas viscosas celulares (μ_0), respectivamente. Estos coeficientes pueden estimarse a partir de datos experimentales de parámetros de mecánica celular [18, 19]. Se trabaja con el conjunto de parámetros experimentales aportados en [12] y recopilados en la tabla 2.1, para poder reconstruir las mismas soluciones trabajando con la misma familia de parámetros adimensionales. En las simulaciones numéricas se ha considerado entonces $\theta_E = 0,02$ y se han fijado de manera acorde los límites superior e inferior del régimen contráctil en $\theta_L = 0,01$, $\theta_R = 0,03$, de manera que $\theta_L < \theta_E < \theta_R$ que es el rango que da lugar a soluciones con un rico comportamiento [6]. Los parámetros experimentales en los que se tiene más confianza son la longitud típica de una célula $L = 20\mu\text{m}$ y el tiempo de relajación $T = 1\text{min}$, que combinando con el rango de valores dado en la tabla 2.1, proporciona una estimación de los parámetros adimensionales dada por [12]:

$$\Psi^* = 0 - 5 \times 10^6, \quad \alpha^* = 4 \times 10^{-5}, \quad \beta^* = 2 - 2 \times 10^7.$$

Esto define una región extensa en el espacio de parámetros del cual se investiga una parte muy reducida en las simulaciones numéricas. La alta incertidumbre asociada a la viscosidad μ_0 , determina un rango de parámetros adimensionales muy grande al estar presente en el denominador de los coeficientes, con lo que mejorando la precisión experimental se podría reducir el espacio de parámetros [12].

Parámetro	Valores	Unidades	Referencia
Longitud de la célula (L)	20-100	μm	[19]
Tiempo de reacción de la red (T)	0.2-10	min	[7]
Viscosidad de la red (μ_0)	$2 \times 10^{-4} - 2$	kPa min	[7]
Arrastre red-solucion (H_0)	$2 \times 10^{-4} - 2$	kPa min μm^{-2}	[7]
Arrastre red-sustrato (β_0)	0.26-0.4	kPa min μm^{-2}	[2]
Presión contráctil (Ψ_0)	0-10 ²	kPa	[7]
Límite inferior contráctil (θ_L)	0.01	-	Asumido
Fracción de volumen en equilibrio (θ_E)	$10^{-3} - 10^{-1}$	-	[19]
Límite superior contráctil (θ_R)	0.03	-	Asumido

Cuadro 2.1: Estimación de los parámetros físicos del modelo basados en datos experimentales obtenida de [12].

2.2.1. Sistema final de ecuaciones

Se recoge a continuación el sistema reducido adimensional en el dominio $[0, 1] \times \mathbb{R}^+$, omitiendo las dagas por aligerar notación. El sistema de ecuaciones en derivadas parciales del modelo para la fracción de volumen $\theta(x, t)$ y la velocidad de la red $u(x, t)$ viene dado por [12, ec. 2.25 a,b]:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(\theta u) = -J, \quad -\frac{\partial \Psi}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\mu \frac{\partial u}{\partial x} \right) = \alpha u + \beta(u + V). \quad (2.24)$$

para $0 < x < 1$, $t \geq 0$, con $V(t)$ dada por:

$$V(t) = -\frac{\langle \beta u \rangle (t)}{\langle \beta \rangle (t)} \quad (2.25)$$

donde ahora el promedio es en el dominio normalizado, $\langle \cdot \rangle = \int_0^1 \cdot dx$, y con las siguientes condiciones iniciales y de contorno:

$$u(0, t) = 0, u(1, t) = 0 \quad \forall t \geq 0, \quad \theta(x, 0) = \theta^*(x) \quad x \in [0, 1] \quad (2.26)$$

para cierta condición inicial suficientemente regular, por ejemplo $\theta^* \in C^\infty([0, 1])$. El planteamiento queda cerrado prefijando las ecuaciones constitutivas [12, ec. 2.29a,b]:

$$J(\theta) = \theta - \theta_E, \quad \Psi(\theta) = -\frac{\Psi_0 T}{\mu_0} ((1 - \theta_L)(1 - \theta_R) \ln(1 - \theta) + (1 - \theta_L - \theta_R)\theta + \theta^2/2)$$

$$\mu(\theta) = \theta, \quad \alpha(\theta) = \frac{H_0 L^2}{\mu_0} \frac{\theta}{(1 - \theta)}, \quad \beta(\theta) = \frac{\beta_0 L^2}{\mu_0} \theta$$

para ciertas constantes positivas $\theta_L, \theta_R, \theta_E, \mu_0, H_0, \Psi_0, L, T$ que se pueden estimar de la tabla experimental 2.1. A pesar de las hipótesis simplificadas tomadas para plantear este modelo minimalista, el sistema dinámico resultante es complejo y surge la cuestión de si el problema está bien puesto, en el sentido de establecer la existencia y unicidad del modelo. El sistema acoplado de ecuaciones integro-diferenciales es claramente no lineal y no local, en el sentido de que $V(t)$ depende de la integral en todo el dominio de definición de βu y u según 2.25. Se puede obtener más información a partir de una transformación hodógrafa que permite reescribir el sistema como una única ecuación integro-parcial diferencial de tercer orden pseudo-parabólica, realizado en detalle en [12, Apéndice A].

En el capítulo siguiente se resuelven numéricamente las ecuaciones de movimiento, demostrando que para un conjunto dado de parámetros existen múltiples soluciones de tipo onda viajera, reconstruyendo las soluciones obtenidas en [12]. Las familias de soluciones obtenidas capturan alguna característica experimental relevante: la célula avanza uniformemente con un flujo retrógrado y con una velocidad de arrastre cuya dependencia en la fuerza de adhesión red-sustrato tiene forma de campana capturando el comportamiento experimental observado de que las células reptan con velocidades mayores para fuerzas de adhesión intermedias, cuando el sustrato no es ni demasiado pegajoso ni demasiado resbaladizo [12].

Capítulo 3

Simulación numérica del modelo

Tras la formulación y reducción del modelo planteada en [12] y desarrollada en el capítulo anterior, se tiene el siguiente sistema acoplado de ecuaciones integro-parcial-diferenciales en el sistema de referencia en movimiento:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(\theta u) = -(\theta - \theta_E), \quad (3.1)$$

$$-\frac{\partial \Psi}{\partial \theta} \frac{\partial \theta}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\theta \frac{\partial u}{\partial x} \right) = \alpha^* \left(\frac{\theta}{1 - \theta} \right) u + \beta^* \theta \left(u - \frac{\int_0^1 \theta(x, t) u(x, t) dx}{\int_0^1 \theta(x, t) dx} \right), \quad (3.2)$$

donde se han tenido en cuenta las leyes constitutivas prefijadas, de manera que:

$$\Psi'(\theta) = \Psi_0 \frac{(\theta - \theta_L)(\theta - \theta_R)}{(1 - \theta)}.$$

Las incógnitas son $\theta(x, t)$ y $u(x, t)$ definidas en $[0, 1] \times [0, T]$ para $T > 0$, que suponemos suficientemente regulares. De ahora en adelante T es un tiempo suficientemente grande para que el sistema evolucione a un estado estacionario, pues al estar la fracción de la red en equilibrio en el régimen contráctil, $\theta_L < \theta_E < \theta_R$ y suponer una longitud celular constante, es de esperar que tras un transitorio el sistema evolucione a perfiles estacionarios, representando células avanzando uniformemente. El sistema de ecuaciones viene complementado por las siguientes condiciones iniciales y de contorno:

$$\begin{cases} \text{CI: } \theta(x, 0) = \theta^*(x), & x \in [0, 1], \\ \text{CC: } u(0, t) = u(1, t) = 0, & t \geq 0. \end{cases}$$

Se va a resolver numéricamente este sistema mediante un esquema de diferencias finitas acoplado y upwind. La idea de discretizar el sistema usando diferencias finitas fue introducido y probado en [9]. En dicho artículo se considera un caso más general del modelo bajo estudio que permite una longitud variable de la célula, que se revisa en el próximo capítulo. La estrategia básica propuesta para simular la célula unidimensional es la siguiente:

1. Para un perfil de concentración $\theta(x, t)$ dado a tiempo t , se resuelve una discretización por diferencias finitas de la ecuación estacionaria 3.2 para la velocidad $u(x, t)$.
2. Se resuelve un análogo discreto a la ecuación de transporte 3.1 para $\theta(x, t)$ a tiempo $t + \Delta t$ usando el valor de $u(x, t)$ estimado a tiempo t .
3. Se repite el paso 1, con el perfil $\theta(x, t + \Delta t)$ a tiempo $t + \Delta t$.

3.1. Diferencias finitas

Sean $N \in \mathbb{N}, N_T \in \mathbb{N}$ y consideremos los pasos de discretización espacial y temporal $h = 1/N > 0, \tau = T/N_T > 0$. Se considera la malla:

$$G := \{(x_i, t_j) = (ih, j\tau), \quad i = 0, \dots, N, \quad j = 0, \dots, N_T\} -$$

Denotamos por θ_i^j, u_i^j las soluciones del problema discretizado que aproximan los valores de las soluciones, de manera que $\theta_i^j \approx \theta(x_i, t_j), \quad u_i^j \approx u(x_i, t_j)$. Las condiciones iniciales y de contorno del problema discretizado son entonces:

$$\begin{cases} \text{CI: } \theta_i^0 = \theta^*(x_i), & i = 0, \dots, N, \\ \text{CC: } u_0^j = u_N^j = 0, & j = 0, \dots, N_T. \end{cases}$$

Los métodos de diferencias finitas son los métodos numéricos más sencillos de implementar en la resolución de ecuaciones en derivadas parciales [16], resultando de discretizar las ecuaciones diferenciales en una malla discreta de puntos. En algunos problemas de conservación, son habituales soluciones débiles discontinuas para las cuales el método de diferencias finitas no es apropiado, necesitando métodos alternativos como el método de elementos finitos [17]. En el artículo original [12] cuyas soluciones se van a reconstruir, se resuelve el modelo con un esquema numérico basado en elementos finitos pero se ha comprobado que el esquema propuesto de diferencias finitas es un método eficiente para resolver numéricamente el sistema.

3.1.1. Discretización de la ecuación de advección

Para avanzar el sistema discreto en el tiempo de acuerdo a la ecuación hiperbólica 3.1, usamos un esquema explícito de Euler (monopaso) con un paso temporal τ . Para discretizar el flujo de masa $\frac{\partial}{\partial x}(\theta u)$, se usa un método upwind que es el habitual que garantiza la estabilidad al discretizar ecuaciones de advección, que tiene en cuenta el sentido de propagación [16]. Se considera diferencias finitas laterales según el signo de la velocidad, de manera que el perfil se actualiza apropiadamente según el sentido de transporte:

$$\begin{aligned} \frac{\theta_i^{j+1} - \theta_i^j}{\tau} + \frac{\theta_{i+1}^j u_{i+1}^j - \theta_i^j u_i^j}{h} &= \theta_E - \theta_i^j, & \text{si } u_i^j < 0, \quad i = 1, \dots, N-1, \\ \frac{\theta_i^{j+1} - \theta_i^j}{\tau} + \frac{\theta_i^j u_i^j - \theta_{i-1}^j u_{i-1}^j}{h} &= \theta_E - \theta_i^j, & \text{si } u_i^j \geq 0, \quad i = 1, \dots, N-1. \end{aligned}$$

Para los extremos $i = 0, N+1$, estas discretizaciones no son adecuadas debido a las condiciones de contorno $u_0^j = u_N^j = 0$, y en las gráficas de las soluciones se obtienen por extrapolación lineal pero no son calculados con el esquema numérico [9]. Si la velocidad tiene un signo constante, se puede usar una discretización progresiva (suponiendo que la velocidad es negativa, $u_i^j < 0 \quad \forall i$, si la célula se mueve a la derecha, $V(t) > 0$). La existencia y unicidad del problema discreto para el perfil a tiempo t_{j+1} están aseguradas por ser el método explícito, al determinarse los valores θ_i^{j+1} para toda posición i a partir de los valores θ_i^j, u_i^j obtenidos en el paso anterior:

$$\theta_i^{j+1} = \theta_i^j + \tau \left(\theta_E - \theta_i^j - \frac{\theta_{i+1}^j u_{i+1}^j - \theta_i^j u_i^j}{h} \right), \quad i = 0, \dots, N-1, \quad j = 0, \dots, N_T-1.$$

La condición CFL (Courant-Friedrichs-Lewy) definida en [16], es una condición necesaria para la estabilidad del método upwind aplicado a sistemas hiperbólicos. En cada iteración temporal, se tiene la restricción sobre los pasos [22]:

$$\tau \leq \frac{h}{\max_{i=1, \dots, N} |u_i^j|}, \quad \forall j = 0, \dots, N_T.$$

Esta restricción para la estabilidad supone que $\tau = O(h)$ para la ecuación de advección sin acoplamientos. De las simulaciones numéricas, se encuentran perfiles estacionarios de la velocidad, $u(x)$, con máximos del orden de 10^{-1} , con lo que la condición CFL no supone una restricción adicional a τ , que puede tomarse del orden del paso espacial h . De hecho, el paso espacial es el que da problemas de estabilidad y convergencia, puesto que al aparecer picos pronunciados en los perfiles estacionarios de la concentración $\theta(x)$, se necesitan pasos de discretización muy pequeños $h \approx 0,001$ para que los picos que crecen muy repentinamente queden bien resueltos.

3.1.2. Discretización del problema elíptico

Una vez actualizado el perfil, $(\theta_i^j, u_i^j \rightarrow \theta_i^{j+1})$, se resuelve numéricamente la ecuación elíptica 3,2, pues al despreciar los términos inerciales el problema resultante es estacionario $(\theta_i^j, u_i^j \rightarrow \theta_i^{j+1} \rightarrow u_i^{j+1})$. Las derivadas del perfil de concentración, $\frac{\partial \theta}{\partial x}$ se discretizan mediante diferencias centradas. Al discretizar la derivada $\frac{\partial}{\partial x} \left(\theta \frac{\partial u}{\partial x} \right)$, la derivada de la velocidad se aproxima con una discretización regresiva mientras que la derivada exterior mediante una discretización progresiva, obteniendo así un esquema final más centrado:

$$\frac{\partial u}{\partial x}(x_i, t_j) \approx \frac{u(x_i, t_j) - u(x_i - h, t_j)}{h},$$

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\theta \frac{\partial u}{\partial x} \right)(x_i, t_j) \approx \frac{\theta \frac{\partial u}{\partial x}(x_i + h, t_j) - \theta \frac{\partial u}{\partial x}(x_i, t_j)}{h} \approx \frac{\theta(x_i + h, t_j) \left(\frac{u(x_i + h, t_j) - u(x_i, t_j)}{h} \right) - \theta(x_i, t_j) \left(\frac{u(x_i, t_j) - u(x_i - h, t_j)}{h} \right)}{h}.$$

Se deben especificar las reglas de discretización para las integrales que aparecen en la ecuación elíptica. Se discretiza la integral usando la regla del trapecio compuesta cerrada, que es más sencilla de implementar y es acorde al orden de precisión del resto de discretizaciones [11]. Se usan fórmulas de integración cerradas al dar por conocida el perfil $\theta(x, t_j)$ y al conocer los valores de la velocidad en los extremos del intervalo de integración, $u(0, t_j) = u(1, t_j) = 0$.

$$\int_0^1 \theta(x, t_j) u(x, t_j) dx \approx h \left(\frac{\theta_0^j u_0^j}{2} + \theta_1^j u_1^j + \dots + \theta_{N-1}^j u_{N-1}^j + \frac{\theta_N^j u_N^j}{2} \right) \stackrel{cc}{\cong} h \sum_{i=1}^{N-1} \theta_i^j u_i^j$$

$$\int_0^1 \theta(x, t_j) dx \approx h \left(\frac{\theta_0^j}{2} + \theta_1^j + \dots + \theta_{N-1}^j + \frac{\theta_N^j}{2} \right).$$

El problema discreto resultante a tiempo t_j es:

$$-\Psi^* \frac{(\theta_i^j - \theta_L)(\theta_i^j - \theta_R)}{1 - \theta_i^j} \left(\frac{\theta_{i+1}^j - \theta_{i-1}^j}{2h} \right) + \frac{\theta_{i+1}^j (u_{i+1}^j - u_i^j) - \theta_i^j (u_i^j - u_{i-1}^j)}{h^2} =$$

$$\alpha^* \frac{\theta_i^j}{1 - \theta_i^j} u_i^j + \beta^* \theta_i^j \left(u_i^j - \frac{\theta_1^j u_1^j + \dots + \theta_{N-1}^j u_{N-1}^j}{\frac{\theta_0^j}{2} + \theta_1^j + \dots + \theta_{N-1}^j + \frac{\theta_N^j}{2}} \right),$$

para $i = 1, \dots, N-1$, ya que $u_0^j = u_N^j = 0$. Omitimos el superíndice temporal j para aligerar la notación. Podemos reescribir este sistema de ecuaciones lineales para u_i como:

$$-a_i(h) + b_i(h)(u_{i+1} - u_i) - c_i(h)(u_i - u_{i-1}) = d_i(h)u_i + e_i(h)u_i - f_i(h) \left(\sum_{n=1}^{N-1} \theta_n u_n \right),$$

artículo fueron obtenidas mediante elementos finitos, pero como se prueba en [9], un código de diferencias finitas es suficiente para la resolución numérica del sistema.

3.2. Resultados numéricos. Simulación

Con el esquema numérico propuesto, se considera en primer lugar una solución al problema de Dirichlet 3.2, 3.1, con unos parámetros adimensionales que caracterizan las fuerzas físicas involucradas dados por $\Psi^* = 15000$, $\alpha^* = 0,4$ y $\beta^* = 3$, que fueron los fijados en [12] y compatibles con las estimaciones experimentales de los parámetros físicos, tabla 2.1. Se considera como condición inicial una pequeña perturbación al perfil estacionario uniforme $\theta^*(x) = \theta_E + \varepsilon \cos(\pi x)$ para $\varepsilon = 10^{-4}$, como se sugiere en [12]. La figura 3.1 muestra la evolución de la velocidad de la tira celular $V(t)$, con un crecimiento inicial seguido de un transitorio oscilatorio hasta estabilizarse a un valor constante. Se ha calculado como $V(t) = -\frac{\int_0^1 \theta(x,t)u(x,t)dx}{\int_0^1 \theta(x,t)dx}$, usando las discretizaciones mencionadas de las integrales. Para tiempos $t \geq 60$, la velocidad constante calculada a tres cifras significativas es $V(t) \equiv 0,0652$. La condición inicial considerada $\theta^*(x)$ presenta una mayor fracción de volumen en el origen $x = 0$ (parte trasera de la célula por ser $V > 0$) y debido a la ligera perturbación del estado de equilibrio homogéneo θ_E la célula se encuentra en el régimen contráctil, $\theta_L < \theta(x,t) < \theta_R$, con lo que el flujo de la red es en el sentido ascendente al gradiente de concentración, es decir, hacia $x = 0$. La tira comienza a desplazarse con velocidades positivas $V(t) > 0$, en sentido opuesto a la velocidad de flujo de la red, $u(x,t) < 0$, con lo que el modelo muestra el flujo retrógrado celular observado experimentalmente en la escala de la tira: la red de actina se polimeriza en la parte delantera de la célula y fluye

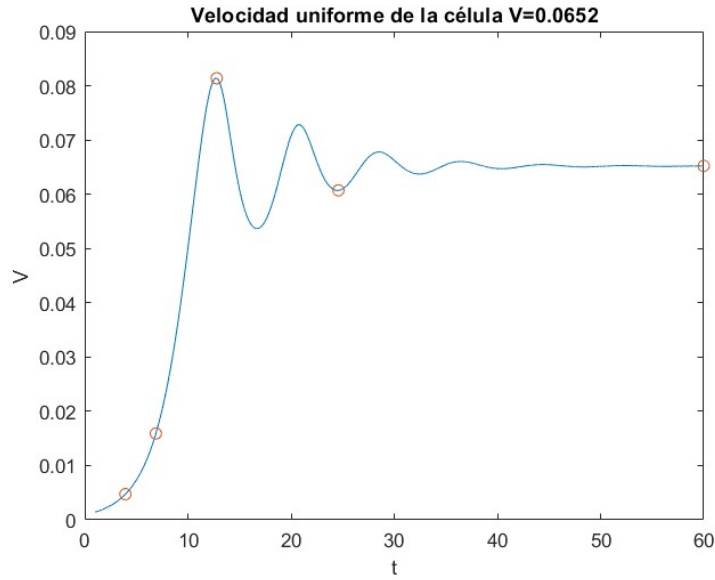
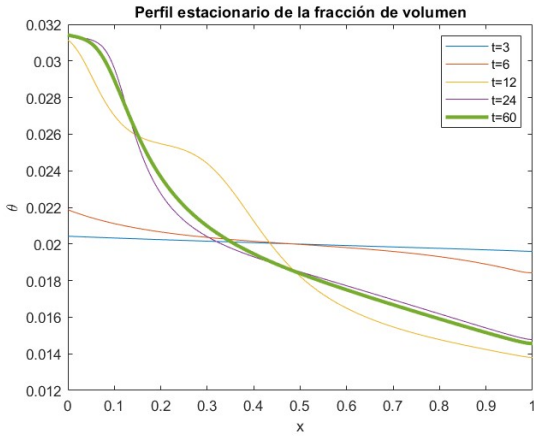


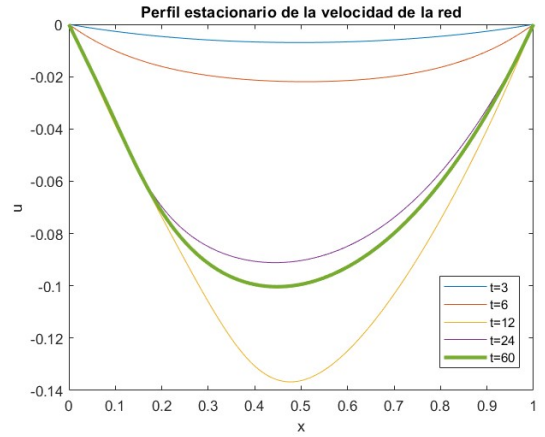
Figura 3.1: Transitorio de la velocidad de la tira celular para los parámetros $\Psi^* = 15000$, $\alpha^* = 0,4$ y $\beta^* = 3$ y como condición inicial una ligera perturbación a la fracción de volumen de equilibrio, θ_E . Los puntos señalados corresponden a los instantes en los que se ha representado gráficamente la fracción de volumen y la velocidad en fig. 3.2. Reconstrucción de la solución de [12, fig.3], obtenida mediante elementos finitos.

La parte trasera de la célula es $x = 0$, a la cual se dirige el flujo de la red, de manera que el perfil de fracción de volumen de la red presenta un pico en esta parte trasera de la célula viajera. Por contra, la fracción de la red cae en la parte delantera $x = 1$, que al estar por debajo de la fracción de volumen

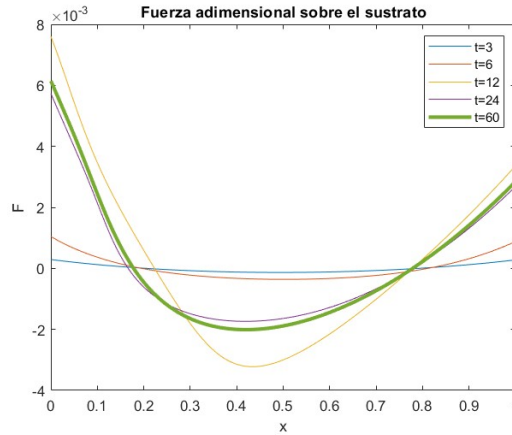
en equilibrio θ_E concuerda con las células en movimiento en las que se polimeriza constantemente la red de actina en la parte de la delantera y esta red fluye en sentido opuesto al movimiento. Las simulaciones numéricas muestran que el sistema dinámico planteado en el sistema de referencia en movimiento evoluciona la condición inicial hacia una solución estacionaria. Tras un transitorio, se alcanzan unos perfiles estacionarios constantes en el tiempo $\theta(x)$, $u(x)$, que en el sistema de referencia original se corresponde a perfiles moviéndose de manera uniforme a velocidad constante V , es decir $u(x - Vt)$ y $\theta(x, -Vt)$. En las figuras 3.2a, 3.2b se han mostrado instantáneas de los perfiles de fracción de volumen y velocidad de la red, soluciones numéricas del sistema, para los tiempos señalados en círculos en la figura 3.1, reproduciendo las figuras obtenidas en [12, fig.4] mediante un esquema de elementos finitos.



(a) Fracción de volumen, θ .



(b) Velocidad de la red, u .



(c) Fuerza ejercida sobre el sustrato, F .

Figura 3.2: Instantáneas de varios perfiles para los tiempos indicados en la fig. 3.1. Los parámetros usados en la resolución numérica son $\Psi^* = 15000$, $\alpha^* = 0,4$ y $\beta^* = 3$. El código de diferencias finitas empleado se recoge en B.

Para $t \geq 60$ ya se ha alcanzado el estado estacionario, que se representan con un trazado más grueso. También se ha representado la fuerza adimensional ejercida sobre el sustrato por la célula reptora, que en el sistema de referencia en movimiento con la célula viene dada por (2.21) [12]:

$$F(x, t) = \beta^* \theta(u + V).$$

Esta fuerza de arrastre alcanza valores mayores tanto en la parte delantera como trasera de la célula. La

fuerza ejercida es en el mismo sentido del movimiento en las partes delantera y trasera, mientras que tiene la dirección contraria en la parte central de la célula, consistente con las observaciones experimentales [12]. Una vez la tira celular alcanza la velocidad de arrastre constante, los perfiles permanecen también constantes (estacionarios), de manera que la célula avanza uniformemente. Esto se corresponde con la descripción del movimiento de células muy rápidas como los queratocitos o células epiteliales [6], en el que los 5 pasos del ciclo de reptación de Abercrombie ocurren simultáneamente y la célula se desliza sobre el sustrato manteniendo su forma y longitud [19]. La emergencia de estructuras estacionarias en este modelo ($\theta_L < \theta_E < \theta_R$) era esperable por la competición entre las presiones contráctiles y de hinchazón con la polimerización de la red. La resolución numérica del sistema para distintas condiciones iniciales y para distintos valores de los parámetros muestra que el sistema evoluciona hacia perfiles estacionarios, que en el sistema de referencia original son soluciones de tipo onda viajera: perfiles moviéndose de manera uniforme a velocidad constante,

$$u(x, t) = u^*(x - Vt), \quad \theta(x, t) = \theta^*(x - Vt),$$

que sugieren ser el conjunto atractor del sistema dinámico [12]. Aquí $\theta^*(x)$ denota un perfil estacionario de la ecuación de transporte 2.1 mientras que $u^*(x)$ es la solución del problema de contorno:

$$-\Psi'(\theta^*(x))(\theta^*(x))' + (\theta^*(x)u'(x))' = \alpha^* \left(\frac{\theta^*(x)}{1 - \theta^*(x)} \right) u(x) + \beta^* \theta^*(x) \left(u(x) - \frac{\int_0^1 \theta^*(x)u(x)dx}{\int_0^1 \theta^*(x)dx} \right), \quad u(0) = u(1) = 0.$$

Se procede a considerar cuando se alcanzan estas soluciones de tipo onda viajera, así como estudiar su dependencia con los parámetros del modelo.

3.2.1. Múltiples soluciones de tipo onda viajera. Avance uniforme

Se han reproducido los experimentos numéricos propuestos en [12] usando el código de diferencias finitas que figura en B, observando que el modelo relaja tras un transitorio a estados estacionarios para un conjunto amplio de parámetros que representan ondas viajeras estacionarias, pero existen múltiples formas cualitativamente distintas que pueden adquirir dichas ondas viajeras. En la figura 3.3 se muestran perfiles estacionarios con uno, dos o tres picos en la fracción de volumen, según los parámetros empleados en la simulación, reproduciendo los resultados obtenidos en [12, fig. 5]. Para validar la convergencia del esquema numérico se parte de la misma condición inicial, se refina el mallado espacial y se ejecuta el código para diferentes discretizaciones uniformes de espacio y tiempo, obteniendo las mismas soluciones estacionarias. Los picos son regiones en las que la red de actina, dentro del régimen contráctil, ha fluido en el sentido ascendente de su gradiente de concentración, generando un gradiente aún mayor en la fracción de volumen θ . Los picos dejan de crecer cuando la fracción de volumen supera el límite contráctil $\theta > \theta_R$, entrando en el régimen de hinchazón que se resiste a la contracción [14]. En la primera columna de 3.3 se muestran los perfiles estacionarios de la fracción de volumen. Es interesante notar que en todos ellos se tiene que en los extremos, $\theta_L < \theta(1) < \theta_E$ y $\theta(0) > \theta_R$, lo que refleja que la red de actina se está polimerizando y contrayendo en la parte delantera $x = 1$ ($V > 0$) y está despolimerizando y diluyendo en la parte trasera $x = 0$. Los puntos en los que $\theta_R < \theta(x) < \theta(E)$ definen regiones en las que la red se despolimeriza pero se contrae. La columna final de 3.3 muestra la tensión total de la mezcla, Σ , que se ha calculado integrando numéricamente $\Sigma(x) = \int_0^x \beta^* \theta(s)(u(s) + V)ds$. Esta presión total o tensión de la mezcla oscila y presenta máximos locales enfrente de los picos de la fracción de volumen [12], disminuyendo al integrar valores más negativos de la velocidad. La columna intermedia de 3.3 representa las velocidades de la red u y de la fase acuosa v en la onda viajera. En todas las soluciones obtenidas la red de actina

polimerizada en la parte delantera fluye en sentido opuesto al del movimiento de la célula, capturando el flujo retrógrado del movimiento celular observado experimentalmente [12]. Los máximos en la velocidad se alcanzan cuando se está más alejado de los límites de hinchazón θ_L, θ_R . Cerca de los picos en todas las soluciones, hay una pequeña región donde la red de actina fluye hacia adelante, $u > 0$. Por contra, la fase acuosa fluye más lentamente en el sentido de avance de la célula $v, V > 0$. Para que los picos de las familias de soluciones de dos y tres picos estuvieran bien resueltos y el esquema numérico mantuviera la estabilidad, se debió refinar el mallado con $h = 0,002$ y el paso temporal se ajustó de manera acorde a la condición CFL.

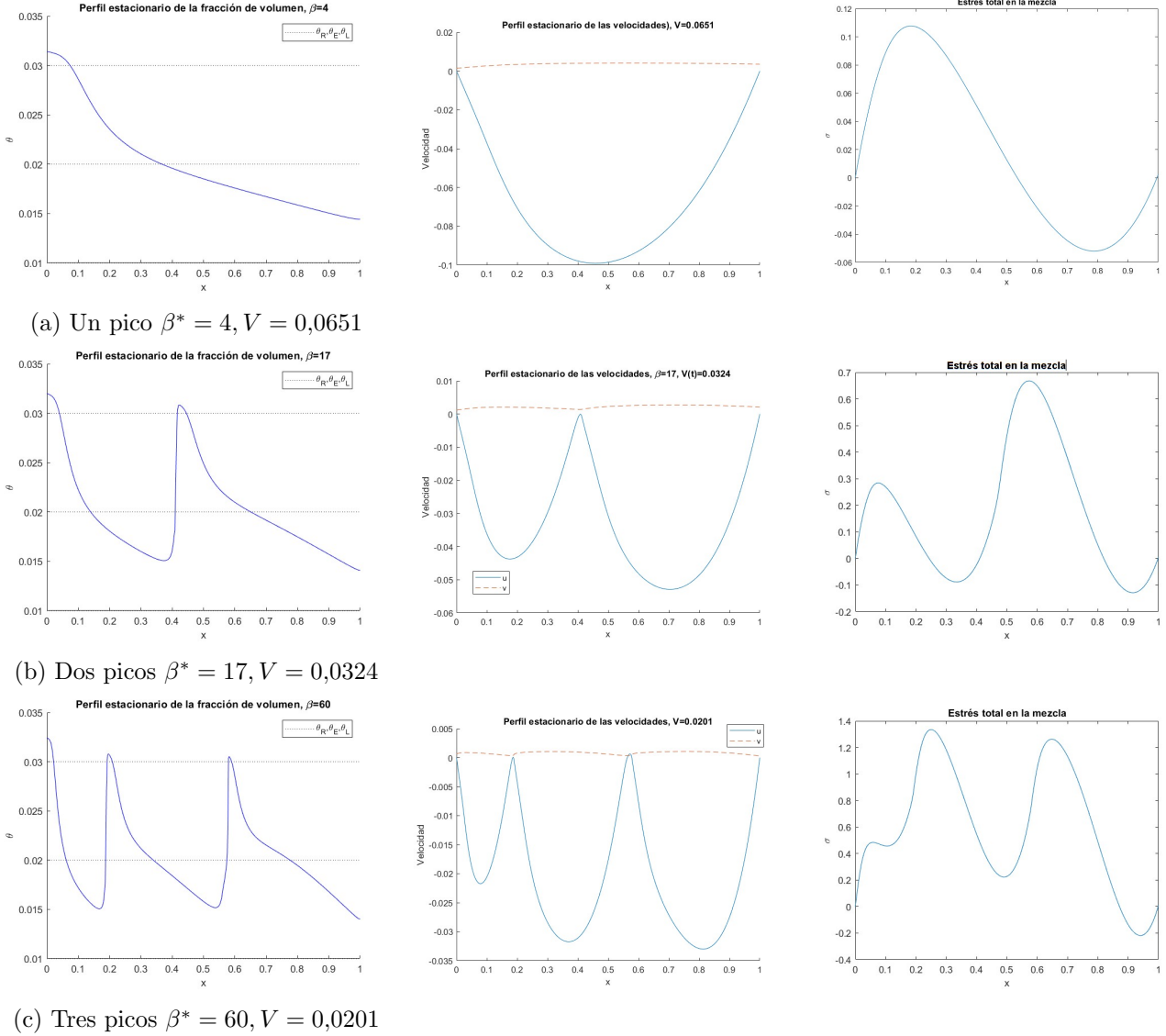


Figura 3.3: Distintas soluciones numéricas estacionarias (ondas viajeras) para distintos valores del parámetro β^* , y con $\Psi^* = 15000, \alpha^* = 0,4$ reproduciendo las soluciones obtenidas en [12, fig.5], usando el esquema numérico recogido en B. Para todas estas simulaciones $V > 0$, expresada hasta 3 cifras significativas, por lo que $x = 0$ representa el extremo trasero de la célula en movimiento. La primera columna muestra la fracción de volumen de la red θ , la columna del medio representa la velocidad de la red u y de la fase acuosa v y la columna final muestra el estrés total de la mezcla Σ .

Dada una solución estacionaria $(\theta(x), u(x), V)$ de 3.1,3.2, se comprueba fácilmente que $(\theta(1-x), -u(1-x), -V)$ es otra solución del sistema. El modelo presenta esta simetría que representa el mismo perfil

de onda viajera avanzando en sentido contrario. Esto se debe a que el modelo formulado no impone la restricción de extremo delantero y trasero, sino que forma parte de la solución. Se ha comprobado numéricamente que partiendo de un perfil inicial perturbado $\theta^*(1-x) = \theta_E - \varepsilon \cos(\pi x)$, se obtiene la solución numérica simétrica de 3.1 avanzando en sentido contrario, representados en la figura 3.4. Así, la polarización adquirida depende de la condición inicial perturbada. De hecho, un estudio de estabilidad lineal de perturbaciones realizado en [12] prueba que perturbaciones en torno a la fracción en equilibrio θ_E que son simétricas respecto de $x = 1/2$ no inducen el movimiento celular, solo perturbaciones asimétricas originan el comienzo de la reptación celular, lo que se ha comprobado numéricamente partiendo de $\theta^*(x) = \theta_E + \varepsilon \sin(\pi x)$. El sentido de movimiento depende exclusivamente de las condiciones iniciales y define la polaridad de la célula (es decir, diferencias espaciales en la forma y estructura [7]). El marco de trabajo de este modelo permite explicar la polarización adquirida por las células reptantes, según la perturbación asimétrica de partida que determinan el sentido del movimiento. El sentido promedio de movimiento de una única célula sobre un sustrato se cree que es aleatorio [19], lo que supone la hipótesis fundamental de modelos estocásticos de poblaciones celulares en movimiento basados en caminantes aleatorios (*random walks*, [19]).

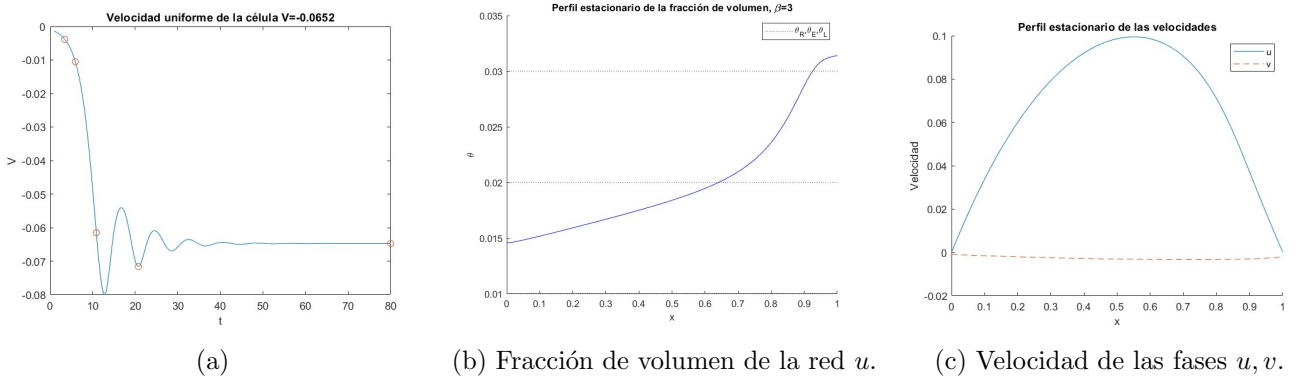


Figura 3.4: Simulación del sistema para el mismo conjunto de parámetros que en 3.2 pero partiendo de la condición inicial simétrica $\theta^*(1-x)$, dando lugar a las mismas soluciones moviéndose en sentido contrario

Por último, en la figura 3.5 se representa la velocidad final adquirida por las ondas viajeras $V(t) \equiv V(t_f)$, $t \geq t_f$, para una fuerza contráctil fija $\Psi^* = 15000$, y un coeficiente de arrastre entre fases $\alpha^* = 0,4$ en función de la fuerza de adhesión adimensional β^* , reproduciendo con nuestro código el resultado obtenido en [12, fig. 6]. Como se propone en este artículo, se ha utilizado continuación en las simulaciones para reducir el tiempo transitorio de evolución a los perfiles estacionarios, de manera que los perfiles finales obtenidos en una simulación se usan como condición inicial para el modelo con un coeficiente β^* ligeramente mayor. Se han representado distintas familias de soluciones de tipo onda viajera, obteniendo soluciones cualitativamente distintas para el mismo conjunto de parámetros dados ($\beta^* = 20$), de manera que a parte de la alta sensibilidad de las soluciones a los parámetros del modelo, distintas condiciones iniciales pueden evolucionar a perfiles estacionarios cualitativamente distintos incluso para el mismo conjunto de parámetros. Se muestra la dependencia en forma de campana observada experimentalmente de la velocidad de reptación con la adhesión al sustrato dentro de las distintas familias de soluciones, que alcanzan máximos para adhesiones intermedias [12]. Las soluciones numéricas obtenidas presentan transitorios en los que la velocidad promedio oscila $V(t)$ en torno al valor final $V(t_f)$. Estas oscilaciones se mantienen al refinar los mallados, con lo que son una manifestación real de un transitorio

del sistema dinámico que decae lentamente (la amplitud de las oscilaciones se amortigua con el tiempo). Solo cuando la amplitud relativa de estas oscilaciones es menor que 5×10^{-4} en los últimos 10 unidades temporales adimensionales se acepta que las soluciones han alcanzado el estado estacionario, como se propuso en [12].

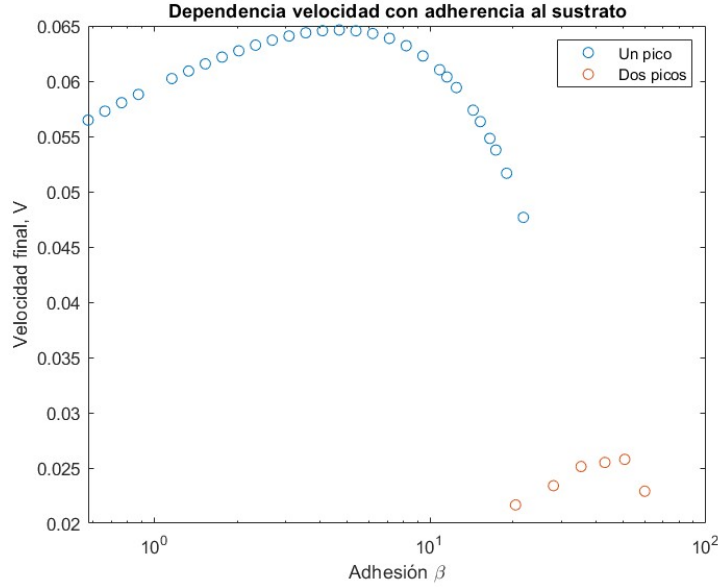


Figura 3.5: La velocidad final constante de las ondas viajeras, $V(t_f)$ en función de la adhesión al sustrato β^* , reproduciendo el resultado obtenido en [12, fig.6] que muestra la dependencia en forma de campana de la velocidad con la adhesión. Los parámetros empleados han sido $\Psi^* = 15,000$ y $\alpha^* = 0,4$.

Solo se ha explorado un conjunto reducido del espacio de parámetros, pero es probable que existan familias de ondas viajeras con más de tres picos[12]. De igual manera, podría haber puntos de bifurcación del parámetro β^* , a partir de los cuales las soluciones estacionarias se vuelvan inestables o dejen de existir y se podría intentar explorar el sistema dinámico considerando el espacio de parámetros completo (en [12] se sugiere la posibilidad de que el sistema podría ser caótico para una selección de parámetros).

En este capítulo se ha revisado y desarrollado un modelo sencillo para la reptación celular, bien fundamentado en términos biofísicos y manejable en términos matemáticos, que resulta útil como punto de partida para modelizar el movimiento celular. Resumiendo las conclusiones de [12], el modelo se ha validado con las simulaciones numéricas, que generan soluciones de tipo onda viajera en las que la célula avanza uniformemente a velocidad constante. Modeliza adecuadamente células rápidas que se deslizan sobre el sustrato sin modificar su forma (ocurrencia simultánea del ciclo de Abercrombie), el flujo retrógrado de la red de actina, la dependencia en forma de campana de la velocidad con la adhesión al sustrato y explica cómo la polarización de la red de actina de la célula conduce al movimiento. No obstante, las sencillas hipótesis de modelado, así como el desprecio de otros mecanismos hacen que el enfoque sencillo planteado presente grandes limitaciones que se tratan de superar en el capítulo siguiente, sugiriendo correcciones para mejorar el modelo.

Capítulo 4

Modificaciones del modelo que permitan longitud variable

Con el modelo mínimo planteado en el Capítulo 2, se capturan características básicas del movimiento celular, con un avance uniforme de la célula. En este capítulo se consideran variaciones al modelo minimalista planteado que permitan una descripción más realista del movimiento. Para conseguir un modelo más realista que describa al completo el ciclo de 5 pasos de Abercrombie, es preciso que el modelo no suponga una longitud constante, sino que permita variaciones periódicas de la longitud que representen la extensión y recolocación de la reptación celular.

4.1. Variación con longitud variable

Se va a considerar una primera generalización del modelo en el que no se tiene la restricción de longitud constante. Para ello, se revisa el modelo planteado en [9] que trabaja con un dominio unidimensional en movimiento de longitud variable. La restricción de longitud celular constante del modelo [12] de los capítulos previos se debe a varias simplificaciones. Si ambas fases tienen las mismas densidades, la incompresibilidad del fluido implican que:

$$\frac{\partial}{\partial x}(\theta u + (1 - \theta)v) = 0, \quad (4.1)$$

que se deduce de la conservación de la masa de ambas fases (ecs. 2.1). Bajo la hipótesis razonable de flujo nulo en los extremos de la célula, $u(a(t), t) = v(a(t), t) = \dot{a}(t)$, $u(b(t), t) = v(b(t), t) = \dot{b}(t)$, la ec. 4.1 implica que la velocidad promedio de la mezcla es uniforme $V(t) = \theta u + (1 - \theta)v$, y por tanto las condiciones de contorno implican que la longitud permanece constante ya que $\dot{b}(t) = \dot{a}(t) = V(t) \Rightarrow L(t) := b(t) - a(t) \equiv b(0) - a(0)$. Una manera de relajar esta restricción es suponer densidades diferentes de las dos fases $\rho_s \neq \rho_r$. Esta fue la generalización propuesta por [9] que se revisa y analiza a continuación. Aquí, ρ_s denota la densidad de la disolución y ρ_r la densidad de la red de actina. Bajo esta hipótesis, se modifican las leyes de conservación de masa 2.1 para considerar esta diferencia de densidades [9]:

$$\rho_r \frac{\partial \theta}{\partial t} + \rho_r \frac{\partial}{\partial x}(\theta u) = -J, \quad \rho_s \frac{\partial}{\partial t}(1 - \theta) + \rho_s \frac{\partial}{\partial x}((1 - \theta)v) = J, \quad (4.2)$$

donde la ley constitutiva para el término de masa se reformula como [9]:

$$J(\theta) = \rho_s \frac{\theta - \theta_E}{T},$$

usando las mismas definiciones y variables que en el modelo del capítulo 2. Si $\rho_s = \rho_f$, dividiendo las ecuaciones por sus densidades correspondientes se recuperan las ecs. 2.1. La diferencia de densidades

implica que el momento promedio, definido como [9, ec. 2]:

$$P(x, t) := \rho_r \theta u + \rho_s (1 - \theta) v,$$

no es uniforme a lo largo de la célula como lo era en el primer modelo [12]. En efecto, sumando las ecuaciones 2.1, se tiene que:

$$(\rho_r - \rho_s) \frac{\partial \theta}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} (\rho_r \theta u + \rho_s (1 - \theta) v) = \frac{\partial P}{\partial x}.$$

Cuando $\rho_r = \rho_s \Leftrightarrow P(x, t) \equiv \tilde{P}(t)$. Se define la velocidad local promedio de la mezcla dividiendo el momento entre la masa:

$$V(x, t) := \frac{P(x, t)}{m(x, t)} = \frac{\rho_r \theta u + \rho_s (1 - \theta) v}{\rho_r \theta + \rho_s (1 - \theta)},$$

que en el caso $\rho_s = \rho_r$, recupera la forma constante 2.11. Usando la misma reología y despreciando el término inercial, las ecuaciones de balance de momento son las mismas 2.2, 2.3. Se emplean las mismas ecuaciones constitutivas para las tensiones y viscosidades involucradas. Se mantienen también las condiciones iniciales y de contorno 2.8, 2.9. El problema queda planteado como antes en un dominio móvil $a(t) < x < b(t)$ de longitud inicial $L(0) = b(0) - a(0)$. Se reduce el modelo (eliminando las variables p, v 2.15) y adimensionaliza las variables como antes. Adicionalmente, se escala la ecuación de masa, el momento y la masa de la mezcla con la densidad de la red característica ρ_r . Se define el parámetro adimensional cociente de densidades, $\rho := \frac{\rho_s}{\rho_r}$, de manera que, omitiendo ya las dagas [9]:

$$P(x, t) := \theta u + \rho(1 - \theta)v, \quad V(x, t) = \frac{P}{m} = \frac{\theta u + \rho(1 - \theta)v}{\theta + \rho(1 - \theta)}, \quad (4.3)$$

Puede despejarse el momento total de la mezcla y escribir su correspondiente ecuación de evolución:

$$P = V(\rho + (1 - \rho)\theta), \quad \frac{\partial P}{\partial x} = -(1 - \rho) \frac{\partial \theta}{\partial t}.$$

Se despeja la velocidad de 4.3 y se introduce en la ley de Darcy para la presión, ec. 2.3, eliminando ambas variables del sistema:

$$v = \frac{V(\rho + (1 - \rho)\theta) - \theta u}{(1 - \theta)\rho} \Rightarrow \frac{\partial p}{\partial x} = H_0 \theta (u - v) = H_0 \theta \frac{u\rho(1 - \theta) + \theta u + V(\rho + (1 - \rho)\theta)}{(1 - \theta)\rho}.$$

Como se hizo en la reducción 2.15, se tiene para el balance de fuerzas [9]:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\theta \frac{\partial u}{\partial x} \right) - \frac{\partial \Psi}{\partial x} = \underbrace{\frac{\alpha^* \theta (\rho + (1 - \rho)\theta)}{\rho(1 - \theta)} (u - V(x, t))}_{\frac{\partial p}{\partial x}} + \beta^* \theta u,$$

donde los parámetros son ya adimensionales y se considera la ecuación constitutiva 2.22. Por otro lado, la ecuación hiperbólica adimensionalizada es: [9, ec. 12]

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} (\theta u) = -\rho(\theta - \theta_E).$$

Como en el capítulo anterior, como las tensiones Σ se anulan en las fronteras, se tiene la condición de integrabilidad 2.19:

$$\beta^* \int_{a(t)}^{b(t)} \theta(x, t) u(x, t) dx = 0.$$

En este caso, las condiciones de contorno de las velocidades $u(a(t), t) = v(a(t), t) = \dot{a}(t)$ y $u(b(t), t) =$

$v(b(t), t) = \dot{b}(t)$ implican [9], usando la ec. 4.3, que $V(a(t), t) = \dot{a}(t)$ y $V(b(t), t) = \dot{b}(t)$, y por lo tanto:

$$u(a(t), t) = v(a(t), t) = V(a(t), t), \quad u(b(t), t) = v(b(t), t) = V(b(t), t).$$

En general, como la velocidad de la mezcla ya no es homogénea, se tiene que $\dot{b}(t) \neq \dot{a}(t)$ y por tanto $L(t) \neq \text{cte.}$, como sí se tendría bajo la hipótesis $\rho = 1 \Leftrightarrow \rho_r = \rho_s$. Finalmente, como se hizo en el capítulo 2, se trabaja en el sistema de referencia en movimiento con la célula, para simplificar el dominio de definición y que sea un dominio fijo independiente del tiempo. Para ello se debe restar el desplazamiento de la célula en cada punto dado por $\chi(x, t) := \int_0^t V(x, \tau) d\tau$. Siguiendo la misma estrategia [12, 9], se define el cambio de variable:

$$\begin{aligned} \phi: \quad \Omega &\rightarrow [0, 1] \times \mathbb{R}^+ \\ (x, t) &\mapsto (\hat{x}(x, t), \hat{t}(x, t)), \end{aligned}$$

dado por $\hat{x}(x, t) = x - \chi(x, t) = x - \int_0^t V(x, \tau) d\tau$, $\hat{t}(x, t) = t$, donde ahora el desplazamiento de la célula no es uniforme (en el capítulo 2 bastaba $\hat{x} = x - a(t)$). El dominio de definición de las funciones es $\Omega := \{(x, t) : t \geq 0, x \in (a(t), b(t)), b(t) - a(t) = L(t)\}$ que tras restar el desplazamiento de la célula dada por la integral de la velocidad se transforma de manera biyectiva en el producto cartesiano $[0, 1] \times \mathbb{R}^+$ (por ejemplo, $\hat{x}(a(t), t) = a(t) - \int_0^t \dot{a}(\tau) d\tau = a(t) - (a(t) - a(0)) = 0$, $\hat{x}(b(t), t) = b(t) - \int_0^t \dot{b}(\tau) d\tau = b(t) - (b(t) - b(0)) = 1$, tras adimensionalizar). Si la velocidad $V(x, t)$ fuese una solución de clase C^∞ , el anterior cambio de coordenadas sería un difeomorfismo con inverso dado por $\phi^{-1}(\hat{x}, \hat{t}) = (\hat{x} + \int_0^{\hat{t}} \hat{V}(\hat{x}, \tau) d\tau, \hat{t}) = (x, t)$. Las funciones f expresadas en las nuevas coordenadas referidas al sistema de referencia se obtienen componiendo $\hat{f} = f \circ \phi^{-1}$, $\Leftrightarrow \hat{f}(\hat{x}, \hat{t}) = f \circ \phi^{-1}(\hat{x}, \hat{t}) = f(x, t)$ (véase la transformación general de coordenadas del apéndice A). Para la velocidad debe restarse además la velocidad del sistema de referencia:

$$\hat{\theta}(\hat{x}, \hat{t}) := \theta(x, t), \quad \hat{V}(\hat{x}, \hat{t}) := V(x, t), \quad \hat{u}(\hat{x}, \hat{t}) := u(x, t) - V(x, t) \Leftrightarrow u(x, t) = \hat{u}(\hat{x}, \hat{t}) + \hat{V}(\hat{x}, \hat{t}).$$

El modelo final de ecuaciones en derivadas parciales en el sistema de referencia en movimiento para $\theta(x, t), u(x, t), V(x, t)$ definidas en $[0, 1] \times \mathbb{R}^+$ viene dado por [9]:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} + \frac{1}{1+D} \frac{\partial(\theta u)}{\partial x} + \frac{\theta}{1+D} \frac{\partial V}{\partial x} = -\rho(\theta - \theta_E), \quad D(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} \int_0^t V(x, \tau) d\tau \quad (4.4)$$

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\theta}{1+D} \frac{\partial u}{\partial x} \right) - \frac{\alpha^* \theta (1+D)(\rho + (1-\rho)\theta)}{\rho(1-\theta)} u - \beta^* (1+D) \theta u = \frac{\partial \Psi}{\partial x} + \frac{\partial \gamma}{\partial x} + \beta(1+D) \theta V, \quad (4.5)$$

$$\gamma = -\frac{\theta}{1+D} \frac{\partial V}{\partial x}, \quad \Psi'(\theta) = -\Psi^*((1-\theta_L)(1-\theta_R) \ln(1-\theta) + (1-\theta_L - \theta_R)\theta + \theta^2/2) \quad (4.6)$$

$$\frac{\partial P}{\partial x} = (1+D)(\rho-1) \frac{\partial \theta}{\partial t}, \quad P = V(\rho + (1-\rho)\theta), \quad (4.7)$$

donde por comodidad se han omitido $\hat{\cdot}$ de las nuevas variables. Las condiciones de contorno son $u(0, t) = u(1, t) = 0$, mientras que la condición de solubilidad tras hacer el cambio de variable se vuelve [9]:

$$\begin{aligned} \beta^* \int_{a(t)}^{b(t)} \theta(x, t) u(x, t) dx &\stackrel{\hat{x}(x, t)}{\underset{dx=(1+\hat{D})d\hat{x}}{=}} \beta^* \int_0^1 \theta(x(\hat{x}, t), t) \underbrace{u(x(\hat{x}, t), t)}_{=\hat{u}(\hat{x}, t)+V(t)} (1+\hat{D}) d\hat{x} = 0 \Rightarrow \\ \beta^* \int_0^1 \hat{\theta}(\hat{x}, t) (\hat{u}(\hat{x}, t) + \hat{V}(\hat{x}, t)) (1+\hat{D}(\hat{x}, t)) d\hat{x} &= 0 \stackrel{\text{omito } \hat{\cdot}}{\Rightarrow} \beta^* \int_0^1 \theta(u+V)(1+D) dx = 0 \quad \forall t \geq 0 \quad (4.8) \end{aligned}$$

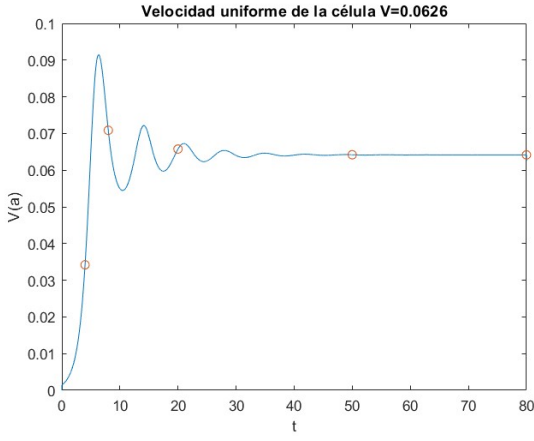
Es claro que en el límite $\rho = 1 \Leftrightarrow \rho_r = \rho_s$ se tiene que $P(t) = V(t)$ y $D \equiv 0$, recuperando el modelo del capítulo 2, ecs. 2.24 de una célula unidimensional en movimiento con longitud constante. La ecuación para la velocidad $u(x, t)$ sigue siendo una ecuación elíptica sin derivadas temporales (cuasi-estacionaria),

y la ecuación de transporte de la fracción de red mantiene el signo de los términos convectivos e incorpora un nuevo término de transferencia de masa. Se definen las funciones $C(t) := V(0, t) = \dot{a}(t)$ y $B(t) := V(1, t) = \dot{b}(t)$ que se corresponden con las velocidades de los extremos de la célula en el sistema de referencia original. A la hora de resolver y desacoplar numéricamente el modelo conviene introducir [9] la variable $V^0(x, t) := V(x, t) - C(t)$, de manera que $V^0(0, t) = 0$, que representa la diferencia de la velocidad en un punto x de la célula con respecto a la velocidad del extremo izquierdo $x = 0$, que será el extremo trasero si la velocidad es positiva $V > 0$. En el modelo del capítulo 2 en el que ambas densidades coinciden ($\rho = 1$) y la velocidad promedio es la misma a lo largo de toda la célula, se tiene que $V^0 \equiv 0$.

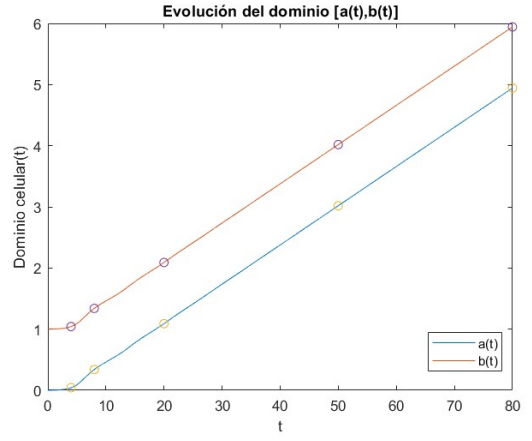
4.2. Resultados numéricos

Se resuelve numéricamente el sistema usando el esquema numérico propuesto en el artículo [9], cuyo código figura en el apéndice B.2 y que constituye una adaptación del esquema numérico descrito en el capítulo 3 (esquema iterado de diferencias finitas y con upwind para la ecuación de transporte). A la hora de simular el problema se toman los mismos parámetros físicos que los propuestos en el capítulo anterior $\Psi^* = 15000, \alpha^* = 0,4, \beta^* = 3$ y partiendo de la misma condición inicial $\theta^*(x) = \theta_E + \varepsilon \cos(\pi x), \varepsilon = 10^{-4}$. Se considera también el parámetro ρ que cuantifica el ratio de densidades y que se toma como $\rho = 0,6$ para poder reproducir los resultados obtenidos en [9]. En la figura 4.1 se muestran las soluciones numéricas obtenidas.

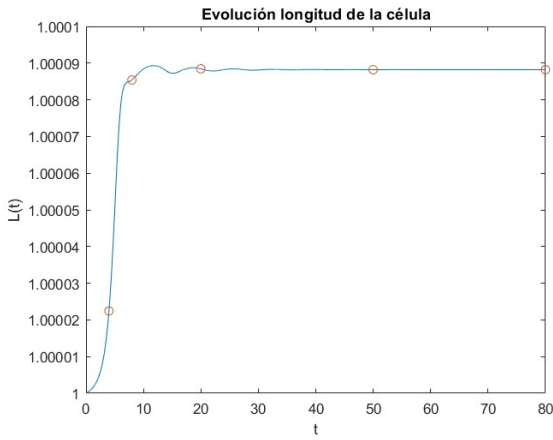
En la figura 4.1a se muestra la evolución temporal de la velocidad del extremo trasero de la célula, $V(a(t), t) = \dot{a}(t)$ que muestra el mismo comportamiento que en el capítulo anterior: crece inicialmente, oscila en un transitorio y finalmente evoluciona a una velocidad final constante. A diferencia de las simulaciones del capítulo anterior, la longitud de la tira no es constante, como se observa en fig. 4.1c: crece en el comienzo del movimiento reflejando la formación de un lamelipodio, seguido de unas pequeñas oscilaciones en la longitud que podrían modelizar la dinámica secuencial de extensión y recolocación que se desea capturar (ciclo completo de Abercrombie de reptación celular 1.1a). No obstante, el modelo no consigue mantener este comportamiento oscilatorio en la longitud, pues transiciona rápidamente a una longitud constante, como las soluciones del modelo del capítulo anterior. Estas oscilaciones iniciales se mantienen para cocientes de densidad más cercanos a la realidad como $\rho = 0,9$. La longitud final a la que evoluciona el sistema depende del conjunto de parámetros empleados en la simulación, como se ha comprobado numéricamente. Las oscilaciones temporales iniciales transitorias en la velocidad y en la longitud provienen del sistema dinámico planteado y no del esquema numérico, que se comprueba reduciendo el paso temporal y obteniendo el mismo comportamiento. En la figura 4.1b se muestra la trayectoria del dominio celular $[a(t), b(t)]$, que se ha obtenido integrando numéricamente la velocidad, $a(t) = \int_0^t V(0, \tau) d\tau, b(t) = \int_0^t V(1, \tau) d\tau$. Se aprecia que el extremo delantero se adelanta inicialmente formando el lamelipodio, que en un principio oscila pero tras un breve transitorio la longitud y la velocidad alcanzan valores constantes. En las figuras 4.1d, 4.1e se muestran los perfiles de fracción de volumen de la red y de velocidad de la red en el sistema de referencia original, $\theta(x - \chi(x, t), t), u(x - \chi(x, t), t) - V(x - \chi(x, t), t)$, mostrando los perfiles en movimiento para los instantes de tiempo $t = 4, 8, 20, 50, 80$, que se corresponden con los tiempos señalados en círculos en las tres primeras figuras (a),(b),(c). La longitud es tan cercana a $L = 1$ que no se aprecia en estas figuras las diferencias en longitud, pese a que presentan ligeras diferencias como se deduce de 4.1c. Los perfiles de concentración y de velocidad



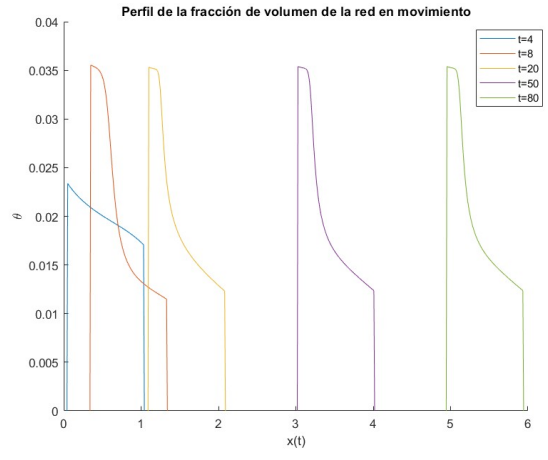
(a) Velocidad de la parte trasera, $V(a(t))$.



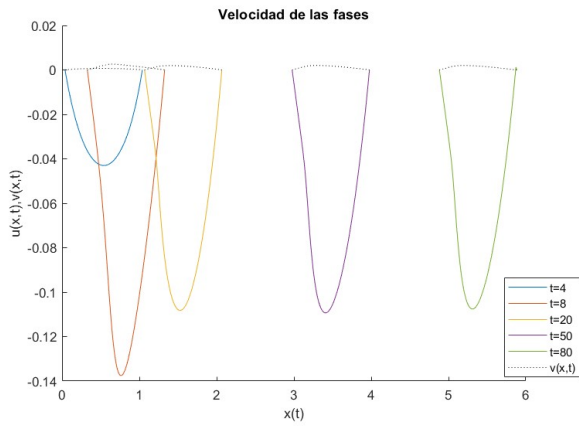
(b) La trayectoria del dominio celular $[a(t), b(t)]$.



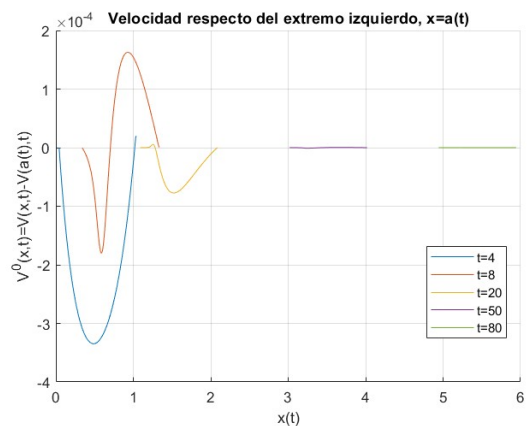
(c) Longitud de la tira celular $L(t)$



(d) Fracción de red en movimiento $\theta(x, t)$



(e) velocidad de ambas fases en movimiento, $u(x, t), v(x, t)$



(f) Diferencia de velocidades en puntos de la célula con respecto de su parte trasera, $V^0(x, t) = V(x(t), t) - V(a(t), t)$.

Figura 4.1: Resolución numérica del modelo con parámetros $\Psi^* = 15000$, $\alpha^* = 0,4$, $\rho = 0,6$ y $\beta^* = 3$, reconstruyendo las soluciones obtenidas en [9, fig.2]. El código de diferencias finitas empleado se recoge en B.2. Los círculos marcados en las tres primeras figuras señalan los instantes en los que se han representados los perfiles de las tres últimas figuras.

evolucionan a un perfil estacionario que avanza uniformemente, recuperando las soluciones obtenidas en fig. 3.2. Se obtiene de nuevo el flujo retrógrado en las soluciones numéricas: la velocidad de la red de actina u (trazado continuo) es negativa y transporta la actina polimerizada en la parte delantera hacia atrás

mientras que la velocidad de la fase acuosa v (trazado discontinuo) es positiva, en el mismo sentido que la velocidad de la célula, $V > 0$. En la figura 4.1f se ha representado la diferencia de velocidad en los puntos de la célula con respecto del extremo trasero, que es precisamente la variable $V^0(x, t) = V(x, t) - C(t)$ expresado en el sistema de referencia original. Los extremos poseen velocidades mayores que la parte interna de la célula, que son los responsables del movimiento celular, $V(b) - V(a) = \dot{b}(t) - \dot{a}(t) = \dot{L}(t)$ [9]. Inicialmente ($t=4,8$), el extremo delantero avanza más rápidamente, $V(b) - V(a) > 0$, lo que implica la formación del lamelipodio en el movimiento. Pese a permitir longitud variable, sin más modificaciones al modelo, las soluciones reconstruidas de [9] evolucionan tras una etapa oscilatoria inicial a ondas viajeras: perfiles estacionarios que avanzan uniformemente (para $t \geq 50$ en las simulaciones de 4.1), recuperando las soluciones del primer modelo. Convendría explorar qué modificaciones a este modelo con densidades distintas de las fases permitirían estabilizar las oscilaciones periódicas en la longitud de la célula, que reflejen la secuencia de los pasos de Abercrombie, y no de manera simultánea como representan las ondas viajeras de longitud constante. Se debe trabajar dentro de este marco de densidades distintas $\rho_s \neq \rho_r$ ya que en el caso contrario la incompresibilidad de la mezcla implica que la velocidad de la mezcla es homogénea, es decir, no depende de la posición de la célula ($V(t)$) y por tanto $\dot{a}(t) = \dot{b}(t)$.

4.3. Correcciones que traten de estabilizar la periodicidad en la longitud de la célula

Se proponen a continuación diversas correcciones al modelo de longitud variable presentado en este capítulo que traten de mantener el comportamiento oscilatorio en la longitud de la célula $L(t)$, tratando de capturar la dinámica secuencial del ciclo de reptación celular basado en procesos periódicos de extensión y recolocación. De todas las hipótesis simplificadoras que conducen a la deducción del modelo minimalista, creemos que los efectos ignorados que podrían contribuir a estabilizar la periodicidad en la longitud de la célula son los siguientes:

Términos inerciales

En la mayoría de las muestras celulares las velocidades son suficientemente pequeñas para despreciar los términos inerciales [6], con lo que las leyes de conservación de momento se reducen a un simple balance de fuerzas. Los términos inerciales de cada fase son precisamente $\rho_s a_s$, $\rho_r a_r$, donde $a_s = \frac{\partial v}{\partial t}$, $a_r = \frac{\partial u}{\partial t}$ son las aceleraciones correspondientes. Como se ha comprobado en las simulaciones, las velocidades son pequeñas y por ello estos términos inerciales se desprecian en la mayoría de las aplicaciones de los modelos de dos fases a la reptación celular. No obstante, el comportamiento oscilatorio inicial de la velocidad de reptación celular implicaría una aceleración oscilatoria en el tiempo $A = \frac{\partial V}{\partial t}$. Si se considerasen los términos inerciales en las leyes de conservación de momentos de ambas fases 2.2, 2.3, las aceleraciones oscilatorias podrían mantener en el tiempo este comportamiento oscilatorio:

$$-\theta \frac{\partial p}{\partial x} - \frac{\partial \Psi}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\mu \frac{\partial u}{\partial x} \right) = H(u - v) + \beta u + \rho_r \frac{\partial}{\partial t} (\theta u), \quad (1 - \theta) \frac{\partial p}{\partial x} = H(v - u) + \rho_s \frac{\partial}{\partial t} ((1 - \theta)v).$$

Como la velocidad de la fase acuosa es mucho menor que la velocidad que la fase filamentosa, podría generalizarse en primera instancia el modelo incluyendo solo la aceleración de la red $\rho_r \frac{\partial}{\partial t} (\theta u)$, despreciando el término inercial de la fase acuosa:

$$-\theta \frac{\partial p}{\partial x} - \frac{\partial \Psi}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\mu \frac{\partial u}{\partial x} \right) = H(u - v) + \beta u + \rho_r \frac{\partial}{\partial t} (\theta u), \quad (1 - \theta) \frac{\partial p}{\partial x} = H(v - u)$$

Sería interesante reducir este modelo y construir soluciones numéricas para investigar si consiguen estabilizar la periodicidad en la longitud. Esta corrección al modelo no añade ninguna incógnita ni variable adicional y podría ser una primera aproximación a investigar.

Efecto de los motores de miosina

Otra posibilidad es considerar explícitamente la acción de los motores de miosina, responsables de la contracción de la red. Al deducir la ecuación constitutiva para la presión contráctil de la célula, $\Psi(\theta)$, se ha supuesto que las proteínas motoras de miosina están homogéneamente distribuidas en la red y por tanto la disolución o contracción de la red se formula exclusivamente en términos de la fracción de volumen de la red $\Psi(\theta(x, t))$. Resultados numéricos obtenidos en [9] variando los parámetros que determinan el régimen contráctil (θ_L, θ_R) , revelan que cambios ligeros en estos parámetros generan cambios considerables en la longitud constante que adquiere la célula en su movimiento. Así, el tamaño de las células en movimiento es muy sensible a los parámetros que modelizan la actividad del citoesqueleto [9]. Estas observaciones sugieren que incluir la modelización adicional de esta actividad, considerando explícitamente el efecto y la distribución de los motores de miosina, podría estabilizar las variaciones en la longitud. Se podría considerar una variable adicional, la concentración de miosina ligada a la red de actina, $m(x, t)$, y reformular la ecuación constitutiva para la presión contráctil de manera que dependa tanto de la fracción de volumen como de la concentración de miosina ligada $\tilde{\Psi}(\theta, m)$, modelizando directamente la contracción dirigida por la miosina. Una primera aproximación sería considerar únicamente la miosina ligada $m(x, t)$, mientras que la miosina libre en el citosol se asume homogénea a lo largo de la célula, considerando únicamente términos que ligan y desligan la miosina a la red [19]. Otros modelos consideran por separado la miosina ligada a la red y la miosina libre, acopladas al resto del modelo mediante ecuaciones de transporte y ligadura a la red. En [capítulo 5][14] se acopla precisamente el efecto de la miosina al modelo del capítulo 2 de longitud constante y podría intentar adaptarse al modelo más general de longitud variable. Una sencilla generalización a la ecuación constitutiva para Ψ sugerida en [14] sería $\tilde{\Psi}(\theta, m) = \Psi(\theta) - C\theta m$ para cierta constante $C > 0$, de manera que $\frac{\partial \tilde{\Psi}}{\partial m} = -C\theta < 0$, $\forall(\theta, m)$ con lo que el segundo sumando actúa siempre contrayendo la red y representa la acción de los motores correctamente. El primer sumando puede ser la ec. 2.1 o una elección de presión interna más sencilla como $-S \ln(1 - \theta)$, de manera que el signo $\frac{\partial \tilde{\Psi}}{\partial \theta}$ dependa de la elección de las constantes S, C . Una posibilidad de describir el transporte y dinámica de ligadura de la miosina viene dado por [14, ecs.5.1,5.2]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial(m\theta)}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(m\theta(u + u_c)) &= (m_l K^+ - m K^-)\theta(1 - \theta), \\ \frac{\partial(m_l(1 - \theta))}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(m_l(1 - \theta)v) &= -(m_l K^+ - m K^-)\theta(1 - \theta) + \frac{\partial}{\partial x} \left(D(1 - \theta) \frac{\partial m_l}{\partial x} \right), \end{aligned}$$

donde $m(x, t)$ es la concentración de miosina ligada, con un transporte advectivo con la red (velocidad u) y que se asume que puede moverse también con respecto a la red con velocidad $u_c(x, t)$. Por otro lado, $m_l(x, t)$ representa la miosina libre, transportado con la solución acuosa (velocidad v) y difundida a través de dicha fase, con una difusividad $D > 0$. Los términos de reacción en ambas ecuaciones describen la ligadura y desligadura a la red ($K^+ > 0, K^- > 0$) y se han escrito según las ecuaciones constitutivas prescritas en [14].

Otras correcciones

Otra posible mejora fue propuesta en [13] que considera los efectos elásticos de la red de actina. El modelo minimalista del capítulo 2 modeliza la red como un fluido viscoso, pero evidencia experimental sugiere que la red de actina-misoina es elástica en escalas de tiempo cortas y viscosa en escalas de tiempo mayores [14]. En [13] se incorpora una ley constitutiva viscoelástica al modelo de longitud constante, modificando la viscosidad en el balance de fuerzas, y podría ser interesante aplicarlo al modelo de longitud variable:

$$-\theta \frac{\partial p}{\partial x} - \frac{\partial \Psi}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x} (\theta \sigma) = H(u - v) + \beta u,$$

donde $\sigma(x, t)$ sería el tensor de estrés de la red adecuado a la reología que se desee considerar en esta fase. Por último, la adhesión e interacción de la membrana con el sustrato es un mecanismo celular controlado por una serie de proteínas (las integrinas) que es fundamental en el proceso de reptación celular [19]. En los modelos con los que se ha trabajado, esta interacción se ha modelizado como un simple término de rozamiento ($-\beta u$). Modelizar explícitamente la dinámica de estas proteínas y acoplarlo al modelo de [9] es otra generalización que podría captar el ciclo completo de reptación. Modelos mucho más generales y complejos del flujo de dos fases aplicados al movimiento celular consideran el efecto de las integrinas [1, 2].

Capítulo 5

Conclusiones y perspectivas.

En este trabajo se ha revisado un modelo minimalista de reptación celular [12] basado en leyes de conservación. Tras describir las bases experimentales del movimiento celular (ciclo de Abercrombie) se formula el modelo de flujo de dos fases reactivo poroviscoso que, incluso en su forma más reducida en una dimensión, logra capturar características relevantes del movimiento celular [14]. Se procede a reducir, adimensionalizar y simplificar el modelo matemático, obteniendo un sistema final de ecuaciones en derivadas parciales no locales, planteado en el sistema de referencia en movimiento con la célula. Se desarrolla un esquema numérico eficiente para dicho modelo, basado en diferencias finitas y el método upwind, que permite reproducir las simulaciones numéricas de [12], quienes utilizaron elementos finitos. Se obtienen distintas familias de soluciones de tipo onda viajera, en las que, tras un transitorio el sistema evoluciona a un estado estacionario en el sistema de referencia en movimiento (fig. 3.2). Los perfiles avanzan con una velocidad constante y uniforme, capturando algunos de los fenómenos experimentales observados de la reptación celular como el flujo retrógrado de la red de actina, que fluye en el sentido contrario al del avance de la célula, o la dependencia en forma de campana de la velocidad de la célula con la fuerza de adhesión al sustrato. Este modelo refleja una parte básica del movimiento: la célula avanza uniformemente con una longitud constante, representando la ocurrencia simultánea del ciclo de Abercrombie típico de células rápidas como los queratocitos [19]. El siguiente objetivo que se persigue es mejorar este modelo con correcciones que permitan variaciones periódicas en la longitud de la célula, reflejando la ocurrencia secuencial de los pasos del ciclo: extensión, recolocación y contracción.

Para plantear las modificaciones del modelo que permiten longitud variable, se identifican las hipótesis que han implicado que la longitud sea constante $L(t) \equiv L(0)$. La longitud constante viene dada por una velocidad homogénea de la mezcla $V(t)$. En la mayoría de las aplicaciones biológicas de modelos de mezclas de dos fases, se asume que las densidades de ambas fases son constantes e iguales $\rho_r = \rho_s$ [6]. Asumiendo que la masa total de la mezcla se conserva (no hay fuentes externas), las ecuaciones de conservación de masa de ambas fases 2.1 tienen términos de transferencia de masa opuestos, $-J(\theta) + J(\theta) = 0$, ya que los cambios solo pueden provenir de que una fase sea reemplazada por la otra. Por lo tanto, sumando las ecuaciones de conservación de masa 2.1 se tiene que la velocidad promedio de la mezcla es incompresible:

$$\frac{\partial}{\partial x} V(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} (\theta u + (1 - \theta)v) = 0.$$

Por lo que la velocidad no depende del punto de la célula, $V(x, t) \equiv \tilde{V}(t)$. Esta restricción es la que determina el movimiento del dominio celular $[a(t), b(t)]$, ya que $V(a(t), t) = \dot{a}(t) = V(t) = V(b(t), t) = \dot{b}(t)$. Si el flujo de la mezcla es incompresible, la velocidad de la célula es homogénea y por tanto la

longitud de la célula $L(t) = b(t) - a(t)$ es constante, $\dot{L}(t) = 0$. Permitiendo que las densidades sean distintas, $\rho_s \neq \rho_r$, la densidad de la mezcla se vuelve inhomogénea $\rho(x) = \rho_r \theta(x) + \rho_s(1 - \theta(x))$ y se pierde la incompresibilidad de la mezcla, ec. 4.2:

$$\frac{\partial}{\partial x} V(x, t) = (\rho_s - \rho_r) \frac{\partial \theta}{\partial t},$$

lo que permite longitud variable ya que $\dot{a}(t) = V(a(t), t) \neq \dot{b}(t) = V(b(t), t)$. Se tiene así un dominio en movimiento que se puede deformar y con longitud variable, $L(t)$. Se revisa este intento de mejora propuesto en [9], reconstruyendo las soluciones obtenidas con una adaptación del esquema de diferencias finitas del primer modelo. Las soluciones numéricas obtenidas perturbando un estado homogéneo reflejan el comienzo del movimiento con la formación del lamelipodio y añade unas oscilaciones transitorias iniciales en la longitud de la célula, pero no permiten mantenerlas [9] (fig. 4.1). Tras el transitorio, el sistema relaja a un estado estacionario en el sistema de referencia en movimiento, recuperando de nuevo las ondas viajeras del primer modelo [12] que avanzan de manera uniforme con longitud y velocidad constante. Resulta interesante investigar qué modificaciones del modelo permitirían estabilizar la periodicidad en la longitud de la célula debida a las oscilaciones en la diferencia de velocidades de los puntos frontales y traseros de la célula. Algunas de las modificaciones que se podrían considerar son los efectos inerciales o el efecto de los motores de miosina en la contracción celular, que añadiría unas variables adicionales al sistema.

Otra vertiente con la que se podría continuar trabajando es realizar un estudio analítico del sistema de ecuaciones gobernante del modelo 2.24. A la hora de formular modelos matemáticos emerge la pregunta de si están ‘bien puestos’ teóricamente, en el sentido de garantizar existencia, unicidad y estabilidad de soluciones de las ecuaciones diferenciales que gobiernan el modelo. Es de esperar que el modelo esté bien puesto al derivarse a partir de leyes físicas y restricciones consistentes, habiendo construido las soluciones numéricamente. Una estrategia habitual para demostrarlo es probar en primera instancia la existencia y unicidad de cada uno de los submodelos y luego tratar de acoplarlos. El estudio analítico de dominios en movimiento es una tarea matemática desafiante incluso en una dimensión [9]. Un tratamiento analítico de modelos más generales de flujo de dos fases en dimensiones mayores se estudia en [4, 5]. El modelo minimalista propuesto en este trabajo (ecs. 2.24) es un caso sencillo con dos ecuaciones acopladas y dos incógnitas. Se debería demostrar la existencia para cada tiempo $t > 0$ de la ecuación estacionaria (sin derivadas temporales) para la velocidad $u(x, t)$ supuesto conocida la fracción de volumen $\theta(x, t)$, en un dominio espacial $[a(t), b(t)]$ parametrizado por t (problema cuasiestacionario). La existencia y unicidad de este tipo de ecuaciones elípticas ha sido estudiado en [5, sec. 4], como se discute en el Apéndice A. Luego se debería probar existencia para la ecuación de transporte para $\theta(x, t)$ supuesto conocida la velocidad $u(x, t)$ y el movimiento de las paredes celulares $[a(t), b(t)]$. El tratamiento analítico de leyes de conservación es altamente no trivial, tratado en libros como [17, 20, 3]. Algunas de las complicaciones que emergen en este tipo de ecuaciones se discute en el Apéndice A. Una vez construidas soluciones estables de cada uno de los submodelos con propiedades adecuadas de regularidad (acotar las normas de las soluciones en ciertos espacios adecuados), se tendría que acoplar ambos resultados. Siguiendo la construcción de [4, 5], se podría que diseñar un esquema iterativo usando las soluciones construidas de cada submodelo, $\{\theta_n\}, \{u_n\}$. Suponiendo que se tienen cotas uniformes sobre estas soluciones pertenecientes a espacios de Banach de dimensión infinita con cierta propiedad de compacidad (espacios de Sobolev [20]), se podría

extraer una subsucesión convergente. Pasando al límite en la formulación débil del problema, dicho límite sería solución del problema acoplado. Se tiene planteado así otra cuestión abierta que se escapa del marco de este trabajo pero que podría ser un futuro proyecto de estudio. Los objetivos iniciales se han cumplido satisfactoriamente: se han revisado modelos sobre movimiento celular, reconstruido las soluciones numéricas obtenidas y aprendido sobre la modelización matemática de problemas biofísicos y leyes de conservación. Además, se han explorado las estrategias habituales para tratar con ecuaciones en derivadas parciales y la resolución numérica de estas.

La principal conclusión de este trabajo es que el modelo de dos fases estudiado, incluso en su forma más sencilla y reducida, captura características relevantes de la reptación celular y muestra una rica variedad de comportamientos, aunque presenta grandes limitaciones y plantea diversas cuestiones abiertas. Se han propuesto correcciones y mejoras al modelo que podrían ser estudiadas dentro del marco introducido en este trabajo, con el objetivo de estabilizar las oscilaciones en la longitud de la célula y capturar de manera más precisa el ciclo completo de movimiento celular, acercándose más a la realidad. Por otra parte, surge la cuestión de si el sistema de ecuaciones en derivadas parciales acopladas, altamente no lineal, está matemáticamente ‘bien puesto’ (*well-posedness*). Este trabajo ha revelado la existencia de muchos problemas abiertos y no triviales tales como la mejora del modelo, el estudio teórico sobre la existencia y unicidad del mismo, o su posible generalización a dimensiones superiores (2D, 3D). Aunque estos temas escapan al marco del presente trabajo, podrían servir como punto de partida para investigaciones futuras.

Apéndice A

Resultados auxiliares

A.1. Generalización del cambio de variable en el sistema dinámico

Una estrategia habitual a la hora de reducir y simplificar las ecuaciones de evolución al trabajar con un sistema complejo de ecuaciones en derivadas parciales es reparametrizar las incógnitas en aras de desacoplar las ecuaciones, reducir el número de incógnitas o simplificar el dominio de definición de las funciones. Esto se ha ejemplificado en este trabajo en numerosos pasos de reducción como al adimensionalizar las variables físicas o al cambiar al sistema de referencia en movimiento. En este apéndice se va a estudiar de manera general estas transformaciones o cambios de coordenadas.

Se considera un sistema de ecuaciones en derivadas parciales planteado en un dominio (abierto y conexo) $\Omega \subset \mathbb{R}^2$, como los tratados en este trabajo. Pese a trabajar con \mathbb{R}^2 , los resultados enunciados se generalizan fácilmente a \mathbb{R}^n . Se considera un cambio de coordenadas, es decir, una aplicación inyectiva de clase C^∞

$$\phi : \begin{array}{ccc} \Omega & \rightarrow & \Omega' \\ (x, t) & \mapsto & (x'(x, t), t'(x, t)), \end{array}$$

donde $\Omega' := \phi(\Omega) \subset \mathbb{R}^2$. Por lo tanto ϕ es biyectiva y de hecho un difeomorfismo entre dos abiertos de \mathbb{R}^2 , con inversa dada por:

$$\phi^{-1} : \begin{array}{ccc} \Omega' & \rightarrow & \Omega \\ (x', t') & \mapsto & (x(x', t'), t(x', t')). \end{array}$$

Ejemplos de tales difeomorfismos habituales son un reescalado como ocurre al adimensionalizar el sistema, $\phi(x, t) = (x/L, t/T)$, o una traslación por cierta función como es el caso del cambio al sistema de referencia en movimiento, $\phi(x, t) = (x - \int_0^t V(x, \tau) d\tau, t)$. Sea $f(x, t)$ una función incógnita definida en el dominio Ω , $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$. Lo habitual al realizar un cambio de coordenadas es expresar las funciones reparametrizadas en el nuevo dominio, es decir definir $f' := f \circ \phi^{-1} \Leftrightarrow f'(x', t') := f \circ \phi^{-1}(x', t') = f(x(x', t'), t(x', t'))$ ¹. Esto no es más que la expresión local en las nuevas coordenadas de la función incógnita, ambas con la misma regularidad. Invirtiendo, se tiene que $f(x, t) = f' \circ \phi(x, t)$, y por la regla de la cadena $Df(x, t) = Df'(x', t') \circ D\phi(x, t) \Leftrightarrow (\nabla f(x, t))^\top = (D\phi(x, t))^\top \cdot (\nabla f'(x'(x, t), t'(x, t)))^\top$. Matricialmente:

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x}(x, t) \\ \frac{\partial f}{\partial t}(x, t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial x'}{\partial x}(x, t) & \frac{\partial t'}{\partial x}(x, t) \\ \frac{\partial x'}{\partial t}(x, t) & \frac{\partial t'}{\partial t}(x, t) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \frac{\partial f'}{\partial x'}(x'(x, t), t'(x, t)) \\ \frac{\partial f'}{\partial t'}(x'(x, t), t'(x, t)) \end{pmatrix}.$$

Redefiniendo de esta manera todas las funciones del sistema, se reemplazan las derivadas en las ecuaciones gobernantes, usando las relaciones dadas por la regla de la cadena:

$$\frac{\partial f}{\partial x} = \frac{\partial f'}{\partial x'} \frac{\partial x'}{\partial x} + \frac{\partial f'}{\partial t'} \frac{\partial t'}{\partial x}, \quad \frac{\partial f}{\partial t} = \frac{\partial f'}{\partial x'} \frac{\partial x'}{\partial t} + \frac{\partial f'}{\partial t'} \frac{\partial t'}{\partial t},$$

¹La notación de primas introducida no representa una derivada ordinaria.

y luego se reescriben las funciones en términos de las nuevas variables independientes (x', t') , teniendo formulado así otro sistema de ecuaciones en derivadas parciales más reducido si la reparametrización es adecuada. Por ejemplo, el cambio de coordenadas a un sistema de referencia en movimiento simplifica enormemente el dominio de definición de las funciones, que pasa de ser un dominio espacial en movimiento $\Omega = \{(x, t) \in \mathbb{R}^2 : \forall t \geq 0, x \in (a(t), b(t)), a, b \in C^\infty(\mathbb{R}^+)\}$ a un producto cartesiano $\Omega' = [0, L] \times \mathbb{R}^+$.

Esto podría interpretarse como funciones definidas en una cierta variedad bidimensional diferenciable M^2 , donde se tiene definida una función escalar $F : M^2 \rightarrow \mathbb{R}$ y donde Ω y Ω' son dominios de coordenadas en los que se tienen definidas sendas parametrizaciones $\varphi : \Omega \rightarrow M$, $\psi : \Omega' \rightarrow M$, de manera que f, f' son las expresiones locales en coordenadas de la función escalar F , es decir, $f(x, t) = F(\varphi(x, t))$ y $f'(x', t') = F(\psi(x', t'))$. En este caso $\phi = \psi^{-1} \circ \varphi$ y $\phi^{-1} = \varphi^{-1} \circ \psi$ son los difeomorfismos cambios de coordenadas. Para volver a las funciones originales basta deshacer el cambio de coordenadas, $f = f' \circ \phi$. La mayor parte de los cambios de variables son esta simple reparametrización, pero en algunos casos conviene realizar una transformación adicional. Por ejemplo, la velocidad en el sistema de referencia en movimiento se define como $u' = u \circ \phi^{-1} - V \circ \phi^{-1} \Leftrightarrow u'(x', t') = u(x, t) - V(x, t)$. Usando la regla de la cadena considerando el término adicional se pueden relacionar las derivadas parciales, $u = u' \circ \phi + V' \circ \phi \Rightarrow Du(x, t) = Du'(\phi(x, t)) \circ D\phi(x, t) + DV'(\phi(x, t)) \circ D\phi(x, t)$.

A.2. Solución de la ecuación de advección conocida $u(x, t)$

De cara a argumentar que el modelo matemático propuesto con un sistema de ecuaciones en derivadas parciales acoplado está bien puesto (en el sentido de Hadamard: existencia, unicidad y estabilidad) conviene probar en primera instancia la existencia de cada uno de los submodelos por separado [4], supuesto conocidas el resto de funciones incógnitas.

Consideramos en primer lugar la resolución de la ecuación de advección para la fracción de volumen $\theta(x, t)$ supuesta conocida la velocidad $u(x, t)$ y el movimiento de las paredes celulares, es decir, la dinámica de $[a(t), b(t)]$. Se tiene la ecuación, $\frac{\partial \theta}{\partial t} + \frac{\partial(\theta u)}{\partial x} = -J(\theta)$, es decir:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} + \theta \frac{\partial u}{\partial x} + u \frac{\partial \theta}{\partial x} = -(\theta - \theta_E), \quad (x, t) \in \Omega = \{(x, t) \in \mathbb{R}^2 : \forall t \geq 0, x \in (a(t), b(t)), a, b \in C^1(\mathbb{R}^+)\},$$

con condición inicial $\theta(x, 0) = \theta^*(x)$, $x \in [a(0), b(0)]$. Como se supone que $u(x, t)$ es un dato conocido, que suponemos $u \in C^1(\Omega)$, podemos escribir la ecuación de transporte para θ como:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t}(x, t) + \frac{\partial \theta}{\partial x}(x, t)u(x, t) = \theta(x, t)f(x, t) + \theta_E, \quad \forall t \geq 0, x \in (a(t), b(t)),$$

donde $f(x, t) = -1 - \frac{\partial u}{\partial x}(x, t) \in C(\Omega)$ es una función conocida y $\theta_E > 0$ una constante positiva. La resolución clásica de las ecuaciones de transporte es mediante el método de las características [17]. Consideremos curvas en $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ parametrizadas por $s \in \mathbb{R}$, $(x(s), t(s)) \in \Omega$, con condición inicial $x(0) = x_0 \in (a(0), b(0))$, $t(0) = 0$. Se considera el valor de la solución de la ecuación de transporte a lo largo de dichas curvas, que se denota $z(s) = \theta(x(s), t(s))$. Usando la regla de la cadena, su derivada viene dada por ²:

$$z'(s) = \frac{\partial \theta}{\partial x}(x(s), t(s)) \cdot x'(s) + \frac{\partial \theta}{\partial t}(x(s), t(s)) \cdot t'(s).$$

²Ahora las primas sí denotan derivadas de las funciones reales de una variable $x(s), t(s), z(s)$.

La ecuación de evolución para θ sugiere considerar curvas parametrizadas que satisfacen el problema de valor inicial ordinario:

$$\begin{cases} x'(s) = u(x(s), t(s)), & x(0) = x_0 \in (a(0), b(0)) \\ t'(s) = 1, & t(0) = 0. \end{cases}$$

La ecuación para $t(s)$ es inmediata $t(s) = s$, con lo que se tiene que el parámetro de las curvas características es el propio tiempo. Para la coordenada x se tiene el PVI $x'(t) = u(x(t), t)$, $x(0) = x_0$, $t \geq 0$. Bajo la hipótesis de que la velocidad es conocida y $u \in C^1(\Omega)$, los resultados de existencia y unicidad de ecuaciones diferenciales ordinarias (Teorema de Picard-Lindelöf) aseguran la existencia y unicidad de las soluciones, $x(t) \in C^2(\mathbb{R})$, $x(0) = x_0$. Las curvas características no pueden cruzarse, pues soluciones del PVI $x(t), \hat{x}(t)$ que parten de datos iniciales distintos $x(0) = x_0 \neq \hat{x}_0 = \hat{x}(0)$ no pueden coincidir en un tiempo posterior por unicidad de soluciones. Además, las condiciones de contorno sobre la velocidad, $u(a(t), t) = \dot{a}(t)$, $u(b(t), t) = \dot{b}(t)$, hace que los extremos de la célula recorran también las curvas características $a'(s) = u(a(s), s)$, $b'(s) = u(b(s), s)$, con lo que el dato inicial puede extenderse a $[a(0), b(0)]$ y de nuevo por unicidad las características no pueden salirse del dominio Ω . Bajo estas hipótesis, se extiende también la solución $\theta(x, t)$ a $\bar{\Omega}$. Por otra parte, se tiene que $z'(s) = \theta(x(s), t(s)) \cdot f(x(s), t(s)) + \theta_E = z(s)g(s) + \theta_E$ donde $g(s) = f(x(s), s)$ es una función conocida. Además, $z(0) = \theta(x(0), t(0)) = \theta(x_0, 0) = \theta^*(x_0)$. Se tiene una ecuación diferencial lineal de primer orden para $z(s)$, cuya única solución viene dada por:

$$z'(s) = z(s)g(s) + \theta_E, \quad z(0) = z_0 \quad \Rightarrow \quad z(s) = z_0 e^{\int_0^s g(t)dt} + \theta_E \int_0^s e^{\int_t^s g(\tau)d\tau} dt, \quad s \geq 0,$$

donde $z_0 = \theta^*(x_0)$, el primer sumando es la solución de la ecuación diferencial homogénea asociada y el segundo sumando una solución particular. Se tiene que $z(s) = \theta(x(s), s)$, con lo que se desea invertir la correspondencia:

$$F : \begin{matrix} [a(0), b(0)] \times \mathbb{R}^+ & \rightarrow & \Omega \\ (x_0, t) & \mapsto & (x(t; x_0), t). \end{matrix}$$

Así, se tendría garantizada la existencia de la solución de la ecuación de transporte, $\theta(x, t) = z(t; x_0(x))$. Además, como $z_0, \theta_E > 0$, se tiene que $z(s) > 0$ y por tanto la fracción de volumen es estrictamente positiva, $\theta > 0$. Argumentando de manera análoga para la conservación de masa de la fase acuosa, se tendría que $1 - \theta > 0$, por lo que la fracción de volumen permanece acotada como debe $0 < \theta(x, t) < 1$ y los inversos de las fracciones de volumen están bien definidas. La correspondencia F es inyectiva como se ha comentado por la unicidad de soluciones, pero sin más hipótesis no se puede probar que sea sobreyectiva, es decir, puede haber regiones de Ω que no estén cubiertas por las trayectorias de las curvas características (podrían dejar vacíos). Sí se puede garantizar la inversión local gracias al teorema de la función inversa. Sea $x^* \in [a(0), b(0)]$, de manera que $F(x^*, 0) = (x(0; x^*), 0) = (x^*, 0)$. Como la correspondencia es diferenciable, podemos calcular la diferencial de F en este punto:

$$DF(x^*, 0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial x}{\partial x_0} & \frac{\partial x}{\partial t} \\ \frac{\partial t}{\partial x_0} & \frac{\partial t}{\partial t} \end{pmatrix}_{(x^*, 0)} = \begin{pmatrix} 1 & u(x^*, 0) \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \Rightarrow \det(DF(x^*, 0)) = 1 \neq 0,$$

ya que $\frac{\partial x}{\partial t}(x^*, 0) = x'(0) = u(x(0), 0) = u(x^*, 0)$. Por el teorema de la función inversa, se puede invertir localmente esta correspondencia. Es decir, existen dos abiertos $U, V \subset \mathbb{R}^2$, ambos entornos de $(x^*, 0)$, de manera que $F : U \rightarrow V$ es un difeomorfismo (diferenciable biyectiva y con inversa diferenciable). Así, para todo $(x, t) \in V$ existe un único par (x_0, t) tal que $F(x_0, t) = (x, t)$ y por tanto podemos garantizar la existencia de la solución de la ecuación de transporte θ para $(x, t) \in V$. Sin hipótesis adicionales esta resolución clásica no puede asegurar la existencia de la solución en todo el dominio Ω . En las ecuaciones de conservación con una derivada temporal y una única derivada espacial, pueden aparecer discontinuidades

en las soluciones en un tiempo finito $T > 0$, que suele reflejarse en curvas características chocándose [17]. También puede haber rarefacciones de manera que las trayectorias características no llenen el dominio Ω , dejando vacíos. El tratamiento adecuado de leyes de conservación formuladas con ecuaciones hiperbólicas no es el método clásico de las curvas características [20]. El marco conveniente al trabajar teóricamente con ecuaciones en derivadas parciales son los espacios de Sobolev donde se precisa el concepto de solución débil [3]. La existencia y unicidad de soluciones débiles podría establecerse mediante un método variacional como con el Teorema de Lax-Milgram [3] y luego estudiar condiciones de regularidad en las soluciones débiles que permita recuperar las soluciones clásicas. El tratamiento analítico de leyes de conservación en términos de soluciones débiles se estudia en libros como [20, 17]. Establecer la existencia y unicidad del problema de transporte de nuestro modelo con herramientas habituales de análisis funcional podría servir para un futuro estudio. Se multiplica la ecuación de transporte en el sistema de referencia en movimiento 2.21 por una función con soporte compacto $\varphi \in C_c^1([0, 1] \times \mathbb{R}^+)$ que se anule en los extremos $\varphi(0, t) = \varphi(1, t) = 0$ y se integra la ecuación resultante en todo el dominio de definición de las funciones $[0, 1] \times \mathbb{R}^+$, llegando a:

$$\int_0^1 \int_0^\infty \theta_t(x, t) \varphi(x, t) dt dx + \int_0^\infty \int_0^1 (\theta u)_x(x, t) \varphi(x, t) dx dt = - \int_0^1 \int_0^\infty (\theta(x, t) - \theta_E) \varphi(x, t) dt dx.$$

Se integra por partes las dos integrales del lado izquierdo, obteniendo la reformulación débil del problema:

$$- \int_0^1 \theta(x, 0) \varphi(x, 0) dx + \int_0^1 \int_0^\infty \theta(x, t) \varphi_t(x, t) dt dx - \int_0^1 \int_0^\infty (\theta u)_x(x, t) \varphi_x(x, t) dt dx = - \int_0^1 \int_0^\infty (\theta - \theta_E) \varphi dt dx, \quad (\text{A.1})$$

donde se ha usado que $\varphi(x, \infty) = 0$ por anularse fuera de un compacto y que $u(0, t) = u(1, t) = 0$ por estar en el sistema de referencia en movimiento. Dada una función $u(x, t)$, se dice que $\theta(x, t)$ es una solución débil de la ecuación de transporte 2.21 si se da A.1 para cualquier función $\varphi \in C_c^1([0, 1] \times \mathbb{R}^+)$ que satisface $\varphi(0, t) = \varphi(1, t) = 0$ [17]. Es claro que cualquier solución clásica del problema es una solución débil. El espacio funcional al que pertenecen estas funciones son los espacios de Sobolev $W^{p,q}(\Omega)$, definidos en [3, 20].

A.3. Solución de la ecuación elíptica en un dominio fijo $[a(t), b(t)]$ supuesto conocido $\theta(x, t)$

El otro submodelo que se debe argumentar que está bien puesto teóricamente es la ecuación para la velocidad $u(x, t)$, supuesto conocido el perfil de fracción de volumen $\theta(x, t)$ [4]. Se trata de una ecuación sin derivadas temporales 2.24, por lo que para cada tiempo $t > 0$ es una ecuación cuasiestacionaria planteada en un intervalo conocido $[a(t), b(t)]$ en la que el tiempo figura como un parámetro y no como una variable. No obstante, la reducción que se propuso implica una ecuación integro-diferencial para la velocidad u , que es la que se ha resuelto numéricamente. A la hora de estudiar la existencia y unicidad es más conveniente trabajar en el marco de las ecuaciones diferenciales elípticas que no tengan acoplamientos no locales por medio de integrales. Deshaciendo la reducción y reintroduciendo la presión $p(x, t)$, el balance de momento del fluido nos proporciona un sistema elíptico para la presión p y la velocidad u . La ley de Darcy 2.3 permite despejar la velocidad del citosol v en términos de la velocidad de la red u y la presión p :

$$v = u - \frac{1 - \theta}{H(\theta)} \cdot \frac{\partial p}{\partial x},$$

para una función positiva $H(\theta) > 0$. La incompresibilidad de la mezcla 4.1 en términos de u y p se escribe como:

$$\frac{\partial}{\partial x}(\theta u + (1-\theta)v) = \frac{\partial \theta}{\partial x}u + \theta \frac{\partial u}{\partial x} + u \frac{\partial}{\partial x}(1-\theta) - \left(\frac{\partial}{\partial x}(1-\theta) \right) \frac{1-\theta}{H(\theta)} \frac{\partial p}{\partial x} + (1-\theta) \frac{\partial u}{\partial x} - (1-\theta) \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1-\theta}{H(\theta)} \frac{\partial p}{\partial x} \right) = 0.$$

Despejando la derivada espacial de la velocidad, se tiene que:

$$\frac{\partial u}{\partial x} = \frac{(1-\theta)}{H(\theta)} \frac{\partial p}{\partial x} \frac{\partial}{\partial x}(1-\theta) + (1-\theta) \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{(1-\theta)}{H(\theta)} \frac{\partial p}{\partial x} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{(1-\theta)^2}{H(\theta)} \frac{\partial p}{\partial x} \right),$$

donde se ha usado la regla de derivación del producto de funciones. Considerando por otra parte el balance total de fuerzas de la mezcla $\frac{\partial \Sigma}{\partial x} = \beta u$, se tiene en cada instante t el siguiente sistema elíptico cuasiestacionario:

$$\frac{\partial u}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{(1-\theta)^2}{H(\theta)} \frac{\partial p}{\partial x} \right), \quad -\frac{\partial p}{\partial x} - \Psi'(\theta) \frac{\partial \theta}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\mu \frac{\partial u}{\partial x} \right) = \beta u, \quad (\text{A.2})$$

con $u(\cdot, t), p(\cdot, t)$ definidas en $[a(t), b(t)]$ y condiciones de contorno:

$$u(a(t)) = \dot{a}(t), \quad u(b(t)) = \dot{b}(t),$$

$$p(a(t)) - \Psi(\theta(a(t), t)) + \mu(\theta(a(t), t))u'(a(t)) = 0, \quad p(b(t)) - \Psi(\theta(b(t), t)) + \mu(\theta(b(t), t))u'(b(t)) = 0$$

donde las dos últimas provienen de las condiciones de estrés total nulo en la frontera $\Sigma(a(t), t) = 0, \quad \Sigma(b(t), t) = 0$. Considerando las ecuaciones constitutivas planteadas en el capítulo 2, $\mu(\theta) = \mu_0\theta, H(\theta) = H_0\theta(1-\theta), \beta(\theta) = \beta_0\theta$, este sistema elíptico para un perfil $\theta(x, t)$ conocido recuerda a las ecuaciones de Stokes para un fluido compresible, ampliamente estudiadas y de las que existen resultados de existencia y unicidad [4, 5, 3]. Por ejemplo, en [5, ec. 29,30] se estudia un sistema elíptico más general en dimensiones superiores, del cual A.2 constituye en esencia un caso particular con $\Omega = [a(t), b(t)]$ y $\partial\Omega = \{a(t), b(t)\}$. En la sección 4 de [5] se prueba la existencia y unicidad de soluciones débiles de un análogo de A.2 con las condiciones de contorno enunciadas del que se podría estudiar su adaptación: Dado $\theta(\cdot, t) \in L^2(\Omega)$ existe una única solución de 3.2, $u(\cdot, t) \in H^1(\Omega) = W^{1,2}(\Omega), \quad p(\cdot, t) \in H^1(\Omega) = W^{1,2}(\Omega)$, con normas $\|u\|_{H^1}, \|p\|_{H^1}$ acotadas por constantes que dependen de $H_0, \mu, \beta_0, \Psi_0, \Omega, \|\theta\|_{L^2}$. Este resultado y condiciones de regularidad posteriores demostrados en [5] serían fundamentales a la hora de probar la existencia y unicidad del modelo acoplado.

Apéndice B

Códigos de MATLAB

B.1. Resolución numérica del modelo minimal. Esquema acoplado de diferencias finitas y upwind

```
N=250; %nodos espaciales
Nt=10000; %nodos temporales
th=zeros(N+1,Nt+1); %incognita fraccion de volumen
u=zeros(N+1,Nt+1); %incognita velocidad de la red
F=zeros(N+1,Nt+1); %fuerza adimensional
V=zeros(1,Nt+1); %velocidad de la tira
T=60; %tiempo final
h=1/N; tau=T/Nt; %discretizacion CFL Nt=T/tau
eps=10^(-4); thr=0.03; the=0.02; thl=0.01; alp=0.4; beta=3;
psi=15000; %parametros del modelo

%condicion inicial. tiempo en columnas, posicion en filas
x=linspace(0,1,N+1);
th(:,1)=the+eps.*cos(pi*x);
theti=th(:,1);
thet1=theti(2:N);

%para construir la matriz Ah
c=theti(2:N)/(h^2); b=theti(3:(N+1))/(h^2); d=alp.*(theti(2:N))./(1-theti(2:N));
e=beta.*theti(2:N); a=zeros(1,N-1);
int=sum(theti)-(theti(1)/2)-(theti(N+1)/2); %trapezio compuesta cerrada
f=beta.*theti(2:N)./int;
for i=1:(N-1)
    a(i)=-psi*(theti(i+1)-thl)*(theti(i+1)-thr)/(theti(i+1)-1)*
        (theti(i+2)-theti(i))/(2*h);
end
Bh=zeros(N-1,N-1);
for i=1:(N-1)
    for j=1:(N-1)
        Bh(i,j)=f(i).*thet1(j);
    end
end
Ch=zeros(N-1,N-1);
for i=1:(N-1)
    Ch(i,i)=-c(i)-d(i)-b(i)-e(i);
end
for i=1:(N-2)
    Ch(i,i+1)=b(i);
end
for i=2:(N-1)
    Ch(i,i-1)=c(i); %tridiagonal dominante, domina sobre Bh
end
Ah=Bh+Ch;
u(2:N,1)=Ah\('a'); %resuelto a tiempo 1
V(1)=-('sum(u(:,1).*th(:,1)))/int;
F(:,1)=beta.*th(:,1).*(u(:,1)+V(1));

for k=1:Nt %explicita en tiempo, Euler Explicito
    for n=1:N
        if u(n,k)>0
            th(n,k+1)=th(n,k)+ tau*(the-th(n,k)+(th(n-1,k)*u(n-1,k)-th(n,k)*u(n,
                k))/h);
            %upwind progresivo (u<0) tiempo posterior
```

```

        else
            th(n,k+1)=th(n,k)+ tau*(the-th(n,k)+(th(n,k)*u(n,k)-th(n+1,k)*u(n+1,
                k))/h);
            %upwind regresivo (u>0) tiempo posterior
        end
    end
th(N+1,k+1)=th(N+1,k)+tau*(the-th(N+1,k)+(th(N,k)*u(N,k))/h);
theti=th(:,k+1);
thet1=theti(2:N); %se actualiza

%problema estacionario
c=theti(2:N)/(h^2); b=theti(3:(N+1))/(h^2); d=alp.*(theti(2:N))./(1-theti(2:N))
;
e=beta.*theti(2:N); a=zeros(1,N-1);
int=sum(theti)-(theti(1)/2)-(theti(N+1)/2); %trapezio compuesta cerrada
f=beta.*theti(2:N)./int;

for i=1:(N-1)
    a(i)=-psi*(theti(i+1)-thl)*(theti(i+1)-thr)/(theti(i+1)-1)*(theti(i+2)-
        theti(i))/(2*h);
end

%construccion matriz
Bh=zeros(N-1,N-1);
for i=1:(N-1)
    for j=1:(N-1)
        Bh(i,j)=f(i).*thet1(j);
    end
end
Ch=zeros(N-1,N-1);
for i=1:(N-1)
    Ch(i,i)=-c(i)-d(i)-b(i)-e(i);
end
for i=1:(N-2)
    Ch(i,i+1)=b(i);
end
for i=2:(N-1)
    Ch(i,i-1)=c(i); %tridiagonal dominante, domina sobre Bh
end
Ah=Bh+Ch;

%resolver sistema no lineal para u:
u(2:N,k+1)=Ah\'(a');
V(k+1)=-((sum(u(:,k+1)).*th(:,k+1)))./int;
F(:,k+1)=beta.*th(:,k+1).*(u(:,k+1)+V(k+1)); %fuerza sobre el sustrato
end
for i=1:(Nt+1)
    Vt(:,i)=V(i);
end

v=(Vt-th.*u)./(1-th); %velocidad citosol, fase acuosa

```

B.2. Resolución numérica del modelo generalizado con longitud variable

```

N=101; %nodos espaciales, 100
Nt=9000; %nodos temporales
th=zeros(N,Nt+1); %incognita 1
u=zeros(N,Nt+1); %incognita 2
V=zeros(N,Nt+1); %velocidad de la tira
VT=zeros(N,Nt+1);
C=zeros(1,Nt+1);
VO=zeros(N,Nt+1);
gamm=zeros(N,Nt+1); %gamma
psim=zeros(N,Nt+1);
D=zeros(N,Nt+1); %deformacion de la tira
T=80; %tiempo final basado en art culo
h=1/(N-1); tau=T/Nt; %discretizacion CFL Nt=T/tau
eps=10^(-4); thr=0.03; the=0.02; thl=0.01; alp=0.4; beta=3; psi=15000; rho=0.6;
%parametros del modelo
dth=zeros(N,Nt+1);

```

```

d=ones(Nt+1,Nt+1).*tau;
d(:,1)=d(:,1)./2;
d=d-diag(diag(d))/2;
d(1,1)=0;

%condicion inicial. tiempo en columnas, posicion en filas
x=linspace(0,1,N);
%th(:,1)=th(:,end);
th(:,1)=the+eps.*cos(pi*x);
theti=th(:,1);

ps=@(x)[-psi.*((1-thl).*(1-thr).*log(1-x)+x.^2/2+x.*(1-thl-thr))];
psim(:,1)=ps(th(:,1));
Iv=0; Ifi=1;

b=zeros(1,N);
for i=2:(N-2) %VECTOR DE TERMINOS INDEPENDIENTES
b(i)=(psim(i+1,1)-psim(i-1,1))/(2*h)+(gamm(i+1,1)-gamm(i-1,1))/(2*h)+beta*(1+D(i,1))*th(i,1)*(V0(i,1)-Iv/Ifi); %centradas
end
b(2)=(psim(3,1)-psim(2,1))/(h)+(gamm(3,1)-gamm(2,1))/(h)+beta*(1+D(2,1))*th(2,1)*(V0(2,1)-Iv/Ifi); %progresiva
b(N-1)=(psim(N-1,1)-psim(N-2,1))/(h)+(gamm(N-1,1)-gamm(N-2,1))/(h)+beta*(1+D(N-1,1))*th(N-1,1)*(V0(N-1,1)-Iv/Ifi); %regresiva

int=2*sum(th(:,1).*(1+D(:,1)))-(th(2,1)*(1+D(2,1))-th(N-1,1)*(1+D(N-1,1)));
f=th(:,1).*(1+D(:,1))*beta/int;
Bh=zeros(N,N);
for i=2:(N-1)
    for j=2:(N-1)
        Bh(i,j)=2*f(i).*th(j,1)*(1+D(j,1));
    end
end

Ch=zeros(N,N);
for i=2:(N-2)
    Ch(i,i)=- ( th(i,1)/((1+D(i,1))*(h^2)) + th(i+1,1)/((1+D(i+1,1))*(h^2)) + beta*(1+D(i,1))*th(i,1) + alp*(1+D(i,1))*th(i,1)*(rho+(1-rho)*th(i,1))/(rho*(1-th(i,1))) );
end
Ch(N-1,N-1)=- (th(N-1,1)/((1+D(N-1,1))*(h^2))+th(N-2,1)/((1+D(N-2,1))*(h^2))+beta*(1+D(N-2,1))*th(N-1,1)+alp*(1+D(N-1,1))*th(N-1,1)*(rho+(1-rho)*th(N-1,1))/(rho*(1-th(N-1,1))));
for i=2:(N-2)
    Ch(i,i+1)=th(i+1,1)/((1+D(i+1,1))*(h^2));
end
Ch(N-1,N)=th(N-1,1)/((1+D(N-1,1))*(h^2));
for i=2:(N-2)
    Ch(i,i-1)=th(i,1)/((1+D(i,1))*h^2); %tridiagonal dominante, domina sobre Bh
end
Ch(N-1,N-2)=th(N-2,1)/((1+D(N-2,1))*(h^2));
Ah=Bh+Ch;
Ah(1,1)=1;
Ah(N,N)=1;
u(:,1)=Ah\b'; %resuelto a tiempo 1

%upwind
for i=2:(N-1)
    th(i,2)=th(i,1)-tau* ( (th(i+1,1)*u(i+1,1)-th(i,1)*u(i,1)) /h/(1+D(i,1)) + rho*(th(i,1)-the) ); %u tiene signo
    dth(i,2)=(th(i,2)-th(i,1))/tau;
end

for i=2:N
    div=(1-(rho-1)*d(2,2)*dth(i,2)/(rho+(1-rho)*th(i,2)))/h;
    VT(i,2)=(VT(i-1,2)/h+(rho-1)*dth(i,2)-(rho-1)*d(2,2)*dth(i,2)*VT(i-1,2)/h/(rho+(1-rho)*th(i-1,2)))/div;
end

V0(:,2)=VT(:,2)./(rho+(1-rho).*th(:,2));
for i=2:N %deformacion
    D(i,2)=(V0(i,2)-V0(i-1,2))*d(2,2)/h;
    gamm(i,2)=-th(i,2)/(1+D(i,2))*(V0(i,2)-V0(i-1,2))/h;
end
D(1,2)=(V0(2,2)-V0(1,2))*d(2,2)/h; %D(1,j)

```

```

gamm(1,2)=-th(1,2)/(1+D(1,2))*(V0(2,2)-V0(1,2))/h;
for j=2:Nt %iteracion en tiempo
psim(:,j)=ps(th(:,j));
Iv=beta*h*(sum(th(:,j).*V0(:,j).*(1+D(:,j)))-V0(2,j)*(1+D(2,j))*th(2,j)/2-V0(N-1,j)*(1+D(N-1,j))*th(N-1,j)/2);
Ifi=beta*h*(sum(th(:,j).*(1+D(:,j)))-(1+D(2,j))*th(2,j)/2-(1+D(N-1,j))*th(N-1,j)/2);

b=zeros(1,N);
for i=2:(N-2) %VECTOR DE TERMINOS INDEPENDIENTES
b(i)=(psim(i+1,j)-psim(i-1,j))/(2*h)+(gamm(i+1,j)-gamm(i-1,j))/(2*h)+beta*(1+D(i,j))*th(i,j)*(V0(i,j)-Iv/Ifi); %centradas
end

b(2)=(psim(3,j)-psim(2,j))/(h)+(gamm(3,j)-gamm(2,j))/(h)+beta*(1+D(2,j))*th(2,j)*(V0(2,j)-Iv/Ifi); %progresiva
b(N-1)=(psim(N-1,j)-psim(N-2,j))/(h)+(gamm(N-1,j)-gamm(N-2,j))/(h)+beta*(1+D(N-1,j))*th(N-1,j)*(V0(N-1,j)-Iv/Ifi); %regresiva

int=2*sum(th(:,j).*(1+D(:,j)))-(th(2,j)*(1+D(2,j))-th(N-1,j)*(1+D(N-1,j)));
f=th(:,j).*(1+D(:,j))*beta/int;
Bh=zeros(N,N);
for i=2:(N-1)
for k=2:(N-1)
Bh(i,k)=2*f(i).*th(k,j)*(1+D(k,j));
end
end

Ch=zeros(N,N);
for i=2:(N-2)
Ch(i,i)=-((th(i,j)/((1+D(i,j))*(h^2))+th(i+1,j)/((1+D(i+1,j))*(h^2))+beta*(1+D(i,j))*th(i,j)+alp*(1+D(i,j))*th(i,j)*(rho+(1-rho)*th(i,j))/(rho*(1-th(i,j)))));
end
Ch(N-1,N-1)=-((th(N-1,j)/((1+D(N-1,j))*(h^2))+th(N-2,j)/((1+D(N-2,j))*(h^2))+beta*(1+D(N-2,j))*th(N-1,j)+alp*(1+D(N-1,j))*th(N-1,j)*(rho+(1-rho)*th(N-1,j))/(rho*(1-th(N-1,j)))));
for i=2:(N-2)
Ch(i,i+1)=th(i+1,j)/((1+D(i+1,j))*h^2);
end
Ch(N-1,N)=th(N-1,j)/((1+D(N-1,j))*h^2);
for i=2:(N-2)
Ch(i,i-1)=th(i,j)/((1+D(i,j))*h^2); %tridiagonal dominante, domina sobre Bh
end
Ch(N-1,N-2)=th(N-2,j)/((1+D(N-2,j))*h^2);

Ah=Bh+Ch;
Ah(1,1)=1;
Ah(N,N)=1;
u(:,j)=Ah\b'; %resuelto a tiempo j

Iu=beta*h*(sum(th(:,j).*u(:,j).*(1+D(:,j)))-u(2,j)*(1+D(2,j))*th(2,j)/2-u(N-1,j)*(1+D(N-1,j))*th(N-1,j)/2);
C(j)=-(Iu+Iv)/Ifi; %NaN
V(:,j)=C(j)+V0(:,j);

%upwind
for i=2:(N-1)
th(i,j+1)=th(i,j)-tau*( (th(i+1,j)*u(i+1,j)-th(i,j)*u(i,j))/h/(1+D(i,j)) + rho*(th(i,j)-the) +th(i,j)*(V(i,j)-V(i-1,j))/h/(1+D(i,j)) );
%th(i,2)=th(i,1)-tau*( (th(i+1,1)*u(i+1,1)-th(i,1)*u(i,1)) /h/(1+D(i,1)) + rho*(th(i,1)-the) ); %u tiene signo
dth(i,j+1)=(th(i,j+1)-th(i,j))/tau; %derivada
end

for i=2:N
% div=(1-(rho-1)*d(2,2)*dth(i,2)/(rho+(1-rho)*th(i,2)))/h;
div=(1-(rho-1)*d(j+1,j+1)*dth(i,j+1)/(rho+(1-rho)*th(i,j+1)))/h;
suma=sum((V0(i,1:j)-V0(i-1,1:j)).*d(j+1,1:j))./h;
VT(i,j+1)=(VT(i-1,j+1)/h+(rho-1)*dth(i,j+1)*(1+suma)-(rho-1)*d(j+1,j+1)*dth(i,j+1)*VT(i-1,j+1)/h/(rho+(1-rho)*th(i-1,j+1)))/div;
end

V0(:,j+1)=VT(:,j+1)./(rho+(1-rho).*th(:,j+1));
for i=2:N %deformacion

```

```

    D(i,j+1)=sum((V0(i,1:j+1)-V0(i-1,1:j+1)).*d(j+1,1:j+1))./h;
    gamm(i,j+1)=-th(i,j+1)/(1+D(i,j+1))*(V0(i,j+1)-V0(i-1,j+1))/h;
end
D(1,j+1)=sum((V0(2,1:j+1)-V0(1,1:j+1)).*d(j+1,1:j+1))./h; %D(1,j)
gamm(1,j+1)=-th(1,j+1)/(1+D(1,j+1))*(V0(2,j+1)-V0(1,j+1))/h;
end
j=Nt+1; %ultima iteracion
psim(:,j)=ps(th(:,j));
Iv=beta*h*(sum(th(:,j).*V0(:,j)).*(1+D(:,j)))-V0(2,j)*(1+D(2,j))*th(2,j)/2-V0(N-1,j)*(1+D(N-1,j))*th(N-1,j)/2;
Ifi=beta*h*(sum(th(:,j)).*(1+D(:,j)))-(1+D(2,j))*th(2,j)/2-(1+D(N-1,j))*th(N-1,j)/2);
b=zeros(1,N);
for i=2:(N-2) %VECTOR DE TERMINOS INDEPENDIENTES
b(i)=(psim(i+1,j)-psim(i-1,j))/(2*h)+(gamm(i+1,j)-gamm(i-1,j))/(2*h)+beta*(1+D(i,j))*th(i,j)*(V0(i,j)-Iv/Ifi); %centradas
end
b(2)=(psim(3,j)-psim(2,j))/(h)+(gamm(3,j)-gamm(2,j))/(h)+beta*(1+D(2,j))*th(2,j)*(V0(2,j)-Iv/Ifi); %progresiva
b(N-1)=(psim(N-1,j)-psim(N-2,j))/(h)+(gamm(N-1,j)-gamm(N-2,j))/(h)+beta*(1+D(N-1,j))*th(N-1,j)*(V0(N-1,j)-Iv/Ifi); %regresiva
int=2*sum(th(:,j)).*(1+D(:,j))-(th(2,j)*(1+D(2,j))-th(N-1,j)*(1+D(N-1,j)));
f=th(:,j)).*(1+D(:,j))*beta/int;
Bh=zeros(N,N);
for i=2:(N-1)
    for k=2:(N-1)
        Bh(i,k)=2*f(i).*th(k,j)*(1+D(k,j));
    end
end
Ch=zeros(N,N);
for i=2:(N-1)
    Ch(i,i)=-((th(i,j)/((1+D(i,j))*(h^2))+th(i+1,j)/((1+D(i+1,j))*(h^2))+beta*(1+D(i,j))*th(i,j)+alp*(1+D(i,j))*th(i,j)*(rho+(1-rho)*th(i,j))/(rho*(1-th(i,j)))));
end
Ch(N-1,N-1)=th(N-1,j)/((1+D(N-1,j))*(h^2))+th(N-2,j)/((1+D(N-2,j))*(h^2))+beta*(1+D(N-2,j))*th(N-1,j)+alp*(1+D(N-1,j))*th(N-1,j)*(rho+(1-rho)*th(N-1,j))/(rho*(1-th(N-1,j)));
for i=2:(N-2)
    Ch(i,i+1)=th(i+1,j)/((1+D(i+1,j))*h^2);
end
Ch(N-1,N)=th(N-2,j)/((1+D(N-2,j))*h^2);
for i=2:(N-2)
    Ch(i,i-1)=th(i,j)/((1+D(i,j))*h^2); %tridiagonal dominante, domina sobre Bh
end
Ch(N-1,N-2)=th(N-2,j)/((1+D(N-2,j))*h^2);
Ah=Bh+Ch;
Ah(1,1)=1;
Ah(N,N)=1;
u(:,j)=Ah\b'; %resuelto a tiempo j
Iu=beta*h*(sum(th(:,j).*u(:,j)).*(1+D(:,j)))-u(2,j)*(1+D(2,j))*th(2,j)/2-u(N-1,j)*(1+D(N-1,j))*th(N-1,j)/2);
C(j)=-(Iu+Iv)/Ifi;
V(:,j)=C(j)+V0(:,j);
a=zeros(1,Nt+1);
for j=1:(Nt+1)
a(j)=sum(C(1:j)).*d(j,1:j)); %a(t), avance del extremo trasero de la c lula
end
B=V(end,:);
b=zeros(1,Nt+1);
for j=1:(Nt+1)
b(j)=sum(B(1:j)).*d(j,1:j)); %b(t), avance del extremo delantero de la c lula
end
X=zeros(N,Nt+1);
for i=1:N
    E=V(i,:); %rastrear posicion del nodo i

```

```

for j=1:(Nt+1)
    X(i,j)=sum(E(1:j).*d(j,1:j));
end
end

Xn=X;
for i=1:N
    Xn(i,:)=X(i,:)+x(i); %sumar posicion inicial x \in [0,1], trayectoria de cada
    punto
end

L=(b-a)+1; %L(t)=b(t)-a(t)+L(0), L(0)=1, longitud de la tira celular
%plot(t,L)
t=linspace(0,T,Nt+1);
figure(1)
plot(t,C)
xlabel('t')
ylabel('V(a)')
hold on
xt=[450,900,2250, 5625, Nt]; %t=4,8,20,50,80
plot(t(xt),C(xt),'o')
hold off

%velocidad de la otra fase
v=(VT-th.*u)./(1-th);

t=linspace(0,T,Nt+1);
figure(2)
plot(t,L)
xlabel('t')
ylabel('L(t)')
hold on
xt=[450,900,2250, 5625, Nt]; %t=4,8,20,50,80
plot(t(xt),L(xt),'o')
hold off

```

Bibliografía

- [1] W. Alt, M. Bock, C. Mo, et al. Coupling of cytoplasm and adhesion dynamics determines cell polarization and locomotion. In *Cell Mechanics*, pages 107–150. Chapman and Hall/CRC, 2010.
- [2] W. Alt and M. Dembo. Cytoplasm dynamics and cell motion: two-phase flow models. *Mathematical biosciences*, 156(1-2):207–228, 1999.
- [3] H. Brézis. *Analyse Fonctionnelle: Théorie et Applications*. Masson, Paris, 1987.
- [4] A. Carpio and G. Duro. Well posedness of fluid-solid mixture models for biofilm spread. *Applied Mathematical Modelling*, 124:64–85, 2023.
- [5] A. Carpio and G. Duro. Analysis of a two phase flow model of biofilm spread. *Nonlinear Analysis*, 224:113538, 2024.
- [6] N. Cogan and R. D. Guy. Multiphase flow models of biogels from crawling cells to bacterial biofilms. *HFSP journal*, 4(1):11–25, 2010.
- [7] M. Dembo and F. Harlow. Cell motion, contractile networks, and the physics of interpenetrating reactive flow. *Biophysical journal*, 50(1):109–121, 1986.
- [8] D. A. Drew. Mathematical modeling of two-phase flow. *Annual review of fluid mechanics*, 15(1):261–291, 1983.
- [9] R. González-Albaladejo, F. Ziebert, and A. Carpio. Two-fluid variable length model for cell crawling. In C. Parés et al., editors, *Hyperbolic Problems: Theory, Numerics, Applications. Volume II*, volume 35 of *SEMA SIMAI Springer Series*, pages 383–393. Springer Nature Switzerland AG, 2024.
- [10] W. R. Holmes and L. Edelstein-Keshet. A comparison of computational models for eukaryotic cell shape and motility. *PLoS computational biology*, 8(12):e1002793, 2012.
- [11] E. Isaacson and H. Keller. *Analysis of Numerical Methods*. Dover Books on Mathematics. Dover Publications, Mineola, New York, 1994.
- [12] L. Kimpton, J. Whiteley, S. Waters, J. King, and J. Oliver. Multiple travelling-wave solutions in a minimal model for cell motility. *Mathematical Medicine and Biology: a Journal of the IMA*, 30(3):241–272, 2013.
- [13] L. Kimpton, J. Whiteley, S. Waters, and J. Oliver. On a poroviscoelastic model for cell crawling. *Journal of mathematical biology*, 70:133–171, 2015.
- [14] L. S. Kimpton. *On two-phase flow models for cell motility*. PhD thesis, University of Oxford, 2013.

- [15] E. Kuusela and W. Alt. Continuum model of cell adhesion and migration. *Journal of mathematical biology*, 58:135–161, 2009.
- [16] R. J. LeVeque. *Finite Difference Methods for Ordinary and Partial Differential Equations: Steady State and Time Dependent Problems*. Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), Philadelphia, 2007.
- [17] R. J. LeVeque. *Numerical Methods for Conservation Laws*. Lectures in Mathematics, ETH Zürich. Birkhauser, 2008.
- [18] A. Mogilner and A. Manhart. Intracellular fluid mechanics: Coupling cytoplasmic flow with active cytoskeletal gel. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 50:347–370, 2018.
- [19] J. Oliver, J. King, K. McKinlay, P. Brown, D. Grant, C. Scotchford, and J. Wood. Thin-film theories for two-phase reactive flow models of active cell motion. *Mathematical Medicine and Biology: a Journal of the IMA*, 22(1):53–98, 2005.
- [20] P. A. Raviart and J. M. Thomas. *Introduction à l'Analyse Numérique des Équations aux Dérivées Partielles*. Masson, Paris, 1983.
- [21] T. M. Svitkina, A. B. Verkhovsky, K. M. McQuade, and G. G. Borisy. Analysis of the actin–myosin ii system in fish epidermal keratocytes: mechanism of cell body translocation. *The Journal of cell biology*, 139(2):397–415, 1997.
- [22] G. B. Wright, R. D. Guy, and A. L. Fogelson. An efficient and robust method for simulating two-phase gel dynamics. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 30(5):2535–2565, 2008.