



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA

Instituto de Ciencias de la Universidad Autónoma de Puebla

Modelación matemática y simulación computacional
del proceso de regeneración cutánea: heridas de
segunda intención en biomodelos Wistar.

Tesis presentada al

Posgrado de Tecnologías en Materiales Avanzados

Como requisito para obtener el título de

Maestro en Tecnologías en Materiales Avanzados

presenta

Lic. Harold Osmart Ochoa Gutiérrez

asesorada por

Directora de tesis: Dra. Areli Montes Pérez

Asesor externo: Dr. Marco Antonio Morales Sánchez

Agosto 2020

Índice general

1. Regeneración cutánea y antecedentes	1
1.1. Introducción	1
1.2. Piel	2
1.2.1. Motilidad celular	4
1.3. Patologías	5
1.3.1. Heridas	5
1.4. Cicatrización	5
1.4.1. Tipos de cicatrices	7
1.5. Tratamientos	8
1.6. Marco experimental	9
1.7. Modelos de formación de patrones	9
1.7.1. Mecano-químicos	10
1.7.2. Movimiento celular	13
1.7.3. Reacción-difusión-advección	13
1.7.4. Nueva forma de simular advección	15
1.8. Modelación de regeneración cutánea	15
1.8.1. Modelo monocapa epitelial de reacción-difusión	15
2. Modelación, análisis y métodos numéricos	19
2.1. Modelo bicapa epitelial de reacción-difusión-advección	19
2.2. Metodología teórica del estudio del modelo matemático	21
2.3. Análisis de estabilidad lineal	22
2.4. Diferencia finita	45
2.4.1. Interpolación polinómica	46
2.4.2. Reglas de derivación numérica.	47
2.4.3. Gradiente y Laplaciano	49
2.5. Discretización del modelo bicapa epitelial	50
2.6. Herida	50
2.6.1. Cálculo de área por cicatrizar	52
3. Solución numérica y aplicaciones biológicas.	53
3.1. Formación de patrones de las soluciones numéricas	53
3.1.1. Caso: $r_{3\psi} \neq r_{3\varphi}$	53
3.1.2. Caso: $r_{3\psi} = r_{3\varphi}$	59
3.2. Aplicación biológica	63

3.2.1. Ajuste de datos experimentales	63
3.2.2. Análisis de la simulación	67
3.2.3. Otras aplicaciones	94
4. Conclusiones	105
A. Cálculos explícitos	107
A.1. Puntos fijos	107
B. Formación de patrones	111
B.1. Formación de patrones para el caso $r_{3\psi} \neq r_{3\varphi}$	111
B.2. Formación de patrones para el caso $r_{3\psi} = r_{3\varphi}$	126
Bibliografía	138

La palabra progreso no tiene ningún sentido mientras haya niños infelices.

Albert Einstein

Lo que me ha ayudado en esta vida a mantener esa independencia es muchísimo amor y curiosidad intelectual. No admito estancamientos porque a mí lo que me gusta es conocer y eso nunca tiene fin.

Antonio Escotado

Un ordenador es para mí la herramienta más sorprendente que hayamos ideado. Es el equivalente a una bicicleta para nuestras mentes.

Steven Jobs

Agradecimientos

Gracias a mis padres por sus enseñanzas, compañía y paciencia, pero en especial gracias mamá por ser la mejor madre que me haya podido dar Dios.

Gracias a todos mis amigos que me dieron aliento y creyeron en mí, en especial cuando más lo necesité.

Gracias a todos los que me dieron su apoyo de la forma en que cada uno pudiera y le naciera, ya sea con unas palabras, un abrazo, un oído o incluso ayuda económica.

Gracias a mis asesores Marco y Areli por sus recomendaciones y consejos para llegar lo más lejos posible en esta investigación, pero en especial gracias al Dr. Marco, por su optimismo y sugerencias que ayudaron en gran medida a cosechar todos los resultados obtenidos.

Gracias a mis profesores por sus lecciones y por transmitirme su curiosidad de sus respectivas áreas.

Resumen

La elevada complejidad de la dinámica de formación de la piel ha generado una intensa investigación en modelación por décadas, con logros significativos en la generación de patrones [1–3] y en su regeneración [4–6]. En esta tesis se propone un modelo de reacción-difusión-advección que reproduce la morfogénesis tanto de la cicatrización de piel sana como de algunas de sus afecciones, en particular de queloides, cicatrices contráctiles, además de reproducir el vitiligo y líneas de Blaschko. Los resultados de cicatrización reproducen fielmente los datos experimentales del área de la herida de la epidermis de un experimento *in vivo* de ratas Wistar tanto de la rata control, como de una rata representativa del experimento a la que se le hizo tres heridas y a cada una se le aplicó alguno de los tres tratamientos siguientes: 1) membrana PLA/PVA, 2) extracto de quercus ilex y 3) membrana PLA/PVA con extracto de quercus ilex. Se hace un ajuste de una curva a los datos experimentales del área de cicatrización para cada uno de los tratamientos, los cuales obtienen errores entre el 3% y el 9.3%. En base a estas curvas, se compara la simulación y se obtienen errores entre el 1.8% y el 6.9% y se encuentra que en general los parámetros de control son funciones del tiempo, cuyas formas van cambiando según sea el tratamiento aplicado en la rata.

Palabras clave: *Regeneración cutánea, Formación de patrones, Sistemas mecano-químicos, Ecuaciones de Swift-Hohenberg, Métodos numéricos.*

Capítulo 1

Regeneración cutánea y antecedentes

1.1. Introducción

En la actualidad el número de enfermedades que afectan la piel es considerable, generando un cuantioso número de pacientes cada año, de los cuales algunos de ellos llegan a tener consecuencias irreversibles o incluso fatales, como es el caso del melanoma, por lo que entender la dinámica de la piel, así como sus diferentes propiedades, ayudarán a mantener su homeostasis. La experimentación *in silico* es una forma económica y segura de estudiar los sistemas biológicos y en particular la piel. Ha generado una intensa investigación en modelación durante décadas, con logros significativos en la generación de patrones cutáneos [1–3] y en su regeneración [4–8], sin embargo, la mayoría tiene alguna de las siguientes problemáticas: 1) dificultad para su simulación numérica, 2) problemas para una interpretación biológica directa y 3) limitación al estudio de un aspecto.

En este trabajo se propone un modelo bicapa que reproduce la dermis y epidermis de la piel, además de que puede ajustar con buena precisión los datos experimentales vía los parámetros de control que para nuestro caso se convierten en funciones dependientes del tiempo que fungen de activador/inhibidor.

Justificación

En la literatura hay modelos simples que reproducen los diferentes patrones de pigmentación en la piel usando modelos mecano-químicos [9] propuestos originalmente por Alan Turing en los años 50's [1]. Estos modelos de patrones modelan la piel como un fluido muy viscoso en la que se tienen ciertos agentes llamados morfógenos que determinan la forma en que se distribuyen los diferentes componentes del sistema. Siguiendo esta idea, se han generado nuevos modelos que explican patrones más complejos [2, 3], pero también se han creado modelos que abordan otros aspectos de la cicatrización como el papel que desempeñan los biomateriales, [10, 11] o incluso diferentes tipos de cicatrización, tales como los queloides [12, 13].

En un estudio reciente se modeló la epidermis mediante un modelo mecano-químico de fácil interpretación biológica y lo suficientemente simple para no tener dificultades en su simulación numérica, además de lograr reproducir la cicatrización [10]. En este trabajo se citan datos experimentales *in vivo* de una investigación hecha en ratas Wistar a las que se les realizaron

heridas de segunda intención y posteriormente fueron tratadas con biomembranas y extracto de *quercus ilex*, obteniéndose una velocidad de cicatrización mayor [14], pero no se tiene una explicación del(de los) mecanismo(s) subyacente(s). Por otro lado, no se sabe que papel desempeña la quimiotaxis y la tasa de proliferación celular en presencia de *quercus ilex* [26] ni de biomateriales [14,22]. En esta tesis se busca extender el modelo ya mencionado, de manera que incluya tanto la dermis como la epidermis, reproduzca fielmente los datos recabados de dichos datos experimentales con los diferentes tratamientos y dar una explicación del(de los) mecanismo(s) subyacente(s).

Hipótesis

Con base a evidencia experimental [14], se piensa que el proceso de regeneración cutánea está comprendida por dos procesos mecano-químicos acoplados, uno para la capa dérmica y otro para la capa epidérmica, cuyos morfógenos son los factores de crecimiento y vasodilatadores.

Objetivo general

Modelar la cicatrización y morfogénesis de la piel, describiendo la dinámica de la dermis y epidermis, y que tenga la virtud de ser de fácil tratamiento numérico, así como una clara interpretación biológica de cada uno de sus componentes algebraicos y paramétricos. Este modelo deberá reproducir fielmente los datos experimentales de la epidermis de un experimento *in vivo* de ratas Wistar de manera que verifique que el tipo de comportamiento de la parte química (en particular la quimiotaxis) es decisivo para reproducir los diferentes comportamientos de la cicatrización.

Objetivos específicos

1. Estudiar los procesos celulares de la cicatrización en heridas;
2. Modelar matemáticamente el proceso de cicatrización;
3. Modelar la migración y proliferación celular de los fibroblastos en las heridas;
4. Modelar los factores de crecimiento involucrados en la migración y proliferación celular de los fibroblastos;
5. Estudiar la estabilidad del modelo matemático propuesto;
6. Comparar la solución numérica con los datos experimentales existentes;
7. Recrear con simulación los diferentes tipos de cicatrices.

1.2. Piel

En condiciones normales, la piel es el órgano más grande del cuerpo con un área de 1.5 a 2 m², un peso de 4 a 5 kg y un grosor variable de 0.5 a 4 mm. Sus funciones son la protección frente a agresiones externas, la termorregulación, producción de vitamina D, regulación de

absorción de sustancias químicas, sensibilizador, etc. [16]. Se divide en tres capas principales: epidermis, dermis e hipodermis, a su vez la epidermis, se subdivide en córneo, lúcido, granuloso, espinoso y basal (ver Figura 1.1) [17]. El estrato lúcido está presente solamente en las partes más gruesas de la piel.

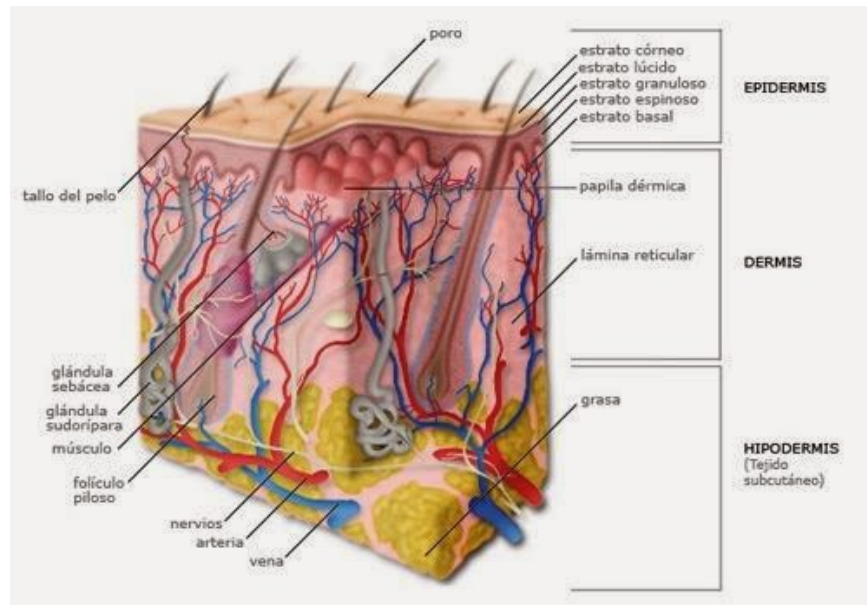


Figura 1.1: estructura de la piel

La epidermis es la capa más superficial de la piel, tiene un grosor de 0.1 a 1.5 mm, carece de vascularización (irrigación sanguínea) y se compone mayormente de queratinocitos (95%), células cuya función principal es la de proteger al resto del cuerpo de agresiones externas, pues su componente principal es la queratina, que es una proteína muy dura. Los queratinocitos comienzan su vida en el estrato basal estando unidas entre sí por desmosomas (estructuras que unen a células adyacentes por medio de filamentos). Durante su proceso de vida, van subiendo a los estratos superiores, aumentando su nivel de queratina y perdiendo su núcleo y otros organelos hasta llegar al estrato córneo en donde ya no se cuenta con desmosomas y se desprenden con facilidad. En ese punto, los queratinocitos se pueden pensar como capas de escamas superpuestas.

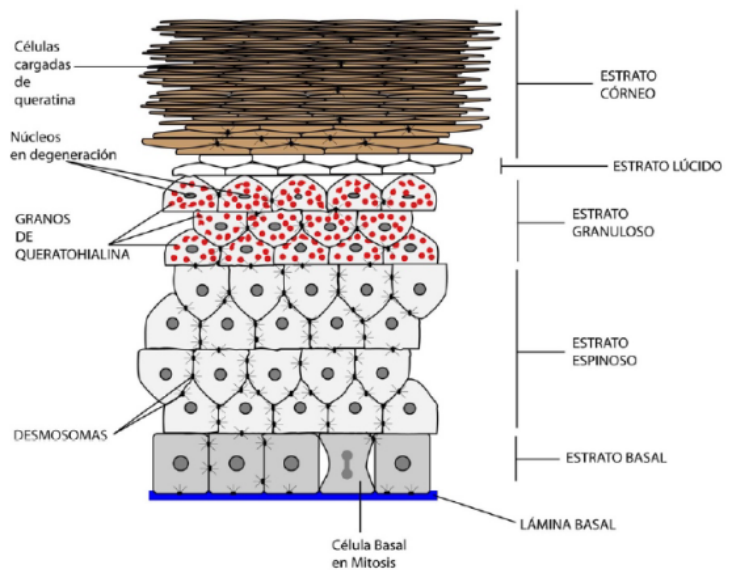


Figura 1.2: estructura de la epidermis

La segunda célula más abundante de la epidermis son los melanocitos, los cuales tienen

como función principal producir melanina que protege a la piel de los rayos UV, así como coloración a la misma. [18] (ver Figura 1.2).

La dermis es la capa más gruesa de la piel, situada debajo de la epidermis y está dividida en dos capas que son dermis papilar o superficial y dermis reticular o profunda. La diferencia entre una y otra está en el grosor de las fibras de colágeno y elastina de las que está formada su matriz extracelular. En la región papilar las fibras son delgadas mientras que en la región reticular las fibras son gruesas. La dermis está compuesta por tejido conjuntivo laxo, vasos sanguíneos, nervios y anexos de la piel (pelo, uñas, glándulas sebáceas y sudoríparas)(ver Figura 1.1). Su composición puede clasificarse en celular y fibrilar, siendo las segundas fibras de diferentes materiales que tienen la función de dar soporte, dureza y elasticidad a la piel. Las células principales son:

- Fibroblastos: células principales de la dermis cuya función es producir y mantener las fibras dérmicas;
- Macrófagos: células inmunitarias que participan en la detección, fagocitosis y destrucción de agentes extraños;
- Plasmocitos: células inmunitarias que derivan de los linfocitos B y cuya función principal es la de segregar grandes cantidades de anticuerpos.

Las fibrillas principales son:

- Colágeno: fibras entrelazadas compuestas de colágeno tipo I y III cuya función principal es dar resistencia y rigidez, y por tanto estructura a la piel;
- Elastina: fibras compuestas de elastina cuya función es, como su nombre indica, dar elasticidad.

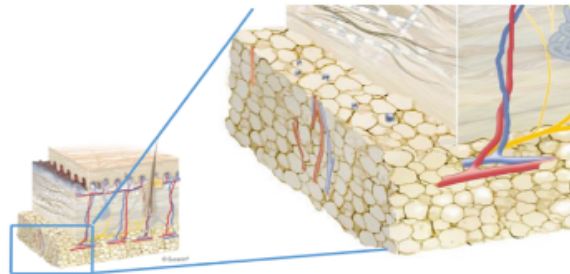


Figura 1.3: hipodermis

La hipodermis es la capa más profunda de la piel, estando formada mayormente por adipocitos, células encargadas de almacenar lípidos cuya función es la de reserva energética (ver Figura 1.3).

1.2.1. Motilidad celular

Es la habilidad que las células tienen para poder moverse de manera independiente y espontánea, siendo de vital importancia para la formación de tejidos y cuya causa es el gradiente de alguna sustancia o propiedad externa a la célula. Existen tres tipos principales de motilidad celular diferenciados por el gradiente que los produce:

- Quimiotaxis: gradiente químico;
- Haptotaxis/mecanotaxis: gradiente rígido;

- Durotaxis: gradiente de adhesión celular.

El gradiente químico depende de la dispersión de la concentración de algún agente químico. El gradiente rígido depende de la dispersión de la densidad de dureza sobre alguna superficie. Finalmente, el gradiente de adhesión celular depende de la densidad superficial o celular específica a la que la célula en cuestión tiene afinidad, independientemente de la dureza de la superficie, como podría ser la matriz extracelular. Las células de mayor relevancia en esta tesis son los queratinocitos y fibroblastos, los primeros se mueven por quimiotaxis y los segundos por haptotaxis, las cuales se toman en cuenta para la posterior modelación.

1.3. Patologías

La piel es un órgano que muestra síntomas de prácticamente cualquier enfermedad, por lo que mantener su salud no es tarea fácil. Las lesiones elementales de la piel pueden aparecer aisladas o combinadas y se dividen en primarias y secundarias. Las primarias son manchas, ronchas, pápulas, nódulos, tumores, vesículas, ampollas y pústulas. Las secundarias escamas, cicatrices, excoriaciones, fisuras, úlceras, costras y escaras. En general, la piel está expuesta a sufrir lesiones externas como contusiones, quemaduras y heridas, así como lesiones internas debido a enfermedades que afectan de manera secundaria a la piel. Además de las enfermedades cutáneas, tales como acné, psoriasis, alopecia, urticaria, dermatitis atópica, melanoma, etc. [17].

1.3.1. Heridas

Se dice que se tiene una herida cuando se pierde la continuidad de alguna estructura anatómica por razones físicas, químicas o biológicas. Hay varias formas de clasificar a las heridas, según sea el interés. Algunas de estas clasificaciones son por tiempo de cicatrización y grado de contaminación. Las primeras se dividen en agudas y crónicas, las agudas cicatrizan en tiempo y forma predecible, mientras que las crónicas no tienen un tiempo determinado para su cicatrización por causa principalmente de agentes externos y bacterias, pero también es posible por alguna enfermedad como lo es la diabetes. La segunda clasificación se divide en:

- Heridas limpias: cortes realizados en medios controlados y con preparación previa para minimizar el riesgo de infección lo más posible;
- Heridas limpias contaminadas: heridas limpias que entran en contacto con algún órgano o cavidad de cuerpo colonizado por bacterias;
- Heridas sucias: cortes producidos por algún traumatismo.

1.4. Cicatrización

La cicatrización de la piel, es un proceso natural que en condiciones saludables tiene una duración variable dependiendo del tamaño de la herida y la profundidad de la misma. Puede regenerarse de 5 días hasta 30 días en humanos, sin embargo, no todas las heridas siguen este proceso, a estas heridas se les llama heridas crónicas, lo que ralentiza la curación o

incluso la detiene, lo que conlleva a infecciones o, peor aún, a la gangrenación y posterior amputación, tal como sucede con los diabéticos [19]. La cicatrización sana se divide en cuatro etapas: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación (ver Figura 1.4). En la etapa de hemostasia se detiene el sangrado y comienza la migración de leucocitos (células del sistema inmune) y fibroblastos (células encargadas de producir colágeno, el principal componente de la dermis) a la herida. En la etapa de inflamación ocurre la fagocitosis, es decir, se limpia la herida de agentes patógenos y materiales externos. En la etapa de proliferación los fibroblastos y miofibroblastos (una célula con propiedades de fibroblasto y célula muscular) crean la mayor parte de la dermis y epidermis. Al final de esta etapa han transcurrido un promedio de 28 días y se suele decir que la herida ha cicatrizado. Finalmente, en la etapa de remodelación, que dura de 12 meses a 18 meses el colágeno se alinea y compacta [19].

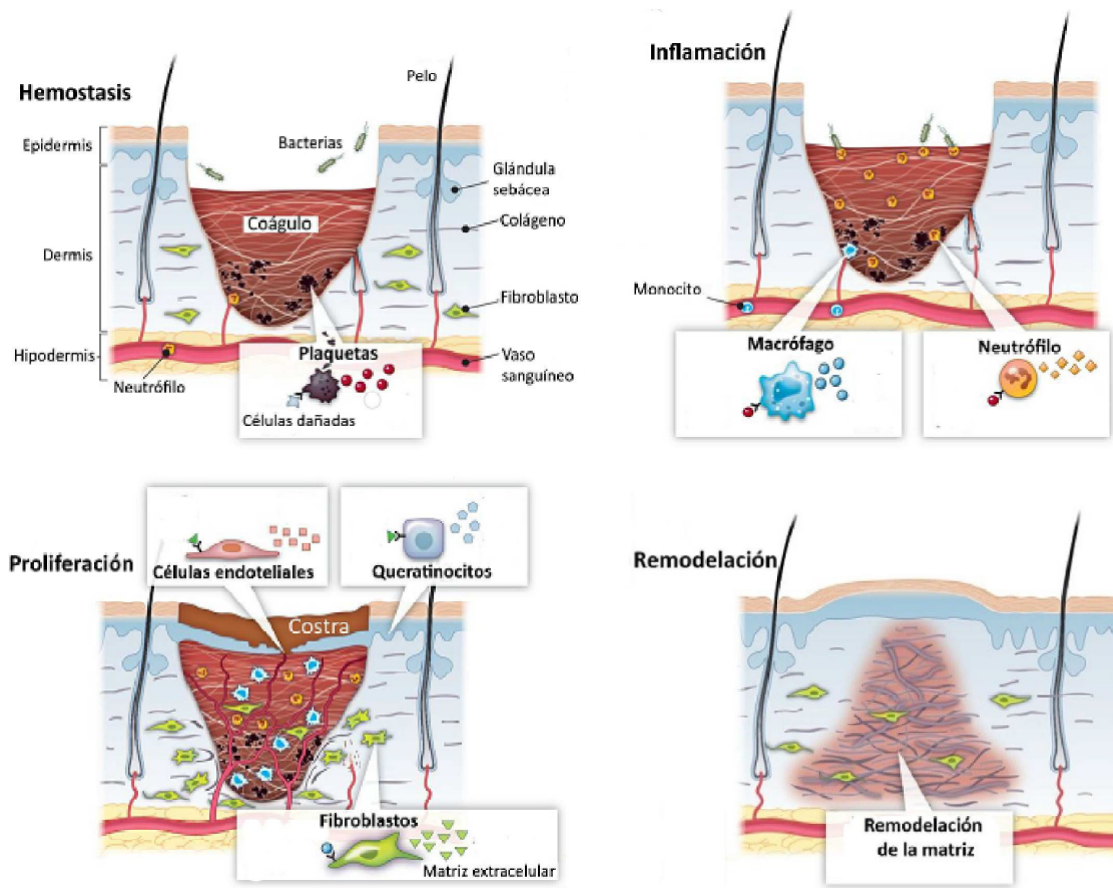


Figura 1.4: etapas de cicatrización

1.4.1. Tipos de cicatrices

Las heridas agudas pueden cicatrizar de tres maneras (ver Figura 1.5):

- Cicatrización primaria o por primera intención: en estas heridas no hay separación en los bordes y son muy limpias, pues usualmente son hechas por cirujías, que terminan dejando una cicatriz estética en un tiempo breve;
- Cicatriz secundaria o por segunda intención: son heridas en las que no hay contacto entre una y otra de las paredes de la herida y que suelen ser sucias. Si las heridas son sucias, presentan dificultades para cicatrizar, prolongando su tiempo de sanación y dejando una cicatriz poco estética, además el proceso de cicatrización comienza en las capas más profundas y por contracción. Si no es sucia, simplemente no hay complicaciones;
- Cicatriz terciaria o por tercera intención: es una cicatrización de primera intención diferida, pues se trata de una herida sucia donde los bordes de la herida están en contacto. Con cuidados adecuados esta cicatrización presenta un proceso similar a la cicatrización de primera intención y con resultados con la misma estética.

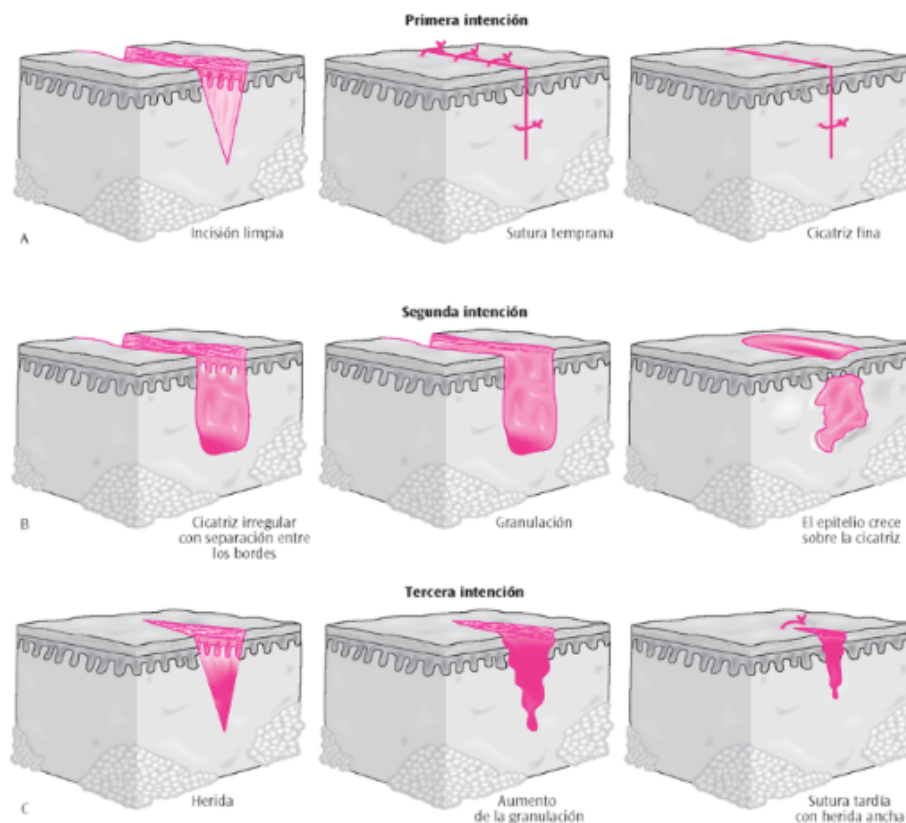


Figura 1.5: tipos de cicatrización A) primera intención, B) segunda intención, C) tercera intención.

Cicatriz queloide y contráctil

Hay heridas de segunda intención que producen protuberancias sobre la herida, llamadas hipertróficas, o se expanden más allá del área de la herida, llamadas queloides. Por otro lado, esas mismas heridas pueden producir concavidades sobre la herida, llamada atrófica, pero también puede expandirse más allá de su área, llamada cicatriz contráctil. Finalmente, se encuentran las estrias que son causadas por desgarro de la dermis debido a un estiramiento prolongado y brusco de la piel, las cuales son un tipo muy particular de herida, pues aunque hay pérdida de la continuidad en la piel, no pasa por el proceso usual de cicatrización (ver Figura 1.6).

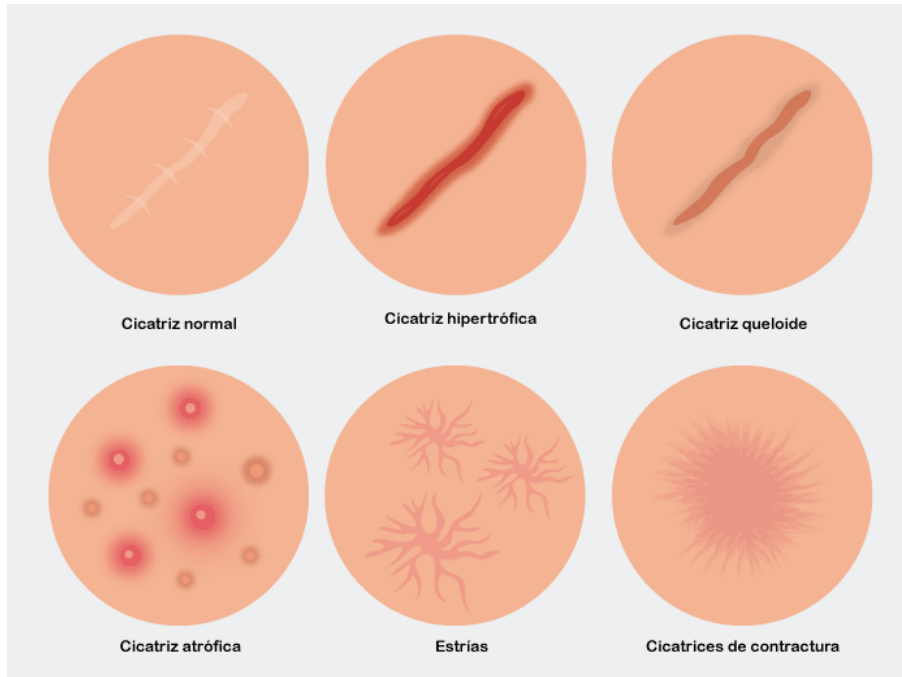


Figura 1.6: tipos de heridas no estéticas

En la actualidad no hay un entendimiento profundo de cuando y como se producen ese tipo de cicatrices poco estéticas, por lo que hay mucha investigación que hacerse en esa dirección.

1.5. Tratamientos

Existen terapias que aceleran la cicatrización en la piel, tales como las curas húmedas [20], el debridamiento [21], las biomembranas [14,22], el uso de modalidades físicas como el láser [23], el ultrasonido [24] y la electro-estimulación [25]. En cuanto a membranas a base de biomateriales, el electrohilado es una técnica en la que se utilizan fuerzas electrostáticas para producir fibras poliméricas, con un diámetro que va desde nanómetros (nm) hasta varios micrómetros (μm), además de tener mayor área superficial con respecto a su volumen, elevada porosidad, maleabilidad y al mismo tiempo nos permite controlar la composición de las mismas. Estas estructuras actúan como matrices extracelulares y andamios que permiten comunicar,

transportar y estimular el crecimiento celular en sitios específicos del organismo, permitiendo mayor interacción entre las células y, como consecuencia, el crecimiento de tejido nuevo. Nuestro interés se centra en nanofibras de ácido poliláctico (PLA) y ácido polivinil alcohol (PVA) (ver Figura 1.7) de gran porosidad obtenida por electrohilado. El PLA es un polímero derivado del ácido poliláctico el cual es un poliéster alifático termoplástico derivado del almidón del maíz, tapioca o cala de azúcar. Se ha utilizado en la biomedicina para generar andamios celulares, para la obtención de membranas poliméricas, entre otras cosas. El PVA, a su vez, es un polímero derivado del ácido polivinil alcohol, utilizado como barrera contra la humedad, fármacos y un empaque en alimentos. Este polímero es soluble en agua y etanol e insoluble en solventes orgánicos. Además, es un material biocompatible biodegradable y comestible como se ha demostrado en investigaciones pasadas.

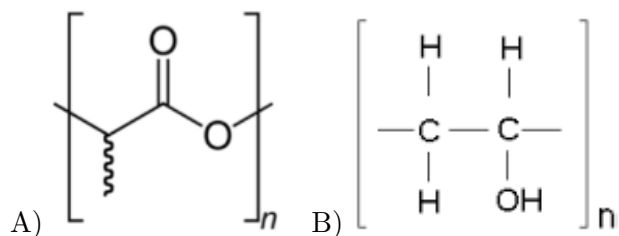


Figura 1.7: A) estructura química de PLA, B) estructura química de PVA.

1.6. Marco experimental

En un estudio reciente [14], se monitoreó el proceso de cicatrización en ratas Wistar tratadas con membrana PLA/PVA y *quercus ilex*, las cuales fueron comparadas entre sí y su grupo control. En la Figura 1.8 se muestran las gráficas de la evolución temporal del cierre de la herida de los diferentes tratamientos de una rata Wistar.

Este estudio junto con otros [26, 27] sirven de base para poder modelar la cicatrización y así tener una mejor comprensión de la dinámica subyacente. Por tal motivo, en la siguiente sección se expone los modelos más importantes que se pueden encontrar en la literatura, siendo clasificados por la forma de sus ecuaciones.

1.7. Modelos de formación de patrones

La genética puede tener un papel central en la formación de patrones en los diferentes tejidos [28], sin embargo, no da un mecanismo de cómo los procesos físicos y químicos dan lugar a los diferentes patrones espacio-temporales observados, por tal motivo, se ha buscado modelar dichos procesos en la formación de patrones, generándose un extenso compendio de modelos que buscan explicar sus diferentes propiedades y patrones. Estos modelos se clasifican en: 1) mecano-químicos, 2) movimiento celular y 3) reacción-difusión-advección¹, el tercer tipo

¹Advección: transporte de alguna magnitud escalar, tales como temperatura o densidad, por medio de una cantidad vectorial, como lo son la corriente del viento o el campo magnético.

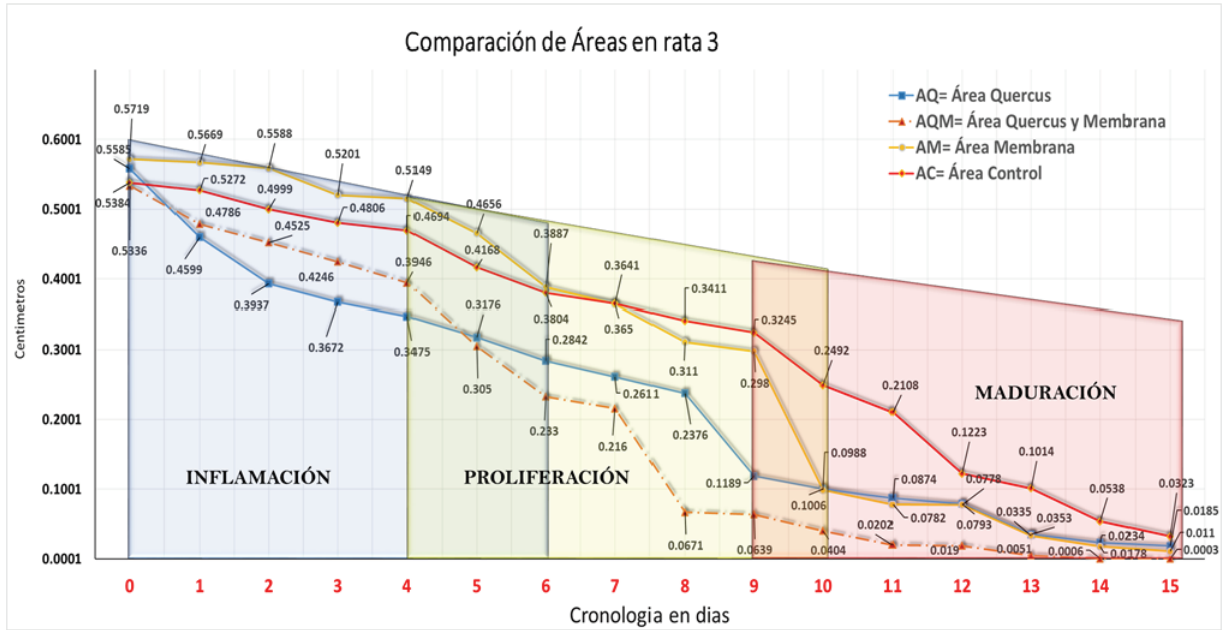


Figura 1.8: evolución temporal del tamaño de la herida de una rata, en la que se muestra el tratamiento de quercus (línea continua cian AQ), membrana con quercus (línea discontinua roja AQM) y membrana (línea continua amarilla AM), así como la evolución de su grupo control.

de modelo se refiere a modelos que consideran tanto las propiedades de los sistemas mecano-químicos como los de movimiento celular.

1.7.1. Mecano-químicos

Estos modelos, se caracterizan por describir la formación de patrones, considerando tanto fenomenos de dispersión como de cambio químico, a través de una combinación lineal de la ecuación de calor con ecuaciones de reacciones de químicas en un sistema de ecuaciones acopladas. En general, la forma más simple que pueden tomar este tipo de modelos es

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D_1 \nabla^2 u + f(u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= D_2 \nabla^2 v + g(u, v), \end{aligned} \quad (1.1)$$

siendo $u = u(x, t)$ y $v = v(x, t)$ concentraciones que suelen interpretarse como químicas, que están en la posición x y momento t , D_1 y D_2 son los coeficientes de difusión y f, g es la cinética química. Notar que la complejidad del sistema depende de la elección de las funciones f y g , siendo intratable la resolución del sistema cuando dichas funciones no son lineales. Por otro lado, se puede obtener información del sistema con un conjunto de restricciones que producen *difusión-driven*, que es el fenómeno de difusión conducida, es decir, difusión mediada

por las concentraciones químicas. Estas restricciones se obtienen de un análisis lineal, además, son independientes de la elección de las funciones f y g , como se ve en las ecuaciones (1.2)

$$\begin{aligned} f_u + g_v &< 0 \\ f_u g_v - f_v g_u &> 0 \\ D_1 g_v + D_2 f_u &> 2\sqrt{D_1 D_2 (f_u g_v - f_v g_u)}. \end{aligned} \quad (1.2)$$

El primer modelo de este tipo es el desarrollado por Alan Turing durante los años 50 [1]. Este modelo tiene dos concentraciones químicas como variables, en la que se incluye tanto la cinética química de la reacción, con una dependencia lineal, como la difusión de los químicos, la cual depende sólo del ángulo, tal como se muestra en las ecuaciones(1.3)

$$\begin{aligned} \frac{\partial X}{\partial t} &= \frac{\mu}{\rho^2} \frac{\partial^2 X}{\partial \theta^2} + a(X - h) + b(Y - k) \\ \frac{\partial Y}{\partial t} &= \frac{\nu}{\rho^2} \frac{\partial^2 X}{\partial \theta^2} + c(X - h) + d(Y - k). \end{aligned} \quad (1.3)$$

En dicho trabajo se muestra que estas ecuaciones son estacionarias cuando la difusión es cero, por lo que el sistema es inestable en presencia de difusión. Bajo las condiciones (1.2) pueden formarse patrones como el que se ve en la Figura 1.9

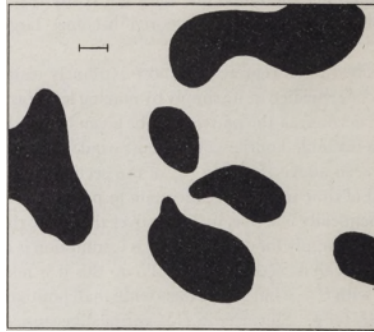


Figura 1.9: Patrón formado por las ecuaciones de Turing

La solución general del sistema (1.3) son funciones exponenciales, lo cual no es muy realista, además de que no se observa la difusión conducida. En los años 70 y 80 se propusieron modificaciones a las funciones f y g de manera que no sean lineales, creando modelos más realistas y complejos. Algunos ejemplos representativos son:

1. El modelo de Gierer-Meinhardt [29]:

$$\begin{aligned} f(u, v) &= \alpha - \beta u + \frac{\gamma u^2}{v} \\ g(u, v) &= \delta u^2 - \eta v, \end{aligned} \quad (1.4)$$

donde $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ y η son constantes positivas.

2. El modelo de Thomas [30]

$$\begin{aligned} f(u, v) &= \alpha(u_0 - u) - \frac{V_m uv}{K_m + u + u^2/K_s} \\ g(u, v) &= \beta(v_0 - v) - \frac{V_m uv}{K_m + u + u^2/K_s}, \end{aligned} \tag{1.5}$$

donde $u_0, v_0, \alpha, \beta, V_m, K_m$ y K_s son constantes positivas.

3. El modelo de Gray-Scott [31]

$$\begin{aligned} f(u, v) &= -uv^2 + F(1 - u) \\ g(u, v) &= uv^2 - (F + k)v, \end{aligned} \tag{1.6}$$

donde F y k son constantes positivas.

Estos modelos generan patrones interesantes, como se puede ver en algunas investigaciones, por ejemplo, en el estudio de Lee de 1994 [32], que produce los siguientes patrones que coinciden además con datos experimentales (ver Figura 1.10).

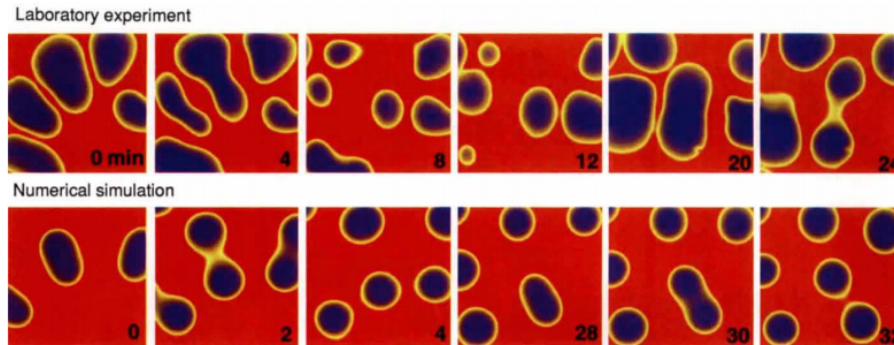


Figura 1.10: patrones obtenidos de la solución del modelo de Lee comparados con datos experimentales.

A pesar de ser modelos representativos, ninguno de estos generaron difusión conducida por problemas técnicos, pero en 1991, Lengyel y Epstein propusieron el siguiente modelo que si logró manifestar dicho fenómeno [33], cuya cinética está dada por las ecuaciones (1.7).

$$\begin{aligned} f(u, v) &= k_1 - u - \frac{4uv}{1 + u^2} \\ g(u, v) &= k_2 \left(u - \frac{uv}{1 + u^2} \right), \end{aligned} \tag{1.7}$$

donde u y v son concentraciones yoduro y clorito, respectivamente, y k_1 y k_2 son constantes positivas.

1.7.2. Movimiento celular

Este tipo de modelo considera fenomenos de advección, tales como la quimiotaxis y la haptotaxis, además de considerar la difusión y cambio celular². Se parte de un estado estable homogéneo en la densidad celular y se somete a difusión y advención. La forma general de estos modelos tiene la forma siguiente

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} &= D_n \nabla^2 n - \nabla \cdot (\chi(u)n \nabla u) + f(n, u) \\ \frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \nabla^2 u + g(u, v).\end{aligned}\tag{1.8}$$

donde $n = n(x, t)$ denota concentración celular y $u = u(x, t)$ concentración química, con una posición x en un momento t , D_n y D_u son los coeficientes de difusión, las funciones f y g consideran la proliferación y degradación de las células y χ incorpora el grado de sensibilidad de la advección. Un buen ejemplo de este tipo de modelo es proporcionado por Oster [34], que tiene la forma

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} &= D \nabla^2 n - \alpha \nabla \cdot (n \nabla \rho) - \nabla \cdot \left(n \frac{\partial u}{\partial t} \right) + rn(N - n) \\ \frac{\partial \rho}{\partial t} &= -\nabla \cdot \left(\rho \frac{\partial u}{\partial t} \right),\end{aligned}\tag{1.9}$$

donde n es la densidad celular y ρ la densidad de la MEC, D, α, r y N son constantes. En este caso la proliferación y degradación está determinada por la ecuación logística y la advección es debido a haptotaxis, representado por u .

Algunos años después Ngwa y Maini mostraron que el modelo produce patrones espaciotemporales [35], dichos modelos se muestran en la Figura 1.11

1.7.3. Reacción-difusión-advección

Combinando los modelos anteriores pueden describirse fenómenos más complejos, por ejemplo, una célula expuesta a dos tipos de quimiotaxis. La forma más simple que tienen este tipo de modelos es

²En analogía al cambio químico de los modelos de reacción-difusión.

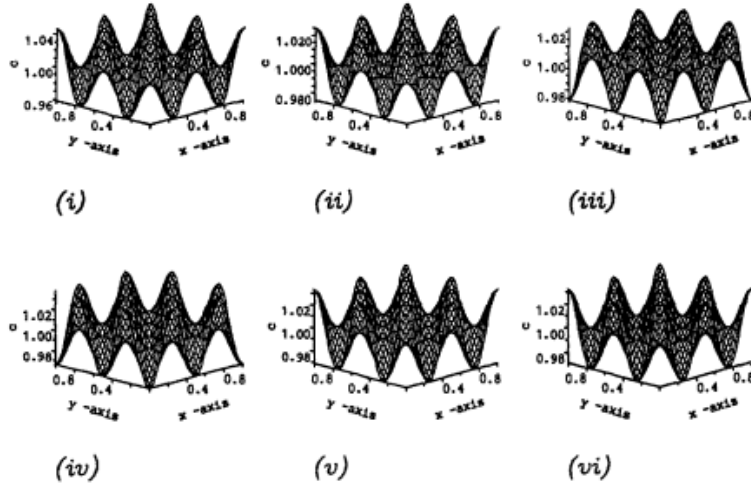


Figura 1.11: patrones obtenidos de la solución del modelo de Ngwa y Maini a diferentes tiempos.

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial u}{\partial t} &= D_1 \nabla^2 u + f(u, v) \\
 \frac{\partial v}{\partial t} &= D_2 \nabla^2 v + g(u, v) \\
 \frac{\partial n}{\partial t} &= D_n \nabla^2 n - \nabla \cdot (\chi_u(u, v) n \nabla u) - \nabla \cdot (\chi_v(u, v) n \nabla v)
 \end{aligned}
 \tag{1.10}$$

donde u y v son concentraciones químicas, n es la densidad celular, χ_u y χ_v son funciones quimiotácticas. Un buen ejemplo es el modelo de Höfer

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial n}{\partial t} &= \nabla \cdot (\mu \nabla n - \chi(v) n \nabla u) \\
 \frac{\partial u}{\partial t} &= \lambda [\varphi(n) f_1(u, v) - (\varphi(n) + \delta) f_2(u)] + \nabla^2 u \\
 \frac{\partial v}{\partial t} &= -g(u) v + \alpha(u) (1 - v)
 \end{aligned}
 \tag{1.11}$$

los cuales producen patrones muy interesantes que cambian en el tiempo, como se ve en la Figura 1.12.

Las aplicaciones que tienen estos tipos de modelos se exponen en libros clásicos de la literatura de esta área, como lo es [36]. Además de aplicaciones más particulares como la formación de un gran número de patrones presentes en las conchas de mar [37] y la formación de los patrones de las alas de las mariposas [38].

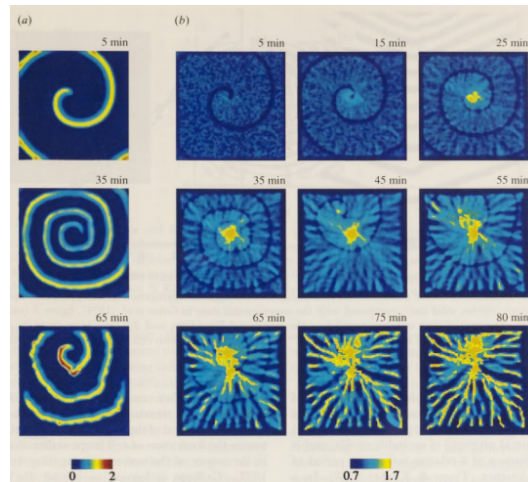


Figura 1.12: patrones obtenidos de la simulación del modelo de Höfer.

1.7.4. Nueva forma de simular advección

M. Mimura, T. Tsujikawa desarrollaron un modelo cuya quimiotaxis tiene una sola variable e incluyeron una tasa de proliferación igual a la ecuación logística [39], como se ve a continuación

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D\nabla^2 u - \alpha \nabla \cdot (u \nabla \rho) + f(u) \\ \frac{\partial \rho}{\partial t} &= \nabla^2 \rho - b\rho + cu. \end{aligned} \tag{1.12}$$

Bajo condiciones adecuadas, este modelo tiene la peculiaridad de formar patrones espaciales que cambian en el tiempo [40], hasta que llega a un estado estable, donde ya no sigue evolucionando. Este comportamiento es interesante porque las heridas cicatrizadas tienen la misma dinámica. El patrón que se genera tiende a ser muy simétrico, como se muestra en las Figuras 1.13 y 1.14, en las que se ve su evolución temporal tanto antes como después de haber alcanzado el estado de equilibrio.

1.8. Modelación de regeneración cutánea

1.8.1. Modelo monocapa epitelial de reacción-difusión

Existen una diversidad de modelos que explican el proceso de cicatrización, muchos de ellos son demasiado complejos [7, 8], sin embargo, recientemente se ha elaborado un modelo más simple que reproduce los mismos resultados [10]. Los primeros modelos toman en cuenta población de varios tipos de leucocitos, así como la presencia de distintos agentes nutricionales y de transporte. Mientras que el modelo más simple sólo toma en cuenta la población de

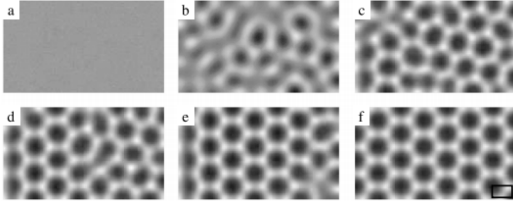


Figura 1.13: evolución temporal del modelo en la que se muestra la progresiva formación de un patrón en forma de panal de abeja.

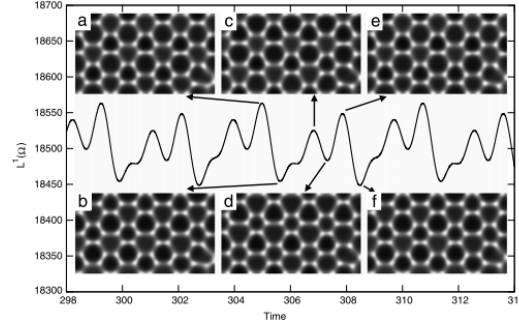


Figura 1.14: evolución temporal del modelo una vez alcanzado el estado de equilibrio.

fibroblastos y la dinámica química como un todo, es decir, es un modelo de reacción-difusión-advección.

En la tesis de maestría de Johana Díaz [10], se propone un modelo de regeneración cutánea considerando dos variables, una única capa celular ψ que interactúa con un morfógeno G . La capa celular modela a los queratinocitos pues es la capa más superficial de la piel, la cual está poblada mayormente por queratinocitos, mientras que el morfógeno modela a los factores de crecimiento (GF por sus siglas en inglés), ya que son los principales responsables de la proliferación celular.

En el modelo se considera la difusión tanto de los queratinocitos como de los GF, además de la proliferación celular, la quimiotaxis de queratinocitos en presencia de los GF y una fuente de GF que es 'frenada' conforme la capa llega al punto de saturación o punto crítico ψ_c .

$$\begin{aligned} \frac{\partial \psi}{\partial t} &= D_\psi \nabla^2 \psi + \nabla \cdot (\chi \nabla \psi) + P_\psi \psi \left(1 - \frac{\psi}{\psi_c}\right) \\ \frac{\partial G}{\partial t} &= D_G \nabla^2 G + S_G - r_1 G - \gamma G \psi, \end{aligned} \quad (1.13)$$

con

$$\chi = \frac{r_2 G^2}{r_3 + G^4}. \quad (1.14)$$

Este modelo logra reproducir la regeneración de la epidermis, sin embargo, no proporciona información sobre la morfología de la piel, como se puede ver en la Figura 1.15, además, no considera la dermis.

Este modelo se inspiró de otros trabajos recientes [9] [36, 40] que presentan formación de patrones como sistemas de reacción-difusión, los cuales vienen de un primer trabajo hecho por Alan Turing [1] como ya se ha mencionado. Estos modelos son útiles para el estudio de la piel, pues como se vio en la sección 1.2, la piel tiene patrones formados por las células y su matriz extracelular. Además, los valores de los parámetros son tomados de un trabajo publicado por Bianchi en 2015 [41]. Finalmente, este modelo se generaliza en el siguiente capítulo, de manera

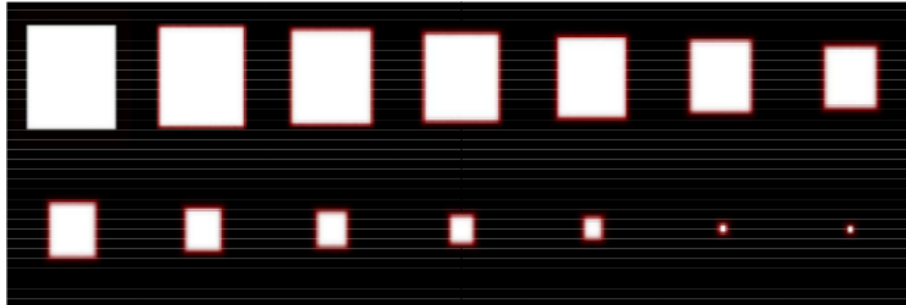


Figura 1.15: proceso de regeneración de la epidermis modelado por las ecuaciones (1.13).

que incluya tanto la dermis como la epidermis y así dar una descripción más completa de la dinámica de la piel.

Capítulo 2

Modelación, análisis y métodos numéricos

2.1. Modelo bicapa epitelial de reacción-difusión-advención

El modelo expresado en las ecuaciones (1.13) genera resultados deseables, sin embargo como se vio en el capítulo 1, la piel está compuesta por tres capas, de las cuales la dermis y la epidermis son las de mayor actividad en la regeneración cutánea, por tal motivo proponemos extender el modelo que contenga la capa de la dermis. Dado que la dermis presenta interacción de largo alcance [42] y la epidermis solo de corto alcance, las ecuaciones (1.13) modela a la epidermis, a la cual se le agrega un término $\gamma G\psi$, para conseguir un comportamiento tipo predador-presa y así tener un crecimiento poblacional controlado, además de que aumenta la simetría en las ecuaciones. Se ha hecho investigación en la que parece razonable que la dermis contenga un término de interacción de largo alcance [42], el cual se modela con el operador $-\Lambda(\nabla^2 + 1)^2$. También es conveniente incluir un término de haptotaxis en presencia de los GF, que es análogo al término de quimiotaxis de los queratinocitos en la epidermis. Se agrega un término de proliferación no lineal sino cuadrática pues la literatura reporta que los términos cúbicos en la ecuación de Swift-Hohemberg estabilizan la producción celular [42]. En cambio no contiene un término tipo predador-presa, pues la capa más profunda de la piel tiene un contacto directo con nutrientes y por lo tanto un crecimiento más autónomo. Para incluir la interacción de la dermis con los GF de forma que esté presente durante todo el tiempo en el que la dermis no haya alcanzado su punto crítico, se agrega a las ecuaciones (1.13) un término proliferativo que funciona como 'anclaje'. La Figura (2.1) resume esquemáticamente lo anteriormente explicado.

De esta forma el modelo extendido para las variables de densidad celular de la epidermis ψ , densidad celular de la dermis φ y concentración de GF G , toma la forma siguiente

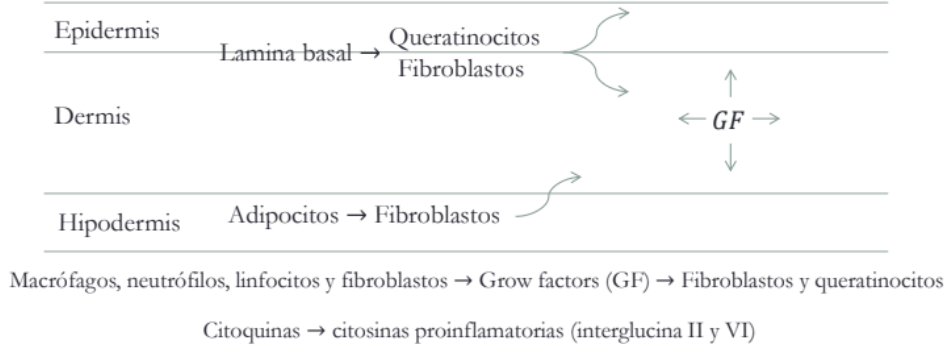


Figura 2.1: esquema de la extensión del modelo (1.13)

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \psi}{\partial t} &= D_\psi \nabla^2 \psi + \nabla \cdot (\chi_\psi \nabla \psi) + P_\psi \psi \left(1 - \frac{\psi}{\psi_c}\right) + \gamma G \psi \\
\frac{\partial G}{\partial t} &= D_G \nabla^2 G + S_G - r_1 G - \gamma G \left[\psi + \varphi \left(1 - \frac{\varphi}{\varphi_c}\right) \right] \\
\frac{\partial \varphi}{\partial t} &= -\Lambda (\nabla^2 + 1)^2 \varphi + \nabla \cdot (\chi_\varphi \nabla \varphi) + P_\varphi \varphi \left[1 - \left(\frac{\varphi}{\varphi_c}\right)^2\right].
\end{aligned} \tag{2.1}$$

con

$$\chi_{\psi, \varphi} = \frac{r_2 G^2}{r_{3\psi, \varphi} + G^4}. \tag{2.2}$$

Cada expresión algebraica del sistema se divide como sigue

$$\begin{aligned}
\text{Epidermis} &\left\{ \begin{aligned} \frac{\partial \psi}{\partial t} &= \underbrace{D_\psi \nabla^2 \psi}_{\text{Difusión celular}} + \underbrace{P_\psi \psi \left(1 - \frac{\psi}{\psi_c}\right)}_{\text{Proliferación celular}} + \underbrace{\nabla \cdot (\chi_\psi \nabla \psi) + \gamma G \psi}_{\text{Advección celular en presencia de GF (Quimioquinas)}} \end{aligned} \right. \\
\text{Morfógeno} &\left\{ \begin{aligned} \frac{\partial G}{\partial t} &= \underbrace{D_G \nabla^2 G}_{\text{Difusión GF}} + \underbrace{S_G}_{\text{Fuente}} - \underbrace{r_1 G}_{\text{Decaimiento}} - \underbrace{\gamma G \left[\psi + \varphi \left(1 - \frac{\varphi}{\varphi_c}\right) \right]}_{\text{Interacción celular con GF (Citoquinas)}} \end{aligned} \right. \\
\text{Dermis} &\left\{ \begin{aligned} \frac{\partial \varphi}{\partial t} &= \underbrace{-\lambda (\nabla^2 + k^2)^2 \varphi}_{\text{Interacción de largo alcance } k=1} + \underbrace{P_\varphi \varphi \left(1 - \left(\frac{\varphi}{\varphi_c}\right)^n\right)}_{\text{Proliferación celular generalizada}} + \underbrace{\nabla \cdot (\chi_\varphi \nabla \varphi)}_{\text{Advección celular en presencia de GF (Quimioquinas)}} \end{aligned} \right.
\end{aligned}$$

donde la quimiotaxis y haptotaxis están expresadas respectivamente por

$$\underbrace{\chi_\psi = \frac{r_2 G^2}{r_{3\psi} + G^4}}_{\text{Quimiotaxis}} \qquad \underbrace{\chi_\phi = \frac{r_2 G^2}{r_{3\phi} + G^4}}_{\text{Haptotaxis}}$$

Los parámetros se llaman de acuerdo al término algebraico al que esta asociado, así, a D_ψ se le llama coeficiente de difusión celular ψ , P_ψ es la proliferación celular ψ , ψ_c punto crítico ψ ; r_2 , $r_{3\psi}$ y $r_{3\phi}$ parámetros quimiotácticos, γ parámetro de interacción, D_G coeficiente de difusión celular, S_G fuente de GF, r_1 coeficiente de decaimiento, λ índice de largo alcance, P_ϕ proliferación celular ϕ y ϕ_c punto crítico ϕ .

Como se puede ver en la Tabla 2.1 se toman los parámetros $D_\psi, D_G, r_1, r_2, \psi_c, \gamma, S_G$ del modelo dado por las ecuaciones (1.13), además, los parámetros $r_{3\psi}$ y P_ψ son análogos a r_3 y P_ψ del modelo ya mencionado, sin embargo, se toman dos rangos para testear su sensibilidad paramétrica. Para el parámetro ψ_c se modifica su valor a voluntad, pues ese parámetro controla la población máxima de ese tipo celular y por tanto no modifica el resto de parámetros. Los valores de los parámetros $r_{3\phi}, P_\phi$ y Λ se obtienen por experimentación *in silico*, mientras que ϕ_c se tomó de la misma manera que ψ_c .

D_ψ	D_G	r_1	r_2	$r_{3\psi}$	$r_{3\phi}$	P_ψ	P_ϕ	ψ_c	ϕ_c	γ	S_G	Λ
0.4	0.006	11.0	10^7	$r_{3\psi}$	8×10^8	P_ψ	0.5	0.1	0.3	0.014	1.9	0.2

Tabla 2.1: valores de los parámetros

donde $r_{3\psi} \in (800, 80000) \cup (8 \times 10^8, 8 \times 10^{10})$, $p_\psi \in (0.5, 15.0)$

2.2. Metodología teórica del estudio del modelo matemático

En lo que sigue, se desarrolla una metodología para estudiar la dinámica de las ecuaciones del modelo matemático propuesto para investigar los mecanismos subyacentes del proceso de regeneración cutánea. Dicha metodología consiste en emplear el **Análisis de Estabilidad Lineal** [36] convencional para tratar modelos matemáticos constituidos por sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales o sistemas de ecuaciones diferenciales parciales como los descritos en la sección 1.8. Además, se propone una serie de cálculos en forma de pasos para obtener las regiones de estabilidad del modelo en el espacio de parámetros. Estos pasos se proponen como la reflexión alcanzada a través de una exhaustiva revisión de artículos de investigación [43, 44] y libros de texto científico [45, 46]. El espacio antes mencionado, se construye con parámetros de control que fueron elegidos en forma heurística y bajo el supuesto de una mayor influencia directamente en la dinámica del modelo, es decir, se eligen los parámetros de control más sensibles (posiblemente) del modelo matemático. Este espacio contiene zonas de sensibilidad paramétrica donde tiene lugar la dinámica inestable del modelo propuesto y es objeto de estudio para explicar los diferentes comportamientos del proceso de regeneración cutánea, así como sus alteraciones por agentes externos como en este caso: debido a la interacción de la piel con biomateriales en forma de membranas o extractos de corteza

de árbol (*quercus ilex*). Más aún, es de este espacio de parámetros que se toma la elección del valor numérico de los parámetros de control desconocidos, para resolver numéricamente las ecuaciones diferenciales parciales no lineales del modelo propuesto. La elección del método numérico dependerá de su practicidad y equipo de cómputo que se disponga, así como del lenguaje de programación o plataforma seleccionada por su simplicidad y flexibilidad para implementación numérica. En general se sabe que existen a *grosso modo* tres tipos generales de métodos numéricos [47]: a) método de diferencia finita, b) métodos de elemento finito y c) métodos espectrales (transformadas de Laplace o Fourier). En este trabajo fueron explorados los dos primeros tipos de estos métodos, pero únicamente se presentan los resultados de la solución numérica obtenida por diferencia finita, puesto que los resultados son confiables al implementar su programación en lenguaje Python y sus librerías.

2.3. Análisis de estabilidad lineal

Es bien sabido en la literatura que la formación de patrones de sistemas de reacción-difusión se encuentra alrededor de los puntos de estabilidad [1]. Para poder estudiar dichos sistemas analíticamente, se hace una aproximación lineal, cuyos pasos a realizar son los siguientes:

1. Cálculo de puntos fijos;
2. Cálculo del Jacobiano;
3. Cálculo de valores propios y
4. Cálculo de inestabilidades e identificación.

En esencia, lo que se busca es encontrar las soluciones de las ecuaciones (2.1) donde el sistema es estable, luego hacer una pequeña perturbación a su alrededor para crear inestabilidad y finalmente hallar las soluciones en dichas regiones. A continuación, se analizan cada uno de los pasos a realizar de forma más puntual.

1. Puntos fijos

Los puntos de estabilidad se encuentran donde no hay dinámica, en otras palabras, donde los operadores diferenciales son nulos, así

$$0 = P_\psi \left(1 - \frac{\psi}{\psi_c} \right) + \gamma G \psi := f(\psi, G) \quad (2.3)$$

$$0 = S_G - r_1 G - \gamma G \left[\psi + \varphi \left(1 - \frac{\varphi}{\varphi_c} \right) \right] := g(\psi, G, \varphi) \quad (2.4)$$

$$0 = P_\varphi \varphi \left[1 - \left(\frac{\varphi}{\varphi_c} \right)^2 \right] - \Lambda \varphi := h(\varphi). \quad (2.5)$$

Despejando a φ de (2.5) obtenemos¹

¹Los cálculos explícitos se pueden encontrar en el apéndice A.1

$$\varphi = 0 \quad , \quad \varphi = \pm \varphi_c \sqrt{1 - \frac{\Lambda}{P_\varphi}}, \quad (2.6)$$

de donde se obtiene la condición

$$P_\varphi > \Lambda \quad (2.7)$$

Despejando a ψ de (2.3) obtenemos

$$\psi = 0 \quad , \quad \psi = \psi_c \left(\frac{\gamma G}{P_\psi} + 1 \right). \quad (2.8)$$

Si $\varphi = 0$ y $\psi = 0$, la ecuación (2.4) se reduce a una ecuación lineal

$$G = \frac{S_G}{r_1} \quad \rightarrow \quad (\psi_0, G_0, \varphi_0) = \left(0, \frac{S_G}{r_1}, 0 \right). \quad (2.9)$$

Si $\varphi = 0$ y $\psi = \psi_c \left(\frac{\gamma G}{P_\psi} + 1 \right)$, la ecuación (2.4) resulta en una ecuación cuadrática en G , que al resolverse se obtiene

$$G_{\pm} = \frac{P_\psi}{\gamma} \left(\frac{r_1 + \Gamma \pm \sqrt{D}}{-2\Gamma} \right) \quad (2.10)$$

$$\begin{aligned} & (\psi_1, G_1, \varphi_1) = \left(\frac{r_1 - \Gamma + \sqrt{D}}{-2\gamma}, \frac{P_\psi}{\gamma} \frac{r_1 + \Gamma + \sqrt{D}}{-2\Gamma}, 0 \right) \\ \rightarrow & \\ & (\psi_2, G_2, \varphi_2) = \left(\frac{r_1 - \Gamma - \sqrt{D}}{-2\gamma}, \frac{P_\psi}{\gamma} \frac{r_1 + \Gamma - \sqrt{D}}{-2\Gamma}, 0 \right) \end{aligned} \quad (2.11)$$

donde $\Gamma := \gamma\psi_c$, $P := P_\psi r_1$, $S := S_G r_1$ y $D := (\Gamma + r_1)^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi}$. Asimismo, se obtiene la condición

$$(\Gamma + r_1)^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi} > 0 \quad (2.12)$$

Si $\varphi = \pm \varphi_c \sqrt{1 - \frac{\Lambda}{P_\varphi}}$ y $\psi = 0$, de la ecuación (2.4) se despeja G como

$$G_{0,\varphi\pm} = \frac{S_G}{r_1 + \phi [\pm\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda]}, \quad (2.13)$$

donde $D_\Lambda := 1 - \frac{\Lambda}{P_\varphi}$ y $\phi := \gamma\varphi_c$. Además de obtenerse la condición

$$r_1 + \phi [\pm\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda] \neq 0 \quad (2.14)$$

$$\begin{aligned} & (\psi_3, G_3, \varphi_3) = \left(0, \frac{S_G}{r_1 + \phi [\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda]}, \varphi_c \sqrt{D_\Lambda} \right) \\ \rightarrow & \\ & (\psi_4, G_4, \varphi_4) = \left(0, \frac{S_G}{r_1 + \phi [-\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda]}, -\varphi_c \sqrt{D_\Lambda} \right). \end{aligned} \quad (2.15)$$

Si $\varphi = \pm\varphi_c\sqrt{D_\Lambda}$ y $\psi = \psi_c\left(\frac{\gamma G}{P_\psi} + 1\right)$, la ecuación (2.4) resulta en una ecuación cuadrática en G , que al resolverse se obtiene

$$G_{\psi,\varphi\pm} = \frac{P_\psi}{\gamma} \left\{ \frac{r_1 + \Gamma + \phi [\pm\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda] \pm \sqrt{(r_1 + \Gamma + \phi [\pm\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda])^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi}}}{-2\Gamma} \right\} \quad (2.16)$$

En la cual debe cumplirse la condición

$$\left(r_1 + \Gamma + \phi [\pm\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda]\right)^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi} > 0 \quad (2.17)$$

$$\begin{aligned} (\psi_5, G_5, \varphi_5) &= \left(\psi_c \left(\frac{\gamma G_{\psi,\varphi+}}{P_\psi} + 1\right), G_{\psi,\varphi+}, \varphi_c\sqrt{D_\Lambda}\right) \\ (\psi_6, G_6, \varphi_6) &= \left(\psi_c \left(\frac{\gamma G_{\psi,\varphi-}}{P_\psi} + 1\right), G_{\psi,\varphi-}, -\varphi_c\sqrt{D_\Lambda}\right) \\ \rightarrow (\psi_7, G_7, \varphi_7) &= \left(\psi_c \left(\frac{\gamma G_{\psi,\varphi+}}{P_\psi} + 1\right), G_{\psi,\varphi+}, \varphi_c\sqrt{D_\Lambda}\right) \\ (\psi_8, G_8, \varphi_8) &= \left(\psi_c \left(\frac{\gamma G_{\psi,\varphi-}}{P_\psi} + 1\right), G_{\psi,\varphi-}, -\varphi_c\sqrt{D_\Lambda}\right), \end{aligned} \quad (2.18)$$

en adelante denotaremos al conjunto de puntos fijos como (ψ_0, G_0, φ_0) . Finalmente, la Tabla 2.2 resume todos los puntos fijos encontrados.

2. Jacobiano en puntos fijos

Ahora se procede a realizar una pequeña perturbación alrededor de los puntos fijos de la forma $\psi_p = \psi_0 + \delta\psi$, $G_p = G_0 + \delta G$ y $\varphi_p = \varphi_0 + \delta\varphi$. Luego se hace una expansión de la función f en entorno a los puntos fijos y se desprecia los términos cuadráticos y superiores

$$\begin{aligned} f(\psi, G, \varphi) &= f(\psi_p, G_p, \varphi_p) + \partial_\psi f(\psi_p, G_p, \varphi_p)(\psi - \psi_0 - \delta\psi) \\ &\quad + \partial_G f(\psi_p, G_p, \varphi_p)(G - G_0 - \delta G) + \partial_\varphi f(\psi_p, G_p, \varphi_p)(\varphi - \varphi_0 - \delta\varphi) \end{aligned} \quad (2.19)$$

Notar que

$$\text{[I]} \quad f(\psi_p, G_p, \varphi_p) \rightarrow f(\psi, G, \varphi) = 0,$$

$$\text{[II]} \quad (\psi_p, G_p, \varphi_p) \rightarrow (\psi, G, \varphi),$$

$$\text{[III]} \quad (\psi_p - \psi - \delta\psi, G_p - G_0 - \delta G, \varphi_p - \varphi_0 - \delta\varphi) \rightarrow (-\delta\psi, -\delta G, -\delta\varphi),$$

entonces

Punto fijo	Raíces	Restricciones
(ψ_0, G_0, φ_0)	$\left(0, \frac{S_G}{r_1}, 0\right)$	$r_1 \neq 0$
(ψ_1, G_1, φ_1)	$\left(\frac{r_1 - \Gamma + \sqrt{D}}{-2\gamma}, \frac{P_\psi}{\gamma} \frac{r_1 + \Gamma + \sqrt{D}}{-2\Gamma}, 0\right)$	$\gamma \neq 0 \neq \psi_c$ $P_\psi \neq 0$ $(\Gamma + r_1)^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi} > 0$
(ψ_2, G_2, φ_2)	$\left(\frac{r_1 - \Gamma - \sqrt{D}}{-2\gamma}, \frac{P_\psi}{\gamma} \frac{r_1 + \Gamma - \sqrt{D}}{-2\Gamma}, 0\right)$	$\gamma \neq 0 \neq \psi_c$ $P_\psi \neq 0$ $(\Gamma + r_1)^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi} > 0$
(ψ_3, G_3, φ_3)	$\left(0, \frac{S_G}{r_1 + \phi[\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda]}, \varphi_c \sqrt{D_\Lambda}\right)$	$P_\varphi > \Lambda$ $r_1 + \phi[\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda] \neq 0$
(ψ_4, G_4, φ_4)	$\left(0, \frac{S_G}{r_1 + \phi[-\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda]}, -\varphi_c \sqrt{D_\Lambda}\right)$	$P_\varphi > \Lambda$ $r_1 + \phi[-\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda] \neq 0$
(ψ_5, G_5, φ_5)	$\left(\psi_c \left(\frac{\gamma G_{\psi, \varphi^{++}}}{P_\psi} + 1\right), G_{\psi, \varphi^{++}}, \varphi_c \sqrt{D_\Lambda}\right)$	$\gamma \neq 0 \neq \psi_c$ $P_\psi \neq 0$ $P_\varphi > \Lambda$ $(r_1 + \Gamma + \phi[\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda])^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi} > 0$
(ψ_6, G_6, φ_6)	$\left(\psi_c \left(\frac{\gamma G_{\psi, \varphi^{-+}}}{P_\psi} + 1\right), G_{\psi, \varphi^{-+}}, -\varphi_c \sqrt{D_\Lambda}\right)$	$\gamma \neq 0 \neq \psi_c$ $P_\psi \neq 0$ $P_\varphi > \Lambda$ $(r_1 + \Gamma + \phi[-\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda])^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi} > 0$
(ψ_7, G_7, φ_7)	$\left(\psi_c \left(\frac{\gamma G_{\psi, \varphi^{+-}}}{P_\psi} + 1\right), G_{\psi, \varphi^{+-}}, \varphi_c \sqrt{D_\Lambda}\right)$	$\gamma \neq 0 \neq \psi_c$ $P_\psi \neq 0$ $P_\varphi > \Lambda$ $(r_1 + \Gamma + \phi[\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda])^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi} > 0$
(ψ_8, G_8, φ_8)	$\left(\psi_c \left(\frac{\gamma G_{\psi, \varphi^{--}}}{P_\psi} + 1\right), G_{\psi, \varphi^{--}}, -\varphi_c \sqrt{D_\Lambda}\right)$	$\gamma \neq 0 \neq \psi_c$ $P_\psi \neq 0$ $P_\varphi > \Lambda$ $(r_1 + \Gamma + \phi[-\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda])^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi} > 0$

Tabla 2.2: puntos fijos, donde las variables auxiliares $\Gamma, P, S, D, D_\Lambda$ y φ están dadas por $\gamma\psi_c, P_\psi r_1, S_G r_1, (\Gamma + r_1)^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi}, 1 - \frac{\Lambda}{P_\varphi}$ y $\gamma\varphi_c$ respectivamente.

$$\begin{aligned}
f(\psi, G, \varphi) &= \partial_\psi f(\psi_0, G_0, \varphi_0)(-\delta\psi) + \partial_G f(\psi_0, G_0, \varphi_0)(-\delta G) + \partial_\varphi f(\psi_0, G_0, \varphi_0)(-\delta\varphi) \\
&= -(f_\psi\delta\psi + f_G\delta G + f_\varphi\delta\varphi)|_{(\psi_0, G_0, \varphi_0)}, \tag{2.20}
\end{aligned}$$

donde el subíndice de f denota derivada parcial respecto a alguna variable. De manera similar, encontramos expresiones análogas para g y h .

Por otro lado

$$\partial_t \psi_p = \partial_t \delta\psi \quad , \quad \partial_t G_p = \partial_t \delta G \quad , \quad \partial_t \varphi = \partial_t \delta\varphi. \tag{2.21}$$

Si definimos un vector como sigue

$$\Xi = \Xi_0 + \delta\Xi \tag{2.22}$$

$$\Xi_0 = \begin{pmatrix} \psi_0 \\ G_0 \\ \varphi_0 \end{pmatrix} \quad ; \quad \delta\Xi = \begin{pmatrix} \delta\psi \\ \delta G \\ \delta\varphi \end{pmatrix} \tag{2.23}$$

podemos reescribir el sistema (2.1) en términos del Jacobiano

$$\partial_t \Xi = -J\Xi \quad \Leftrightarrow \quad \partial_t \delta\Xi = -J\delta\Xi \tag{2.24}$$

donde

$$J = \begin{pmatrix} f_\psi & f_G & f_\varphi \\ g_\psi & g_G & g_\varphi \\ h_\psi & h_G & h_\varphi \end{pmatrix}_{(\psi_0, G_0, \varphi_0)}, \tag{2.25}$$

en la cual

$$\begin{aligned}
f_\psi &= P_\psi \left(1 - 2\frac{\psi}{\psi_c}\right) + \gamma G & f_G &= \gamma\psi & f_\varphi &= 0 \\
g_\psi &= -\gamma G & g_G &= -r_1 - \gamma \left[\psi + \varphi \left(1 - \frac{\varphi}{\varphi_c}\right)\right] & g_\varphi &= -\gamma G \left(1 - 2\frac{\varphi}{\varphi_c}\right) \\
h_\psi &= 0 & h_G &= 0 & h_\varphi &= P_\varphi \left[1 - 3\left(\frac{\varphi}{\varphi_c}\right)^2\right] - \Lambda
\end{aligned} \tag{2.26}$$

3. Valores propios

Cuando se encuentra una solución temporal se dice que es de orden cero, y si se encuentra una solución espacio-temporal, se dice que es del orden del número de dimensiones espaciales. Para este caso, se consideran dos dimensiones espaciales, así que este análisis es de orden dos.

Es evidente que la solución a (2.24) es una perturbación

$$\delta \Xi = \Xi - \Xi_0 = \begin{pmatrix} A_1 \\ A_2 \\ A_3 \end{pmatrix} e^{-\lambda t}, \quad (2.27)$$

donde λ son eigenvalores de J y \vec{A} sus eigenvectores (vectores constantes en términos de los parámetros del sistema), pues

$$-J\Xi = -J(\vec{A}e^{-\lambda t}) = -J(\vec{A})e^{-\lambda t} = -\lambda\vec{A}e^{-\lambda t} = -\lambda\Xi, \quad (2.28)$$

por otro lado

$$\partial_t \Xi = \partial_t(\vec{A}e^{-\lambda t}) = \vec{A}\partial_t(e^{-\lambda t}) = -\lambda\vec{A}e^{-\lambda t} = -\lambda\Xi, \quad (2.29)$$

con lo que se obtiene la igualdad (2.24). Considerando este resultado, es posible reescribir todo el sistema (2.1) como

$$\partial_t \Xi = -\bar{\Lambda}\nabla^4 \Xi + D\nabla^2 \Xi + \nabla \cdot (\Phi \nabla \Xi) - J\Xi, \quad (2.30)$$

donde J es el Jacobiano evaluado en los puntos fijos y

$$\bar{\Lambda} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \Lambda \end{pmatrix}, \quad (2.31)$$

$$D = \begin{pmatrix} D_\psi & 0 & 0 \\ 0 & D_G & 0 \\ 0 & 0 & -2\Lambda \end{pmatrix}, \quad (2.32)$$

$$\Phi = \begin{pmatrix} \chi_\psi & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \chi_\varphi \end{pmatrix}. \quad (2.33)$$

Debido a que el sistema interactúa constantemente con su entorno de manera que el material entrante sea igual que el saliente, es razonable exigir condiciones de frontera $(n \cdot \nabla) \Xi = 0$. Entonces el sistema (2.30) lo podemos expresar explícitamente de la siguiente forma

$$\begin{aligned} (n \cdot \nabla) [\partial_t \Xi] &= (n \cdot \nabla) [-\bar{\Lambda}\nabla^4 \Xi + D\nabla^2 \Xi + \nabla \cdot (\Phi \nabla \Xi) - J\Xi], \\ \partial_t [(n \cdot \nabla) \Xi] &= (n \cdot \nabla) [-\bar{\Lambda}\nabla^4 \Xi + D\nabla^2 \Xi + \nabla \cdot (\Phi \nabla \Xi) - J\Xi], \\ 0 &= (n \cdot \nabla) [-\bar{\Lambda}\nabla^4 \Xi + D\nabla^2 \Xi + \nabla \cdot (\Phi \nabla \Xi) - J\Xi]. \end{aligned} \quad (2.34)$$

Ahora tomemos una perturbación espacial similar a una onda

$$\delta \Xi = \begin{pmatrix} A_1 \\ A_2 \\ A_3 \end{pmatrix} e^{i\vec{k} \cdot \vec{r} - \lambda t}, \quad (2.35)$$

donde \vec{k} es el vector de propagación de la 'pseudo-onda'. Notar que (2.35) se puede separar en una parte espacial $X(\vec{r}) = e^{i\vec{k} \cdot \vec{r}}$ y una parte temporal $T(t) = \vec{A}e^{-\lambda t}$. Así el sistema (2.34) se simplifica a

$$0 = (n \cdot \nabla) [-\bar{\Lambda} \nabla^4 X + D \nabla^2 X + \nabla \cdot (\Phi \nabla X) - JX] T. \quad (2.36)$$

Por lo tanto,

$$\boxed{\begin{aligned} -\bar{\Lambda} \nabla^4 X + D \nabla^2 X + \nabla \cdot (\Phi \nabla X) - JX &= 0, \\ T &= \vec{A} e^{-\lambda t}. \end{aligned}} \quad (2.37)$$

Por otro lado, si se toma el primer y el penúltimo término de la ecuación (2.28) se tiene

$$-J\xi = -\lambda\xi \quad \Leftrightarrow \quad (J - \lambda\mathbb{I})\xi = 0 \quad \Leftrightarrow \quad |J - \lambda\mathbb{I}| = 0. \quad (2.38)$$

De esta forma se tiene solucionada la parte temporal del sistema (2.35). Dada la naturaleza complicada del sistema (2.37), se linealiza a los operadores espaciales del sistema (2.30) de forma que Ξ sea factor común, ya que se pretende generalizar los eigenvalores y eigenvectores de la ecuación (2.38).

La parte no lineal del sistema (2.30) se encuentra en Φ , así que se linealiza $\nabla \cdot (\chi_\psi \nabla \psi)$ y $\nabla \cdot (\chi_\varphi \nabla \varphi)$. Es importante linealizar primero $\chi_{\psi,\varphi}$ y después diferenciar, pues si se hace en sentido contrario, el resultado no puede tratarse.²

Se prosigue a linealizar $\chi_{\psi,\varphi}$. Notar que

$$\chi_{\psi,\varphi} = \frac{r_2 G^2}{r_{3\psi,\varphi} + G^4} = \frac{r_2 G^2}{r_{3\psi,\varphi}} \left(\frac{1}{1 + \frac{G^4}{r_{3\psi,\varphi}}} \right) \quad (2.39)$$

lo anterior puede expresarse como una serie geométrica convergente cerca de cero siempre que $|\frac{G^4}{r_{3\psi,\varphi}}| < 1$, así

$$\frac{1}{1 - \left(-\frac{G^4}{r_{3\psi,\varphi}}\right)} = \sum_{n=0}^{\infty} \left(-\frac{G^4}{r_{3\psi,\varphi}}\right)^n = 1 - \frac{G^4}{r_{3\psi,\varphi}} + \frac{G^8}{r_{3\psi,\varphi}^2} - \dots \quad (2.40)$$

dado que $-\frac{G^4}{r_{3\psi,\varphi}}$ está próximo a cero, se puede despreciar los términos de mayor potencia

²Si se hacen los cálculos, las derivadas resultantes son

$$\nabla \cdot (\chi_\psi \nabla \psi) = -k^2 \chi_\psi \psi \left(\frac{3r_{3\psi} - G^4}{r_{3\psi} + G^4} \right), \quad \nabla \cdot (\chi_\varphi \nabla \varphi) = -k^2 \chi_\varphi \varphi \left(\frac{3r_{3\varphi} - G^4}{r_{3\varphi} + G^4} \right).$$

Al desarrollar en serie de Taylor, se debe poner la condición de que la parte escalar sea cero, con lo que se obtiene

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (\chi_\psi \nabla \psi) &= -k^2 \chi_{\psi 0} \left(\frac{3r_{3\psi} - G_0^4}{r_{3\psi} + G_0^4} \right) \psi, & \psi_0 &= 0. \\ \nabla \cdot (\chi_\varphi \nabla \varphi) &= -k^2 \chi_{\varphi 0} \left(\frac{3r_{3\varphi} - G_0^4}{r_{3\varphi} + G_0^4} \right) \varphi, & \varphi_0 &= 0. \end{aligned}$$

donde $\chi_{\psi 0, \varphi 0}$ es la función $\chi_{\psi, \varphi}$ evaluada en los puntos fijos. Este resultado implica que sólo puede usarse puntos fijos que tengan la condición mencionada, con lo cual se pierde información importante del sistema.

$$\chi \approx \frac{r_2}{r_{3\psi,\varphi}} \left(G^2 - \frac{G^6}{r_{3\psi,\varphi}} \right). \quad (2.41)$$

Ahora se calcula las derivadas espaciales. Se obtiene el gradiente a partir de la ecuación (2.35)

$$\nabla\psi = \nabla(\psi_0 + \delta\psi) = \sum_u \partial_u \left(A_1 e^{i\vec{k}\cdot\vec{r}-\lambda t} \right) \hat{e}_u = A_1 e^{i\vec{k}\cdot\vec{r}-\lambda t} \sum_u \partial_u (i\vec{k}\cdot\vec{r}) \hat{e}_u = i\vec{k}\delta\psi, \quad (2.42)$$

así

$$\nabla\psi = i\vec{k}\delta\psi \quad , \quad \nabla G = i\vec{k}\delta G \quad , \quad \nabla\varphi = i\vec{k}\delta\varphi. \quad (2.43)$$

Luego

$$\nabla \cdot (\chi_\psi \nabla\psi) = \nabla\chi_\psi \cdot \nabla\psi + \chi_\psi \nabla^2\psi = \sum_u \partial_u \chi_\psi \partial_u \psi + \sum_u \chi_\psi \partial_u^2 \psi, \quad (2.44)$$

donde ∂_u es una derivada parcial respecto a una coordenada rectangular arbitraria. Después

$$\begin{aligned} \sum_u \partial_u \chi_\psi \partial_u \psi &= \sum_u \partial_G \left[\frac{r_2}{r_{3\psi}} \left(G^2 - \frac{G^6}{r_{3\psi}} \right) \right] \partial_u G \partial_u \psi \\ &= \sum_u \frac{r_2}{r_{3\psi}} \left(2G - \frac{6G^5}{r_{3\psi}} \right) (ik_u \delta G) (ik_u \delta\psi), \end{aligned} \quad (2.45)$$

este término se desprecia dado que es de orden dos. Para el otro término se tiene

$$\begin{aligned} \sum_u \chi_\psi \partial_u^2 \psi &= \sum_u \chi_\psi \partial_u (ik_u \delta\psi) \\ &= -k^2 \chi_\psi \delta\psi. \end{aligned} \quad (2.46)$$

Por lo tanto

$$\nabla \cdot (\chi_\psi \nabla\psi) = -k^2 \frac{r_2}{r_{3\psi}} \left[G^2 - \frac{G^6}{r_{3\psi}} \right] \delta\psi = -k^2 \chi_\psi \delta\psi. \quad (2.47)$$

De manera análoga

$$\nabla \cdot (\chi_\varphi \nabla\varphi) = -k^2 \frac{r_2}{r_{3\varphi}} \left[G^2 - \frac{G^6}{r_{3\varphi}} \right] \delta\varphi = -k^2 \chi_\varphi \delta\varphi. \quad (2.48)$$

Al evaluar a G en los puntos fijos, queda completamente linealizada la parte de Φ . Entonces, los operadores diferenciales de (2.30) operados sobre (2.35) resultan en

$$\begin{aligned} \nabla^2 \Xi &= -k^2 \Xi \quad , \quad \nabla^4 \Xi = k^4 \Xi \quad , \quad \partial_t \Xi = -\lambda \Xi \\ \nabla \cdot (\Phi \nabla \Xi) &= -k^2 L \Xi \end{aligned} \quad (2.49)$$

con

$$L = \begin{pmatrix} \frac{r_2}{r_{3\psi}} \left[G_0^2 - \frac{G_0^6}{r_{3\psi}} \right] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{r_2}{r_{3\varphi}} \left[G_0^2 - \frac{G_0^6}{r_{3\varphi}} \right] \end{pmatrix}, \quad (2.50)$$

$$\text{y } \chi_{\psi,\varphi} = \frac{r_2}{r_{3\psi,\varphi}} \left[G_0^2 - \frac{G_0^6}{r_{3\psi,\varphi}} \right]$$

$$L = \begin{pmatrix} \hat{\chi}_{\psi} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \hat{\chi}_{\varphi} \end{pmatrix}. \quad (2.51)$$

Por lo tanto el sistema (2.30) se convierte en

$$-\lambda \Xi = -k^4 \bar{\Lambda} \Xi - k^2 D \Xi - k^2 L \Xi - J \Xi. \quad (2.52)$$

Entonces

$$(k^4 \bar{\Lambda} + k^2 (D + L) + J - \lambda \mathbb{I}) \Xi = 0 \Leftrightarrow |k^4 \bar{\Lambda} + k^2 (D + L) + J - \lambda \mathbb{I}| = 0. \quad (2.53)$$

Así

$$\left| k^4 \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \Lambda \end{pmatrix} + k^2 \begin{pmatrix} D_{\psi} + \hat{\chi}_{\psi} & 0 & 0 \\ 0 & D_G & 0 \\ 0 & 0 & -2\Lambda + \hat{\chi}_{\varphi} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f_{\psi} & f_G & 0 \\ g_{\psi} & g_G & g_{\varphi} \\ 0 & 0 & h_{\varphi} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \lambda \end{pmatrix} \right| = 0,$$

$$\left| \begin{array}{ccc} k^2 (D_{\psi} + \hat{\chi}_{\psi}) + f_{\psi} - \lambda & f_G & 0 \\ g_{\psi} & k^2 D_G + g_G - \lambda & g_{\varphi} \\ 0 & 0 & k^4 \Lambda + k^2 (-2\Lambda + \hat{\chi}_{\varphi}) + h_{\varphi} - \lambda \end{array} \right| = 0. \quad (2.54)$$

Luego

$$\begin{aligned} & (k^4 \Lambda + k^2 (-2\Lambda + \hat{\chi}_{\varphi}) + h_{\varphi} - \lambda) \left| \begin{array}{cc} k^2 (D_{\psi} + \hat{\chi}_{\psi}) + f_{\psi} - \lambda & f_G \\ g_{\psi} & k^2 D_G + g_G - \lambda \end{array} \right| \\ = & (k^4 \Lambda + k^2 (-2\Lambda + \hat{\chi}_{\varphi}) + h_{\varphi} - \lambda) [(k^2 (D_{\psi} + \hat{\chi}_{\psi}) + f_{\psi} - \lambda) (k^2 D_G + g_G - \lambda) - f_G g_{\psi}] \end{aligned} \quad (2.55)$$

Definiendo

$$[\mathbf{I}] \quad A = k^4 \Lambda + k^2 (-2\Lambda + \hat{\chi}_{\varphi}) + h_{\varphi},$$

$$[\text{II}] \quad B = k^2 (D_\psi + \hat{\chi}_\psi) + f_\psi,$$

$$[\text{III}] \quad C = k^2 D_G + g_G,$$

$$[\text{IV}] \quad D = f_G g_\psi,$$

la ecuación (2.55) se reescribe como

$$(A - \lambda) [(B - \lambda)(C - \lambda) - D] = (A - \lambda) [BC - (B + C)\lambda + \lambda^2 - D] = 0, \quad (2.56)$$

entonces

$$\lambda_0 = A \quad \text{ó} \quad \lambda^2 - (B + C)\lambda + BC - D = 0,$$

$$\lambda_0 = A \quad \text{ó} \quad \lambda_{1,2} = \frac{B + C \pm \sqrt{(B - C)^2 + 4D}}{2}. \quad (2.57)$$

$$(2.58)$$

La Tabla 2.3 resume los valores propios encontrados del análisis.

Valor propio	Expresión
λ_0	$k^4 \Lambda + k^2 (-2\Lambda + \hat{\chi}_\varphi) + h_\varphi$
λ_1	$\frac{k^2 (D_\psi + D_G + \hat{\chi}_\psi) + f_\psi + g_G + \sqrt{[k^2 (D_\psi - D_G + \hat{\chi}_\psi) + f_\psi - g_G]^2 + 4f_G g_\psi}}{2}$
λ_2	$\frac{k^2 (D_\psi + D_G + \hat{\chi}_\psi) + f_\psi + g_G - \sqrt{[k^2 (D_\psi - D_G + \hat{\chi}_\psi) + f_\psi - g_G]^2 + 4f_G g_\psi}}{2}$

Tabla 2.3: valores propios

Los valores propios tienen un parámetro libre k , del cual se toman los máximos y mínimos, ya que en esas zonas suele ocurrir la formación de patrones, porque son los modos de oscilación. Por esta razón, se prosigue a derivar los valores propios

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_0}{dk} &= 4k^3 \Lambda + 2k (-2\Lambda + \hat{\chi}_\varphi) \\ &= 2k (2k^2 \Lambda + (-2\Lambda + \hat{\chi}_\varphi)) \end{aligned} \quad (2.59)$$

así

$$k = 0 \quad , \quad k = \pm \sqrt{1 - \frac{\hat{\chi}_\varphi}{2\Lambda}} \quad (2.60)$$

Para λ_1 y λ_2 se tiene

$$\frac{d\lambda_{1,2}}{dk} = kA \pm \frac{2Bk(k^2B + C)}{\sqrt{[k^2B + C]^2 + D}} = 0 \quad (2.61)$$

donde

$$[\text{I}] \quad A = D_\psi + D_G + \hat{\chi}_\psi,$$

$$[\text{II}] \quad B = D_\psi - D_G + \hat{\chi}_\psi,$$

$$[\text{III}] \quad C = f_\psi - g_G,$$

$$[\text{IV}] \quad D = 4f_G g_\psi.$$

Despejando a kA de la ecuación (2.61) y elevando ambos miembros de la igualdad al cuadrado se tiene

$$(kA)^2 = \frac{4B^2 k^2 (k^2 B + C)^2}{[k^2 B + C]^2 + D} \quad (2.62)$$

luego

$$\begin{aligned} 4B^2 k^2 (k^2 B + C)^2 &= k^2 A^2 (k^2 B + C)^2 + k^2 A^2 D \\ \Rightarrow k^2 \left[((k^2 B + C)^2 (A^2 - 4B^2) - A^2 D) \right] &= 0 \end{aligned} \quad (2.63)$$

entonces

$$k^2 = 0 \quad , \quad (k^2 B + C)^2 (A^2 - 1) - A^2 D = 0 \quad (2.64)$$

del segundo término

$$\begin{aligned} \Rightarrow k^4 B^2 (A^2 - 4B^2) + K^2 2BC (A^2 - 4B^2) + C^2 (A^2 - 4B^2 + A^2 D) &= 0 \\ \Rightarrow k^2 = \frac{-2BC(A^2 - 4B^2) \pm \sqrt{2BC(A^2 - 4B^2) - 4B^2(A^2 - 4B^2)(C^2(A^2 - 4B^2) + A^2 D)}}{2B^2(A^2 - 4B^2)} \\ \Rightarrow k^2 = \frac{-C \pm A\sqrt{D(4B^2 - A^2)}}{B(A^2 - 4B^2)} \\ \Rightarrow k = \pm \sqrt{\frac{-C \pm A\sqrt{D(4B^2 - A^2)}}{B(A^2 - 4B^2)}} \\ \Rightarrow k = \pm \sqrt{\frac{-f_\psi - g_G \pm (D_\psi + D_G + \hat{\chi}_\psi)\sqrt{4f_G g_\psi(D_\psi - 3D_G + \hat{\chi}_\psi)(3D_G - D_G + 3\hat{\chi}_\psi)}}{(-D_\psi + 3D_G - \hat{\chi}_\psi)(-3D_G + D_G - 3\hat{\chi}_\psi)}} \end{aligned} \quad (2.65)$$

Se tiene un total de 6 raíces, las positivas se asocian a λ_1 y las negativas a λ_2 . En la Tabla 2.4 se resume los modos de k asociados a λ con sus respectivos valores.

Hasta este punto se tienen las condiciones necesarias para encontrar puntos con inestabilidad, sin embargo, no son suficientes para describir explícitamente en que regiones se encuentran las inestabilidades, como se muestra en la sección 1.7. Por tal razón se prosigue a hacerlo numéricamente, como se muestra en la siguiente sección.

Valor propio	Modo k_0	Modo k_1	Modo k_2
λ_0	0	$\sqrt{1 - \frac{\hat{\chi}_\varphi}{2\Lambda}}$	$-\sqrt{1 - \frac{\hat{\chi}_\varphi}{2\Lambda}}$
λ_1	0	$\sqrt{\frac{-C+A\sqrt{D(4B^2-A^2)}}{B(A^2-4B^2)}}$	$\sqrt{\frac{-C-A\sqrt{D(4B^2-A^2)}}{B(A^2-4B^2)}}$
λ_2	0	$-\sqrt{\frac{-C+A\sqrt{D(4B^2-A^2)}}{B(A^2-4B^2)}}$	$-\sqrt{\frac{-C-A\sqrt{D(4B^2-A^2)}}{B(A^2-4B^2)}}$

Tabla 2.4: modos de k asociadas a λ , donde las variables A, B, C y D están dadas por $D_\psi + D_G + \hat{\chi}_\psi$, $D_\psi - D_G + \hat{\chi}_\psi$, $f_\psi - g_G$ y $4f_Gg_\psi$ respectivamente.

4. Cálculo de inestabilidades e identificación

Partiendo de la ecuación (2.35), el vector de onda k sólo tiene sentido físico si es real, mientras que el valor propio tiene libertad de ser cualquier número complejo. Así, se tiene los siguientes casos

- Caso: $k \in \mathbb{R}$ y $\lambda \in \mathbb{R}$

$$e^{i(\vec{k} \cdot \vec{r})} e^{-\lambda t} \quad (2.66)$$

dicha ecuación corresponde a una onda estacionaria que decrece asintóticamente.

- Caso: $k \in \mathbb{R}$ y $\lambda = \lambda_r + i\omega \in \mathbb{C}$

$$e^{i(\vec{k} \cdot \vec{r} - \omega t)} e^{-\lambda_r t} \quad (2.67)$$

dicha ecuación corresponde a una onda viajera que crece o decrece según sea el signo de λ_r . De aquí se tienen dos subcasos más

- Subcaso: $\lambda_r < 0$ y $\omega \in \mathbb{R}$. Entonces, la onda crece sin cesar y por tanto es inestable.
- Subcaso: $\lambda_r > 0$ y $\omega \in \mathbb{R}$. Entonces, la onda decrece asintóticamente.

Se comenta brevemente que hay dos tipos de inestabilidades, Turing y Hopf, las primeras se obtienen si al menos un $\lambda_r(k_c) < 0$ para algún modo k_c y $\omega = 0$, las segundas se obtienen con la misma condición para λ_r y $\omega \neq 0$, pero para nuestros propósitos no es de mucho interés³. En el análisis siguiente se prosigue a calcular y graficar los valores propios, así como aplicar los criterios antes descritos para hallar inestabilidades. El análisis estará dividido en dos casos, en el primero $r_{3\psi} \neq r_{3\varphi}$ y en el segundo $r_{3\psi} = r_{3\varphi}$.

³Para un estudio detallado de este tema, se puede revisar la referencia [48].

Caso: $r_{3\psi} \neq r_{3\varphi}$

De la referencia [10] se toman la mayor cantidad de valores para los parámetros del sistema y se varían $r_{3\psi}$ y p_ψ . Dado que la naturaleza de $r_{3\varphi}$, p_φ , P_φ y φ_c es muy parecida a sus contrapartes de la variable ψ se les dan valores similares, además de considerar las restricciones dadas en la Tabla 2.2 para tener sólo cantidades reales. Para γ se toma un valor positivo menor que uno, pues la ecuación de Swift-Hohenberg crea patrones para dichos valores [42]. Así, los parámetros resultan en $r_{3\psi} \in (800, 80000) \cup (8 \times 10^8, 8 \times 10^{10})$, $p_\psi \in (0.5, 15.0)$ y el resto de ellos toman los valores de la Tabla 2.1.

Usando el cálculo simbólico con la librería Sympy de Python se calculan los valores propios λ de la Tabla 2.3 en los puntos fijos de la Tabla 2.2 con las raíces encontradas del parámetro k en la Tabla 2.4 y se evalúan numéricamente con los valores de la Tabla 2.1 contra los valores propios. Al hacer los cálculos se concluye que los puntos fijos que toman valores del parámetro P_ψ en el intervalo antes mencionado⁴ convergen sólo los puntos fijos 0,1,3,4,5 y 7, y divergen los puntos 2,6 y 8, toda esta información se resume en la Tabla 2.5. Además, se tienen 17 tipos de gráficas de valores propios que son acompañados por tablas en las que se clasifica cada valor propio en un tipo de gráfica. Hay que mencionar que estas gráficas son sólo representativas, pues en general, cada una tiene diferente escala, lo que se conserva es la forma y esto es suficiente, pues lo único que se necesita para determinar si una región es estable o inestable es el signo del valor propio y no su magnitud.

Punto fijo	G	φ	ψ
0	0.172727	0.0	0.0
1	0.172705	0.0	0.10025 ± 0.000234
3	0.172818	-0.232379	0.0
4	0.172716	0.232379	0.0
5	0.172796	-0.232379	0.10025 ± 0.000234
7	0.172694	0.232379	0.10025 ± 0.000234

Tabla 2.5: intervalo de los diferentes puntos fijos

Las Figuras 2.2, 2.3 y 2.4 muestran los diferentes tipos de gráficas obtenidos, variando del valor propio como función de los parámetros $r_{3\psi}$ y P_ψ . En el encabezado de cada gráfica se puede leer el punto fijo y modo al que corresponden, sin embargo, son sólo representativos, pues más adelante se da una tabla que clasifica todos los valores propios obtenidos en alguna de estas gráficas.

⁴Notar que los puntos fijos son independientes de $r_{3\psi}$.

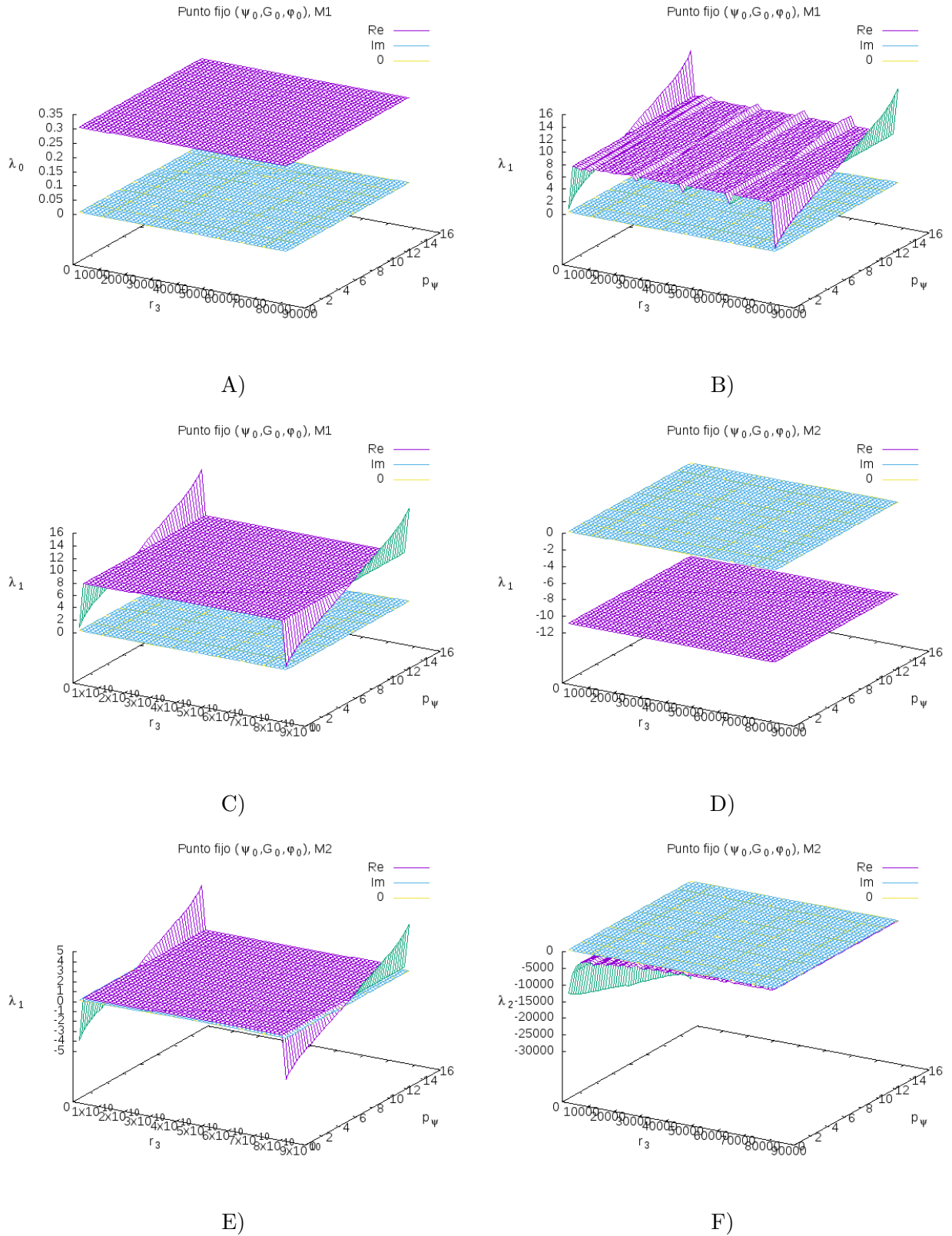


Figura 2.2: gráfica representativa de $\lambda = \lambda(r_3, P_\psi)$. Cada inciso denota un tipo de gráfica diferente.

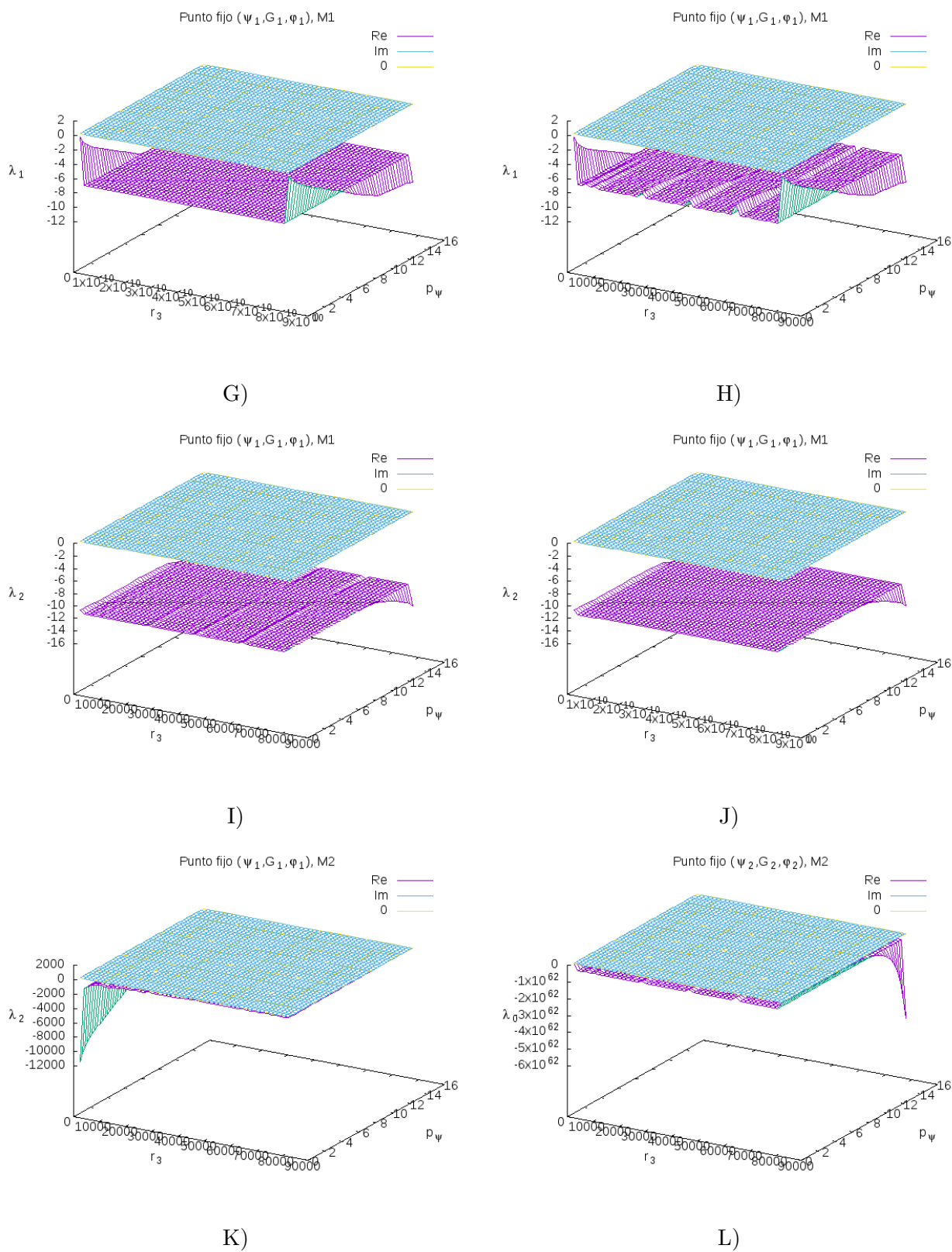
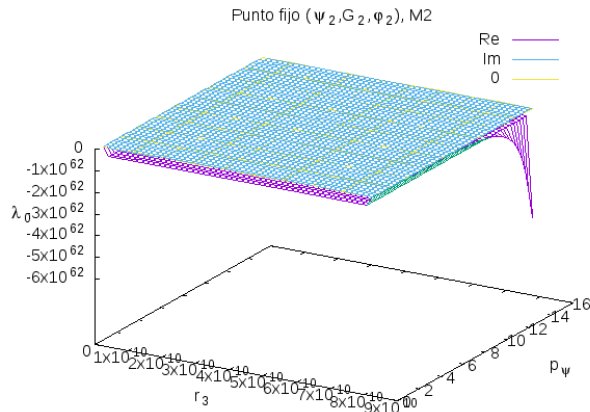
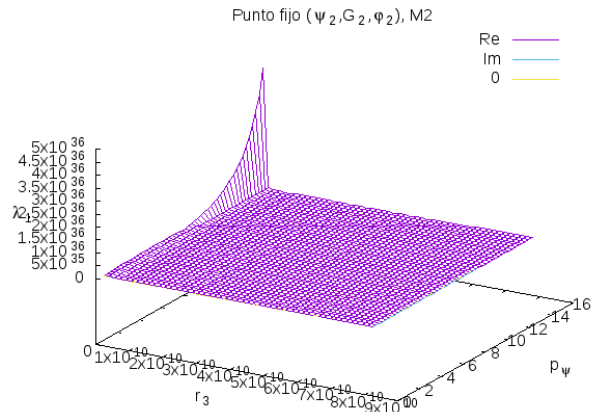


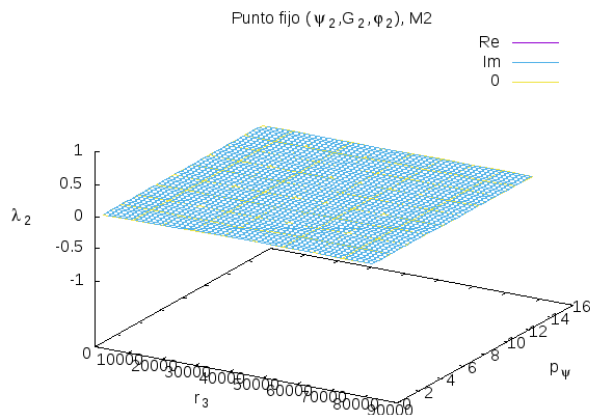
Figura 2.3: gráfica representativa de $\lambda = \lambda(r_3, P_\psi)$. Cada inciso denota un tipo de gráfica diferente.



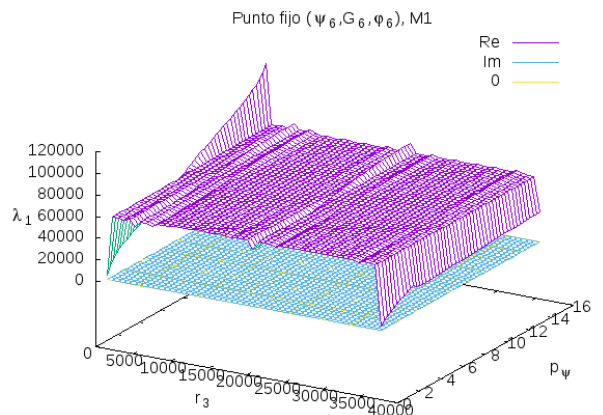
M)



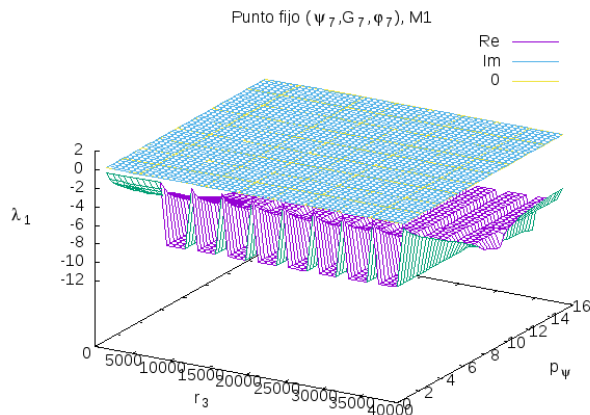
N)



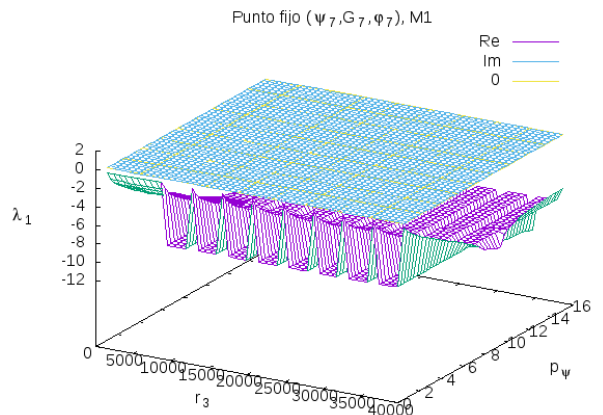
O)



P)



Q)



R)

Figura 2.4: gráfica representativa de $\lambda = \lambda(r_3, p_\psi)$. Cada inciso denota un tipo de gráfica diferente.

Se resume la información en la Tabla 2.6 con la siguiente numeración. El primer número denota el punto fijo, el segundo el valor propio, el tercero el modo y finalmente el intervalo de $r_{3\psi}$ se denota por r para $(800, 80000)$ y R para $(8 \times 10^8, 8 \times 10^{10})$. Notar que el primer y último dígito deben ser iguales para poder comparar las gráficas entre sí, pero si se quiere saber si son inestabilidades de Touring⁵, se tienen que tener el tercer dígito igual entre las gráficas comparadas.

Gráfica	Valor propio
A	001r, 002r, 003r, 101r, 102r, 103r, 201r, 221r, 101R, 002R, 003R, 101R, 102R, 103R, 201R, 221R, 301R, 302R, 303R, 321R, 322R, 323R, 401R, 402R, 403R, 421R, 422R, 423R
B	011r, 211r, 311r, 411r
C	011R, 211R, 311R, 411R
D	012r, 013r, 021r, 301r, 302r, 303r, 312r, 313r, 321r, 401r, 402r, 403r, 412r, 413r, 421r, 601r, 701r, 702r, 703r, 801r, 021R, 022R, 023R
E	012R, 013R, 312R, 313R, 412R, 413R
F	022r, 023r, 322r, 323r, 422r, 423r
G	111r
H	111R, 112R, 113R
I	121r
J	121R, 122R, 123R
K	122r, 123r
L	202r, 203r, 602r, 603r, 802r, 803r
M	202R, 203R
N	212R, 213R
O	222r, 223r, 501r, 502r, 503r, 511r, 512r, 513r, 521r, 522r, 523r, 621r, 622r, 623r, 721r, 722r, 723r, 821r, 822r, 823r, 222R, 223R, 501R, 502R, 503R, 511R, 512R, 513R, 521R, 522R, 523R, 601R, 602R, 603R, 611R, 612R, 613R, 621R, 622R, 623R, 701R, 702R, 703R, 711R, 712R, 713R, 721R, 722R, 723R, 801R, 802R, 803R, 811R, 812R, 813R, 821R, 822R, 823R
P	611r, 811r
Q	711r
R	712r, 713r

Tabla 2.6: valores de los puntos fijos

Dado que la morfología de las gráficas es constante en casi toda la región de estudio o periódica, se toman las regiones donde el valor propio presenta mayor perturbación y al me-

⁵Es claro que no existen inestabilidades de Hopf, porque ω es nula, tal como se aprecia en todas las gráficas de las figuras 2.2, 2.3 y 2.4.

nos tiene un valor negativo para al menos un modo, como se describe al inicio de la sección del cálculo de inestabilidades e identificación, y por tanto se tienen las condiciones adecuadas para la formación de patrones. En la Tabla 2.7 se resume las regiones tomadas para su uso en la simulación desarrollada en el Capítulo 3.

Punto fijo	$r_{3\psi}$	P_ψ	Punto fijo	$r_{3\psi}$	P_ψ
0	10^3	15.0	4	10^3	0.5
	80×10^3	15.0		10^3	15.0
	8×10^8	0.5		80×10^3	0.5
	8×10^8	15.0		80×10^3	15.0
	8.1×10^9	0.5		8×10^8	15.0
	8.1×10^9	15.0		8.1×10^9	15.0
1	10^3	0.5	5	10^3	0.5
	10^3	15.0		10^3	15.0
	80×10^3	0.5		80×10^3	0.5
	80×10^3	15.0		80×10^3	15.0
	8×10^8	0.5		8×10^8	15.0
	8×10^8	15.0		8.1×10^9	15.0
	8.1×10^9	0.5			
	8.1×10^9	15.0			
3	10^3	0.5	7	10^3	15.0
	10^3	15.0		80×10^3	15.0
	80×10^3	0.5		8×10^8	15.0
	80×10^3	15.0		8.1×10^9	15.0
	8×10^8	15.0			
	8.1×10^9	15.0			

Tabla 2.7: regiones tomadas de los valores propios

Caso: $r_{3\psi} = r_{3\varphi}$

Ahora se presenta el análisis para $r_{3\psi} = r_{3\varphi}$, cuyas gráficas son de 18 tipos distintos que se presentan en las Figuras 2.5, 2.6, 2.7 y 2.8.

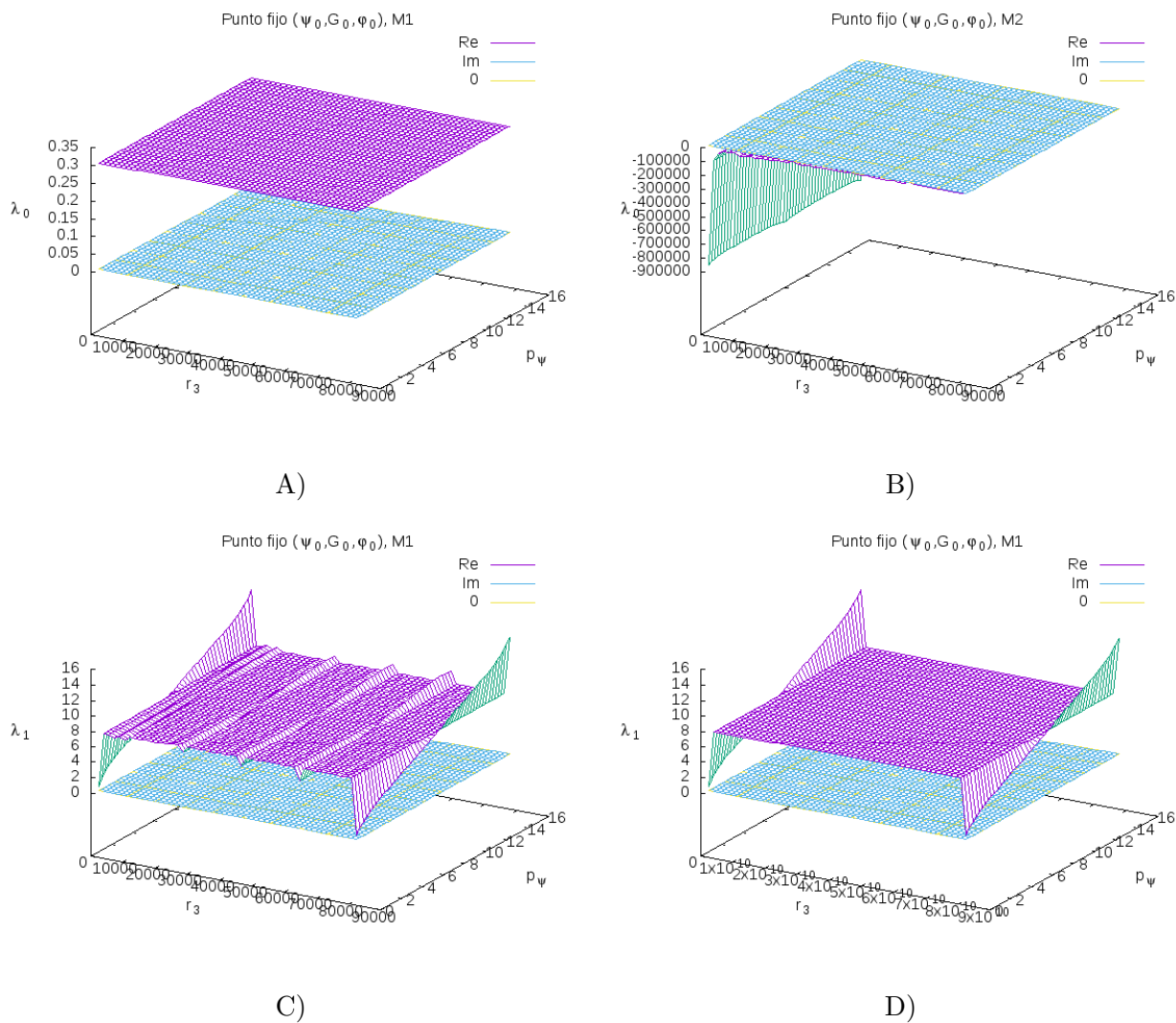


Figura 2.5: gráfica representativa de $\lambda = \lambda(r_{3\psi}, P_\psi)$. Cada inciso denota un tipo de gráfica diferente.

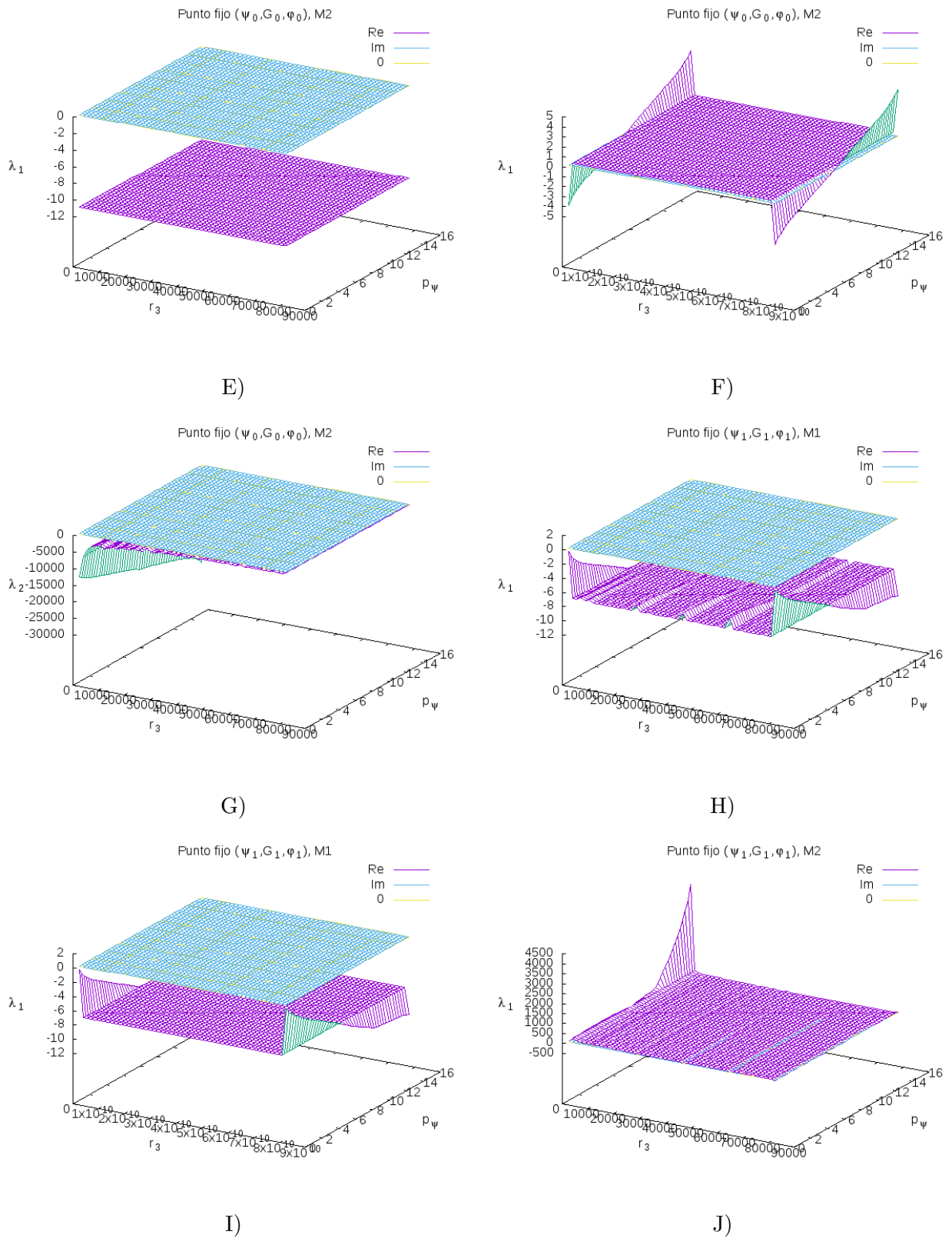


Figura 2.6: gráfica representativa de $\lambda = \lambda(r_3, P_\psi)$. Cada inciso denota un tipo de gráfica diferente.

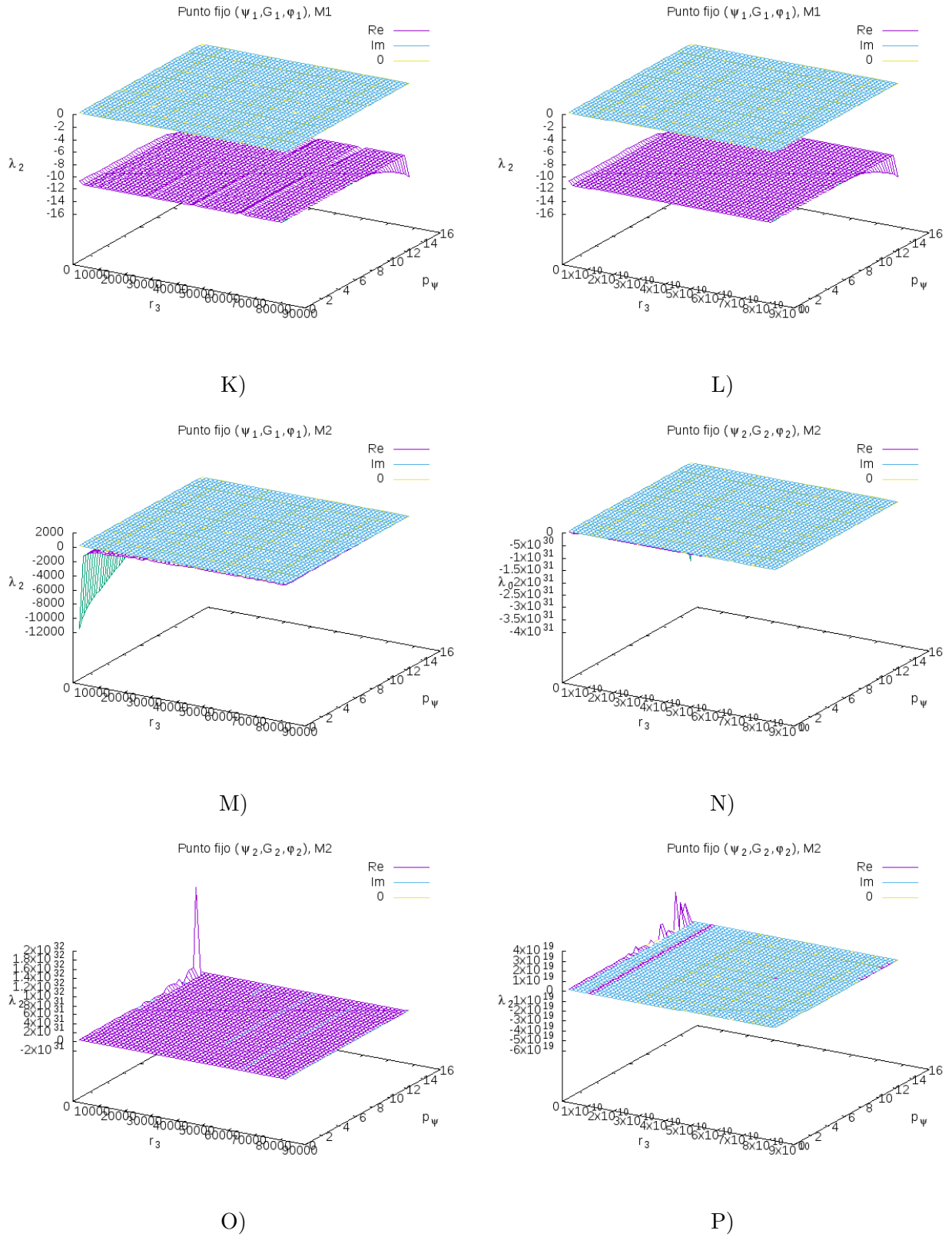


Figura 2.7: gráfica representativa de $\lambda = \lambda(r_3, p_\psi)$. Cada inciso denota un tipo de gráfica diferente.

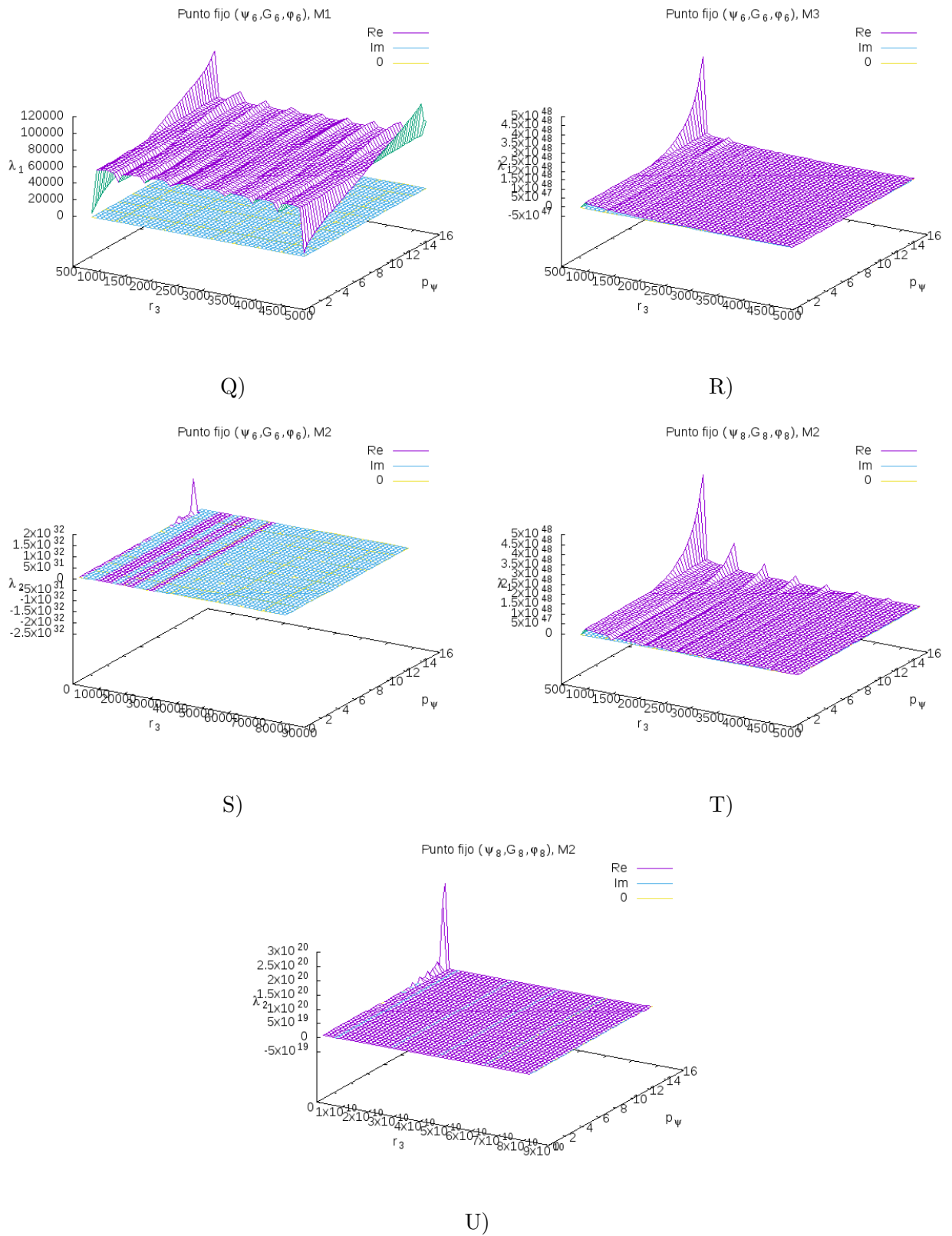


Figura 2.8: gráfica representativa de $\lambda = \lambda(r_3, P_\psi)$. Cada inciso denota un tipo de gráfica diferente.

En la Tabla 2.8 se resume la información con el mismo formato de numeración de la Tabla 2.6

Gráfica	Valor propio
A	001r, 101r, 201r, 221r, 621r, 821r, 001R, 002R, 003R, 101R, 102R, 103R, 221R, 621R, 821R
B	002r, 003r, 102r, 103r, 302r, 303r, 402r, 403r, 502r, 503r, 702r, 703r
C	011r, 211r, 311r, 411r
D	011R, 211R, 311R, 411R, 611R, 811R
E	012r, 013r, 021r, 301r, 312r, 313r, 321r, 401r, 402r, 413r, 421r, 501r, 601r, 701r, 801r, 021R, 022R, 023R, 201R, 301R, 302R, 303R, 321R, 322R, 323R, 401R, 402R, 403R, 421R, 422R, 423R, 501R, 502R, 503R, 601R, 701R, 702R, 703R, 801R
F	012R, 013R, 312R, 313R, 412R, 413R
G	022r, 023r, 322r, 323r, 422r, 423r
H	111r, 511r
I	111R, 112R, 113R, 511R, 512R, 513R, 711R, 712R, 713R
J	112r, 113r, 202r, 203r, 212r, 213r, 512r, 513r, 602r
K	121r, 521r, 721r
L	121R, 122R, 123R, 521R, 522R, 523R, 721R, 722R, 723R
M	122r, 123r, 522r, 523r, 722r, 723r
N	202R, 213R, 612R, 613R, 812R, 813R
O	222r, 2223r, 822r, 823r
P	222R, 223R, 622R, 623R
Q	611r
R	613r, 712r, 713r
S	622r, 623r
T	812r, 813R
U	822R, 823R

Tabla 2.8: valores de los puntos fijos

En la Tabla 2.9 se resume las regiones tomadas para su análisis, siguiendo la misma lógica de elección que la la Tabla 2.7.

Punto fijo	$r_{3\psi}$	P_ψ	Punto fijo	$r_{3\psi}$	P_ψ
0	8×10^8	15.0	4	8×10^8	15.0
	8.1×10^9	15.0		8.1×10^9	15.0
1	8×10^8	0.5	5	8×10^8	0.5
	8×10^8	15.0		8×10^8	15.0
	8.1×10^9	0.5		8.1×10^9	0.5
	8.1×10^9	15.0		8.1×10^9	15.0
3	8×10^8	15.0	7	8×10^8	0.5
	8.1×10^9	15.0		8×10^8	15.0
				8.1×10^9	0.5
				8.1×10^9	15.0

Tabla 2.9: regiones tomadas de los valores propios

El siguiente paso es simular la solución del sistema dado por las ecuaciones (2.1) en las regiones descritas en las Tablas 2.7 y 2.9 para poder analizar su comportamiento. Para ello se describe en la siguiente sección los métodos numéricos usados para resolver al sistema.

2.4. Diferencia finita

Una forma de resolver ecuaciones diferenciales usando simulación computacional consiste en discretizar las derivadas por diferencia finita. Para derivadas de primer orden de una sola variable, la derivada se aproxima de la siguiente manera:

Dada una función $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$

$$f'(c) \approx \frac{f(c+h) - f(c)}{h}, \quad (2.68)$$

en análisis numérico es común el uso de la nomenclatura $f^{n+1} := f(c+h)$ y $f^n := f(c)$, por lo que se tiene

$$f'(c) \approx \frac{f^{n+1} - f^n}{h}. \quad (2.69)$$

Si se conoce a que es igual dicha derivada, es muy útil para obtener el punto $n+1$, dado que se conoce el punto n . Ésto es, si $f'(c) = g(c)$, entonces

$$f^{n+1} = h[g(c)] + f^n. \quad (2.70)$$

Para derivadas de orden mayor y de mayor precisión se debe abordar de manera preliminar interpolación polinómica como se ve en la siguiente sección.

2.4.1. Interpolación polinómica

Dados N pares de puntos (x_i, f^i) , donde $f^i \equiv f(x_i)$ y $x_i \neq x_j$, se define la interpolación polinómica como aquel polinomio de grado n tal que:

$$p_n(x_i) = f^i \quad , \quad i = 0, 1, \dots, n \quad (2.71)$$

De aquí se procede de varias formas. La forma más evidente es encontrar los coeficientes del polinomio resolviendo la matriz de Vandermonde⁶, sin embargo, es un método poco práctico. Una alternativa mucho más eficiente es usar el enfoque de Newton, el cual consiste en usar pendientes sucesivas de todos los pares de puntos de la siguiente manera

$$\begin{aligned} f^0(x_0) &= f^0 & N &= 1, \\ f^1(x_0, x_1) &= \frac{f^0(x_1) - f^0(x_0)}{x_1 - x_0} & N &= 2, \\ f^2(x_0, x_1, x_2) &= \frac{f^1(x_1, x_2) - f^1(x_0, x_1)}{x_2 - x_0} & N &= 3, \end{aligned}$$

en general

$$f^i(x_0, x_1, \dots, x_{i-1}, x_i) = \frac{f^{i-1}(x_1, \dots, x_{i-1}, x_i) - f^{i-1}(x_0, x_1, \dots, x_{i-1})}{x_i - x_0} \quad (2.72)$$

Con ello se define la interpolación polinómica de Newton de la siguiente manera

$$\begin{aligned} p_0(x) &= f^0(x_0) & N &= 1, \\ p_1(x) &= p_0(x) + f^1(x_0, x_1)(x - x_0) & N &= 2, \\ p_2(x) &= p_1(x) + f^2(x_0, x_1, x_2)(x - x_0)(x - x_1) & N &= 3, \end{aligned}$$

en general

$$p_i(x) = p_{i-1}(x) + f^i(x_0, x_1, \dots, x_{i-1}, x_i) \prod_{j=0}^{i-1} (x - x_j). \quad (2.73)$$

Esta es una buena aproximación polinómica de fácil cálculo, pues es recursiva y por tanto añadir un punto más no requiere recalcular todo. Se puede pensar que añadir nuevos puntos mejora la exactitud de la aproximación, pero eso no necesariamente es así⁷.

⁶Ver cap.4 de la referencia [49].

⁷Se define la función error en un intervalo $[a, b]$ como

$$E_n f(x) = f(x) - p_n f(x)$$

donde el intervalo contiene los nodos de interpolación. Si los puntos de interpolación están uniformemente distribuidos, esto es $x_i = a + \frac{i}{n}$ con $h = \frac{b-a}{n}$, se puede demostrar que

2.4.2. Reglas de derivación numérica.

Al principio del capítulo se describió como se discretiza usando diferencia finita para derivadas de primer orden de una variable usando dos puntos. Es evidente que si se tienen más puntos la precisión de la derivada mejora y para ello es necesario usar interpolación polinómica de Newton. Notar que la ecuación (2.68) corresponde a la derivada del primer polinomio de interpolación de Newton haciendo $x_1 = x + h$ y $x_0 = x$

$$p_1(c) = f^1(x_0, x_1) = f^1(c, c + h) = \frac{f(c + h) - f(c)}{h} \approx f'(c) \quad (2.74)$$

Cambiando a $x_1 = c + h$ y $x_0 = c$ ó $x_1 = c - h$ y $x_0 = c + h$ se tiene

$$f'(c) \approx \frac{f(c) - f(c - h)}{h}, \quad f'(c) \approx \frac{f(c + h) - f(c - h)}{2h}. \quad (2.75)$$

A la ecuación (2.74) se le llama **diferencia finita progresiva** y a la ecuación (2.75) **diferencia finita regresiva** y **diferencia finita central**, respectivamente. Cualquiera de estas aproximaciones es buena siempre que no se produzcan errores de redondeo.

Si se deriva p_2 y los puntos tomados son cercanos

$$p_2'(c) = \frac{f^0(x_1) - f^0(x_0)}{x_1 - x_0} + \frac{f^1(x_1, x_2) - f^1(x_0, x_1)}{x_2 - x_0}(c - x_1) + \frac{f^1(x_1, x_2) - f^1(x_0, x_1)}{x_2 - x_0}(c - x_0) \approx f'(c), \quad (2.76)$$

si $x_0 = c - h$, $x_1 = c$ y $x_2 = c + h$, se obtiene la diferencia finita central, si $x_0 = c$, $x_1 = c + h$ y $x_2 = c + 2h$ ó $x_0 = c$, $x_1 = c - h$ y $x_2 = c - 2h$

$$f'(c) \approx \frac{-3f(c) + 4f(c + h) - f(c + 2h)}{2h}, \quad f'(c) \approx \frac{3f(c) - 4f(c - h) + f(c - 2h)}{2h}, \quad (2.77)$$

a estas relaciones se les llaman **diferencia finita progresiva de tres puntos** y **diferencia finita regresiva de tres puntos**.

$$|E_n f(x)| \leq \frac{h^{n+1}}{(n+1)!} \max |f^{(n+1)}(x)|.$$

La función error tiende a cero en muchas funciones, sin embargo, existen algunas que no lo cumplen, como la función de Runge, que se define como $f(x) = \frac{1}{1+x^2}$ (Ver pag. 44 y 45 de la referencia [49]).

Orden de derivada	Orden de precisión	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	2				$-\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$			
	4			$\frac{1}{12}$	$-\frac{2}{3}$	0	$\frac{2}{3}$	$-\frac{1}{12}$		
	6		$-\frac{1}{60}$	$\frac{3}{20}$	$-\frac{3}{4}$	0	$\frac{3}{4}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{60}$	
	8	$\frac{1}{180}$	$-\frac{4}{105}$	$\frac{1}{5}$	$-\frac{4}{5}$	0	$\frac{4}{5}$	$-\frac{1}{5}$	$\frac{1}{105}$	$-\frac{1}{180}$
2	2				1	-2	1			
	4			$-\frac{1}{12}$	$\frac{4}{3}$	$-\frac{5}{2}$	$\frac{4}{3}$	$-\frac{1}{12}$		
	6		$\frac{1}{90}$	$-\frac{12}{3}$	$\frac{3}{3}$	$-\frac{49}{2}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{12}{3}$	$\frac{1}{90}$	
	8	$-\frac{1}{560}$	$\frac{8}{315}$	$\frac{20}{5}$	$\frac{2}{5}$	$-\frac{18}{72}$	$\frac{2}{5}$	$-\frac{1}{5}$	$\frac{8}{315}$	$-\frac{1}{560}$

Tabla 2.10: en la parte superior se muestra el orden de la derivada, orden de precisión y el orden del punto a la izquierda y derecha del punto central que corresponde a 0. A mayor número de puntos mayor orden de precisión. Los números que están a la derecha de la columna del orden de precisión y debajo de los puntos aledaños al punto central corresponden a los coeficientes de la derivada numérica.

Para derivadas de segundo orden se prosigue de forma análoga, obteniéndose para **diferencia finita centrada**

$$f''(c) \approx p_2''(c) = \frac{f(c-2h) + f(c) - 2f(c-h)}{h^2} \quad (2.78)$$

Los coeficientes para las primeras derivadas y los primeros puntos para diferencia finita central⁸ se dan en la Tabla 2.10

A continuación se habla del error de la derivada numérica, pues es un punto importante a considerar para que los cálculos realizados no sean erróneos.

Error en la derivada numérica

Se puede encontrar el error de derivación numérica haciendo una expansión en serie de Taylor de la siguiente manera

$$f(c+h) = f(c) + hf'(c) + \frac{h^2}{2!}f''(\xi), \quad (2.79)$$

donde $\xi \in (c, c+h)$, luego

$$f'(c) - \frac{f(c+h) - f(c)}{h} = -\frac{h}{2!}f''(\xi), \quad (2.80)$$

este es el error para diferencia finita progresiva de primer orden de dos puntos. De manera análoga se obtiene el error para derivada central

⁸Ver referencia [50].

$$f(c+h) = f(c) + hf'(c) + \frac{h^2}{2!}f''(c) + \frac{h^3}{3!}f'''(\xi_1), \quad (2.81)$$

$$f(c-h) = f(c) - hf'(c) + \frac{h^2}{2!}f''(c) - \frac{h^3}{3!}f'''(\xi_2), \quad (2.82)$$

al restar ambas expresiones y despejar

$$f'(c) - \frac{f(c+h) - f(c-h)}{2h} = -\frac{h^2}{12}(f'''(\xi_1) + f'''(\xi_2)) = -\frac{h^2}{6}f'''(\xi) \quad (2.83)$$

donde $\xi \in (c-h, c+h)$.

Es claro que es más preciso usar tres puntos, que usar sólo dos y en general, entre más puntos se usen mayor exactitud se tiene y en principio cuanto más cercanos sean los puntos, es decir, cuanto más pequeño sea h , mayor será la precisión de la derivada, sin embargo, los computadores tienen errores de redondeo a la hora de calcular y entre más cercanos son los puntos, mayor será el error y por consiguiente el resultado se aleja del correcto. A estos errores de los llama **error de truncamiento** ($E_t(h)$) y **error de redondeo** ($E_r(h)$) respectivamente (el error de redondeo suele ser $|E_r(h)| = \frac{\epsilon}{h}$, donde ϵ es la magnitud de redondeo máximo del computador).

La forma de solucionar este problema, es usar un h óptimo, el cual considere ambos errores, por ejemplo, el error total $ET(h)$ para diferencia finita central a tres puntos es

$$|ET(h)| = |E_t(h) + E_r(h)| \leq |E_t(h)| + |E_r(h)| = \frac{\epsilon}{h} + \frac{Mh^2}{6}, \quad (2.84)$$

donde M es una cota de $f'''(\xi)$. Se deriva, se iguala a cero y se despeja a h , con lo que se tiene

$$h = \left(\frac{3\epsilon}{M}\right)^{\frac{1}{3}}. \quad (2.85)$$

Si se tiene un computador potente, ϵ considera muchos decimales y por lo tanto es muy pequeño, si la función tiene variaciones bruscas, como es nuestro caso, la cota M es grande y por lo tanto el valor de h tiende a cero. En caso de que no sea así, debe considerarse para evitar conclusiones erróneas.

2.4.3. Gradiente y Laplaciano

En esta tesis se discretiza el gradiente usando diferencia finita central a tres puntos con iguales incrementos, escribiéndose como

$$\begin{aligned} \nabla f(c_x, c_y) &= (\partial_x f(c_x, c_y), \partial_y f(c_x, c_y)) \\ &\approx \frac{1}{2h} (f(c_x+h, c_y) - f(c_x-h, c_y), f(c_x, c_y+h) - f(c_x, c_y-h)), \end{aligned} \quad (2.86)$$

en notación numérica

$$\nabla f(c_x, c_y) \approx \frac{1}{2h} (f^{n+1,m} - f^{n-1,m}, f^{n,m+1} - f^{n,m-1}). \quad (2.87)$$

El Laplaciano se discretiza de manera análoga con diferencia finita central a tres puntos con iguales incrementos

$$\nabla^2 f(c_x, c_y) \approx \frac{1}{h^2} (f^{n+1,m} + f^{n-1,m} + f^{n,m+1} + f^{n,m-1} - 4f^{n,m}). \quad (2.88)$$

2.5. Discretización del modelo bicapa epitelial

Al partir del sistema original en las ecuaciones (2.1) y notar que

$$\frac{\partial \psi^{n+1,m+1}}{\partial t} \approx \frac{\psi^{n+1,m+1} - \psi^{n,m}}{\Delta t}, \quad (2.89)$$

se discretiza la derivada temporal como en la ecuación (2.70)

$$\begin{aligned} \psi^{n+1} &= \Delta t [\nabla^2 \psi^n + \nabla \chi^n \cdot \nabla \psi^n + f(\psi^n, G^n)] + \psi^n \\ G^{n+1} &= \Delta t [D_G \nabla^2 G^n + g(\psi^n, G^n, \varphi^n)] + G^n \\ \varphi^{n+1} &= \Delta t \left[-\Lambda \left((\nabla^2)^2 \varphi^n + \nabla^2 \varphi^n (2 + \chi^n) + \varphi^n \right) + \nabla \chi^n \cdot \nabla \varphi^n + h(\varphi^n) \right] + \varphi^n. \end{aligned}$$

Para el gradiente y el Laplaciano, se discretizan usando las ecuaciones (2.87) y (2.88)

$$\nabla \psi^n = \frac{1}{2h} (\psi^{n+1,m} - \psi^{n-1,m}, \psi^{n,m+1} - \psi^{n,m-1}), \quad (2.90)$$

$$\nabla^2 \psi^n = \frac{1}{h^2} (\psi^{n+1,m} + \psi^{n-1,m} + \psi^{n,m+1} + \psi^{n,m-1} - 4\psi^{n,m}). \quad (2.91)$$

$$(2.92)$$

Notar que para calcular la ecuación (2.90), primero se calculan los gradientes y laplacianos de las ecuaciones (2.90) y (2.91).

Si sólo se quiere simular la evolución del sistema partiendo de ciertas condiciones iniciales casi constantes salvo por alguna pequeña perturbación, aquí termina el algoritmo, sin embargo, nuestra intención es simular una herida, lo que se consigue de la siguiente forma.

2.6. Herida

La simulación de una herida dado un patrón inicial, se consigue usando la forma que se muestra en la Figura 2.9, a través del siguiente algoritmo.

[I] Se toma el máximo valor de cada campo.

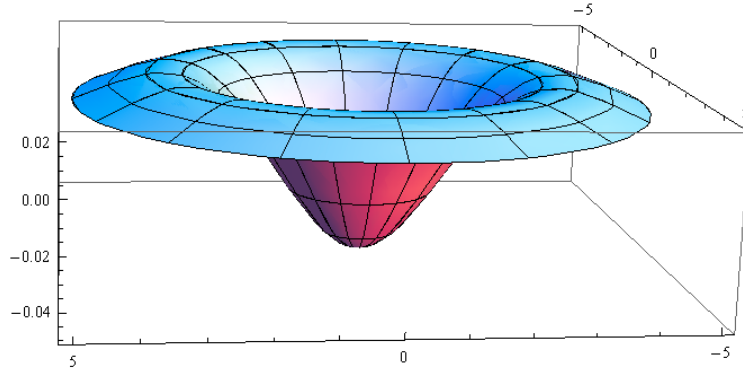


Figura 2.9: gráfica de la forma de la herida sobre las condiciones iniciales.

- [II] Se toma un círculo con centro en el centro del campo y radio $L/2$, siendo L el ancho del cuadrado, y se manda el valor del campo a una pequeña perturbación aleatoria, obteniéndose así un agujero. De manera indicial, los pixeles que cumplan con la siguiente condición son los que toman valores de una pequeña perturbación

$$\left(i - \frac{L}{2}\right)^2 + \left(j - \frac{L}{2}\right)^2 \leq \left(\frac{L}{4}\right)^2, \quad (2.93)$$

donde las coordenadas cartesianas son (i, j) .

- [III] Se usa una distribución normal para suavizar la frontera entre el agujero y la condición inicial de la solución numérica. Para lograr eso se toman "anillos" que cumplan con la siguiente condición que de manera indicial se escribe como

$$\left(1 - \frac{n+1}{\sigma}\right) \left(\frac{L}{4}\right)^2 < \left(i - \frac{L}{2}\right)^2 + \left(j - \frac{L}{2}\right)^2 \leq \left(1 - \frac{n}{\sigma}\right) \left(\frac{L}{4}\right)^2, \quad (2.94)$$

donde las coordenadas cartesianas son (i, j) , n es la variable de la distribución normal y σ su varianza. Aquellos puntos que cumplan dicha condición toman un valor aleatorio en el intervalo

$$\begin{aligned} & \left(\psi_{max} e^{-\left(\frac{n}{\sigma}\right)^2}, \psi_{max} e^{-\left(\frac{n+1}{\sigma}\right)^2}\right) & si & \quad n > 0, \\ & \left(\psi_{max} e^{-\left(\frac{n}{\sigma}\right)^2}, \psi_{max} + \epsilon\right) & si & \quad n = 0, \end{aligned} \quad (2.95)$$

donde ψ_{max} es el valor máximo del campo, σ es la varianza y ϵ es una pequeña perturbación.

2.6.1. Cálculo de área por cicatrizar

Finalmente, las ecuaciones para contabilizar el área por cicatrizar se obtienen comparando el valor del campo en la coordenada (i, j) con al valor máximo de dicho campo (ψ_{max}) de la siguiente manera

$$A = \sum_{C.A.}^N 1_{i,j} - \sum_{C.A.}^N \frac{\psi_{i,j}}{\psi_{max}} = N - \sum_{C.A.}^N \frac{\psi_{i,j}}{\psi_{max}} \quad (2.96)$$

donde $C.A.$ son las coordenadas del agujero, N es el número total de coordenadas.

Para normalizar el área simplemente se divide la expresión anterior entre N

$$\hat{A} = \frac{A}{N} = 1 - \frac{1}{N} \sum_{C.A.}^N \frac{\psi_{i,j}}{\psi_{max}}. \quad (2.97)$$

Si $\forall \psi_{i,j} = \psi_{max}$, entonces $\sum_{C.A.}^N \frac{\psi_{i,j}}{\psi_{max}} = N$ y por lo tanto la ecuación (2.97) es cero, es decir, si todos los pixeles han alcanzado su máximo valor, el área por regenerar es cero.

Si $\forall \psi_{i,j} = 0$, entonces $\sum_{C.A.}^N \frac{\psi_{i,j}}{\psi_{max}} = 0$ y por lo tanto la ecuación (2.97) es uno, es decir, si todos los pixeles tienen valor cero, toda el área falta por regenerarse.

Ambos límites coinciden con lo esperado, por lo tanto, es una buena forma de calcular el área por regenerar.

Para la densidad celular por unidad de área ρ , se compara la suma de todos los valores de los puntos de la herida con la suma del valor máximo de los puntos de la herida, es decir, se compara el valor numérico actual con el máximo

$$\rho = \frac{\sum_{C.A.}^N \psi_{i,j}}{\sum_{C.A.}^N \psi_{max}} = \frac{\sum_{C.A.}^N \psi_{i,j}}{\psi_{max}N} \quad (2.98)$$

Al igual que en el caso anterior se prosigue a tomar límites. Si $\forall \psi_{i,j} = \psi_{max}$, entonces $\sum_{C.A.}^N \psi_{i,j} = \psi_{max}N$ y por lo tanto la ecuación (2.98) es uno, es decir, la densidad por unidad de área está completa.

Si $\forall \psi_{i,j} = 0$, entonces $\sum_{C.A.}^N \psi_{i,j} = 0$ y por lo tanto la ecuación (2.98) es cero, es decir, la densidad por unidad de área es nula y al igual que en el caso del área, los límites coinciden con lo esperado. Además, se normalizan las áreas para evitar redundancia (información poco relevante) e independencia de las unidades de medición. Con esto se han desarrollado todos los métodos numéricos necesarios para la simulación, lo cual se muestra en el siguiente capítulo.

Capítulo 3

Solución numérica y aplicaciones biológicas.

3.1. Formación de patrones de las soluciones numéricas

Para resolver el sistema de ecuaciones del modelo expresado por las ecuaciones (2.1), se usan las ecuaciones de discretización de gradiente (2.87) y Laplaciano (2.88), desarrolladas en la sección de diferencia finita 2.4. Para las condiciones de espacio y tiempo se toma una malla cuadrada de 128 pixeles de lado con 200,000 iteraciones, en donde 4000.0 iteraciones es equivalente a 15.0 días. Los incrementos dt son de 0.0001, los incrementos dx y dy son de 0.5. Para estudiar el modelo de las ecuaciones(2.1) se usa la siguiente estrategia

- [I] Se simula el modelo alrededor de los puntos fijos y se asigna el valor numérico a los parámetros de la Tabla 2.1, excepto por $r_{3\psi}$ y p_ψ que toman los valores de la Tabla 2.7.
- [II] Se toma la última iteración de aquel patrón que tenga una morfología lo más similar a la piel y se simula una herida, para luego volver a ejecutar 200,000 iteraciones y se asigna el valor numérico a los parámetros D_ψ , D_G , ψ_c , φ_c , S_G y Λ de la Tabla 2.1, mientras que el restante se consigue con experimentación *in silico*.

El hardware usado es con una laptop Acer Aspire E1-430-4491. El software usado consiste es sistema operativo Ubuntu 14.04.06 LTS, Python 3.7 y librerías matemáticas y gráficas, y GnuPlot como graficador.

3.1.1. Caso: $r_{3\psi} \neq r_{3\varphi}$

Se hace simulación a 200,000 iteraciones variando los parámetros ψ y $r_{3\psi}$ en las regiones de la Tabla 2.7 usando discretización diferencia finita como se mencionó en la sección 2.4 para densidad celular de la epidermis ψ , densidad celular de la dermis φ y concentración de GF G . Aunque las condiciones iniciales son diferentes para cada punto fijo, la forma en la que se ven es la misma, como se muestra en la Figura 3.1, en la que se dio una perturbación alrededor de los puntos fijos de 0.01 unidades. La imagen mostrada corresponde a una toma topográfica de la piel.

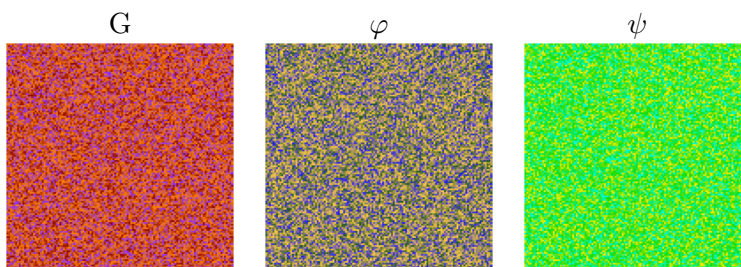


Figura 3.1: toma topográfica de las condiciones iniciales para cualquier punto fijo.

A continuación se muestra una gráfica representativa de los diferentes tipos de patrones encontrados¹ de las simulaciones a 200,000 iteraciones, exponiendo las vistas topográficas de la dermis, epidermis y los factores de crecimiento. Además, se muestran los perfiles horizontales con coordenada vertical de 64 pixeles de la dermis y epidermis.

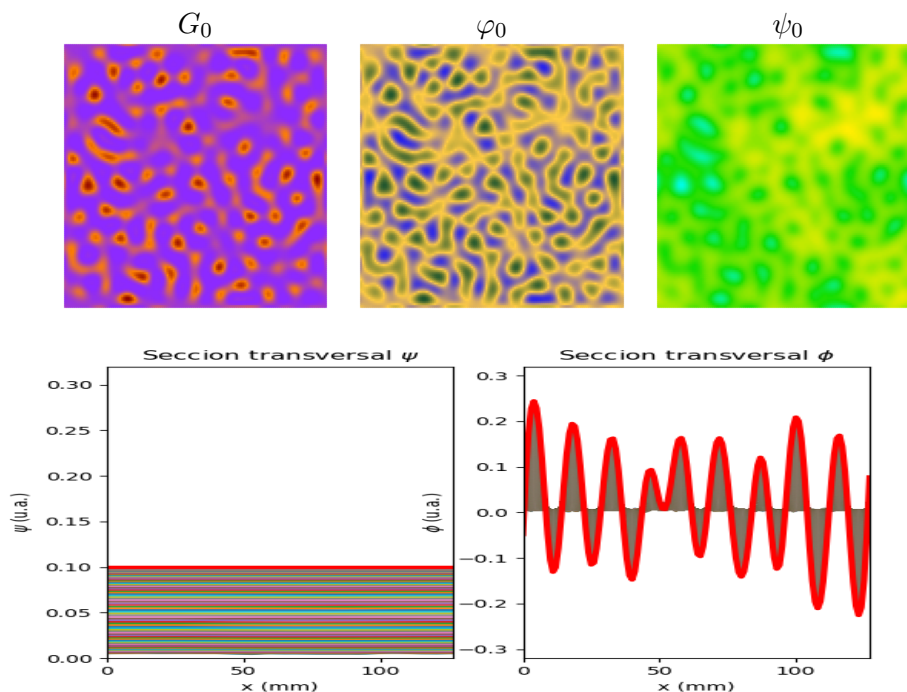


Figura 3.2: solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 10^3$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

¹El resto de simulaciones están en la sección B.1.

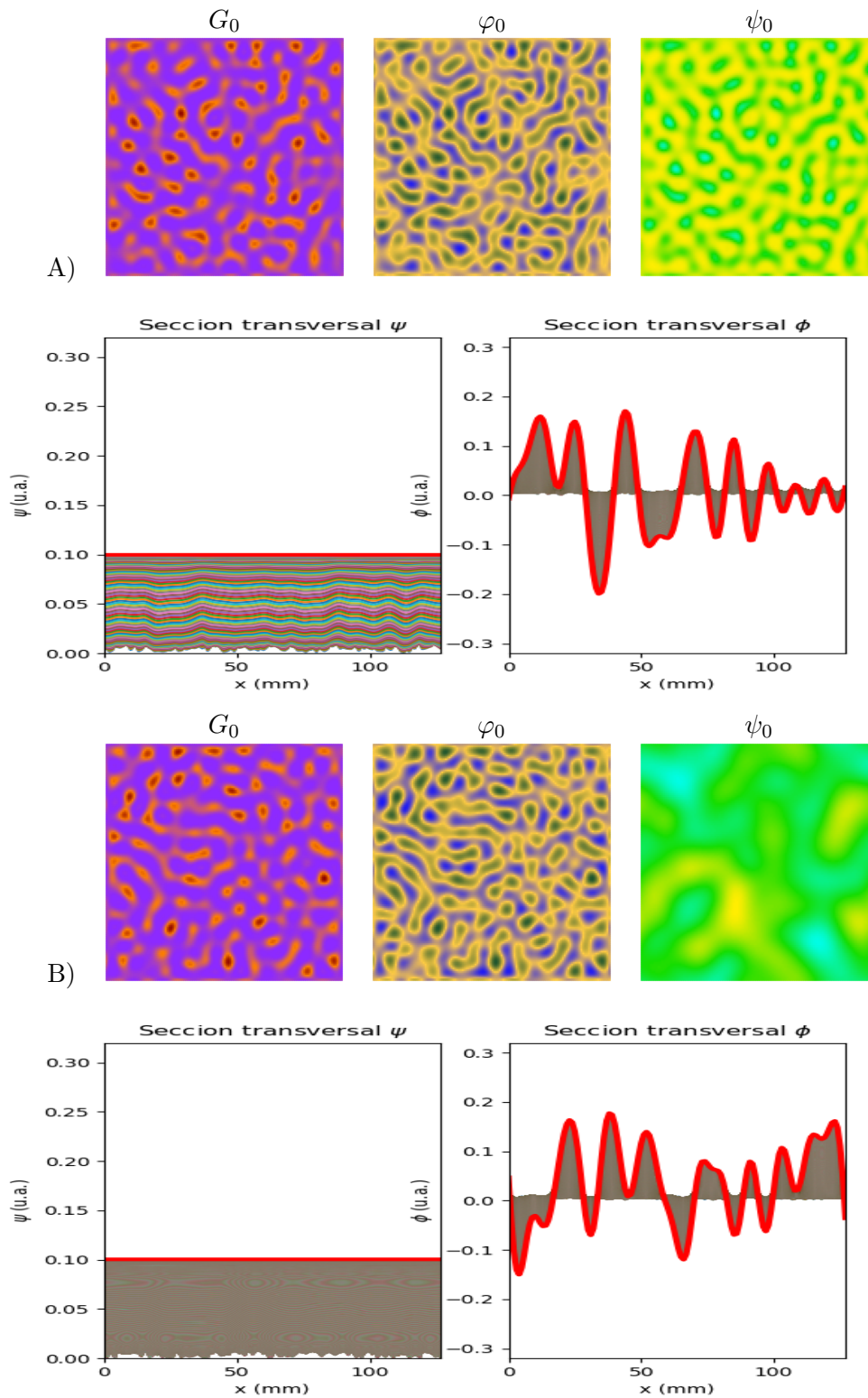


Figura 3.3: A) Solución numérica de las ecuaciones para 2.1 $r_{3\psi} = 80 \times 10^3$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_{3\psi} = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

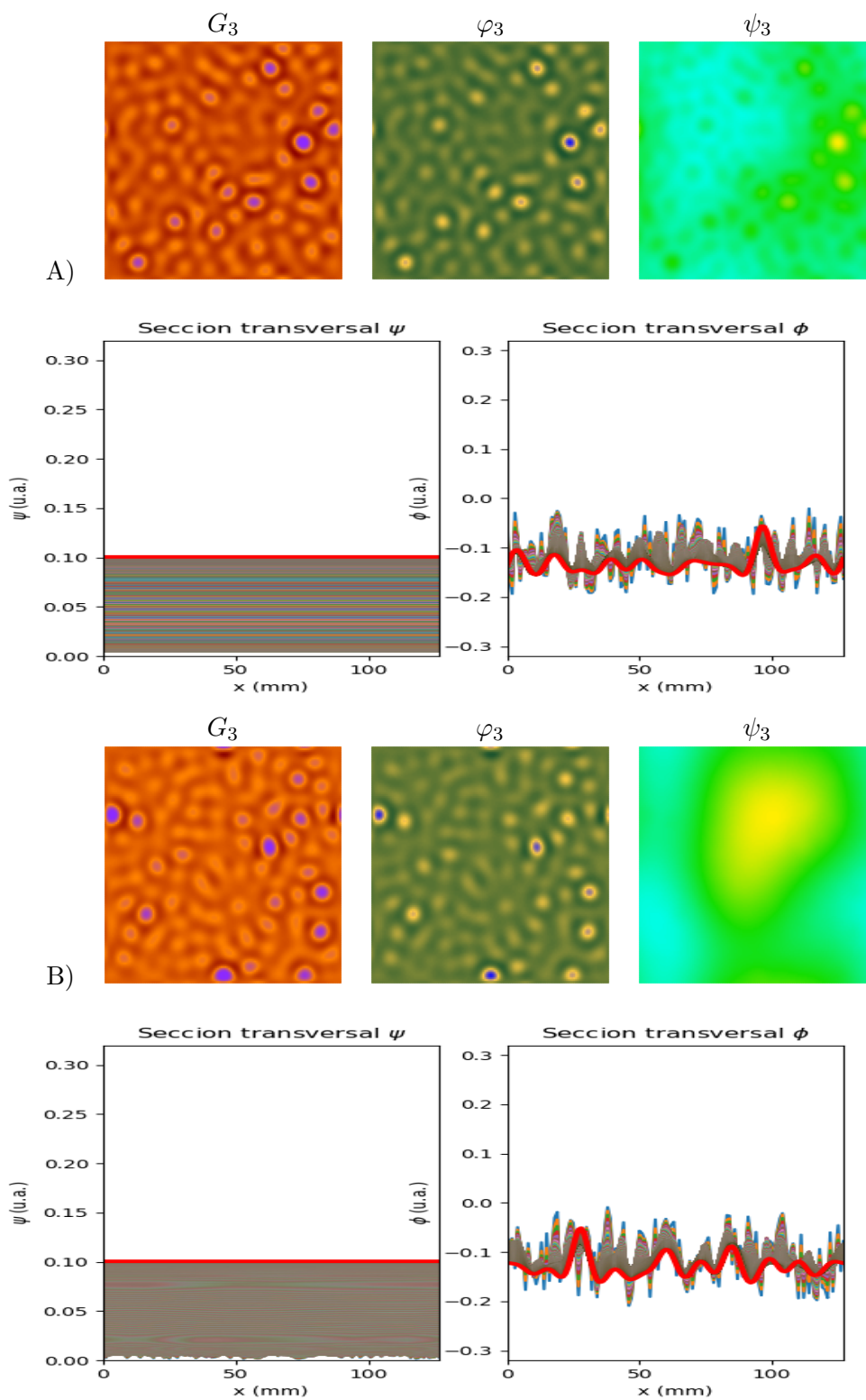


Figura 3.4: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 10^3$, $P_\psi = 0.5$; B) $r_{3\psi} = 80 \times 10^3$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

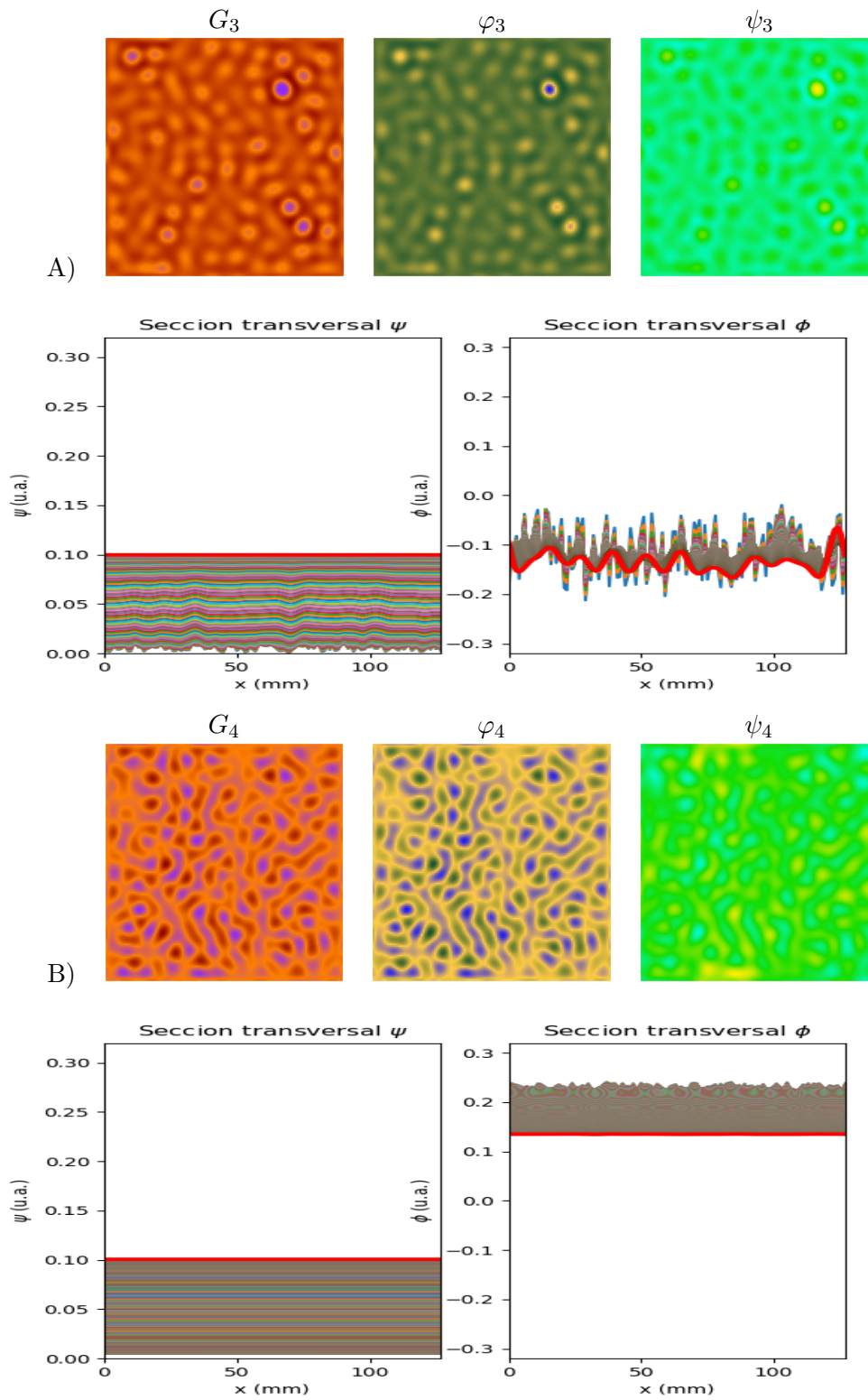


Figura 3.5: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 80 \times 10^3$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_{3\psi} = 10^3$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

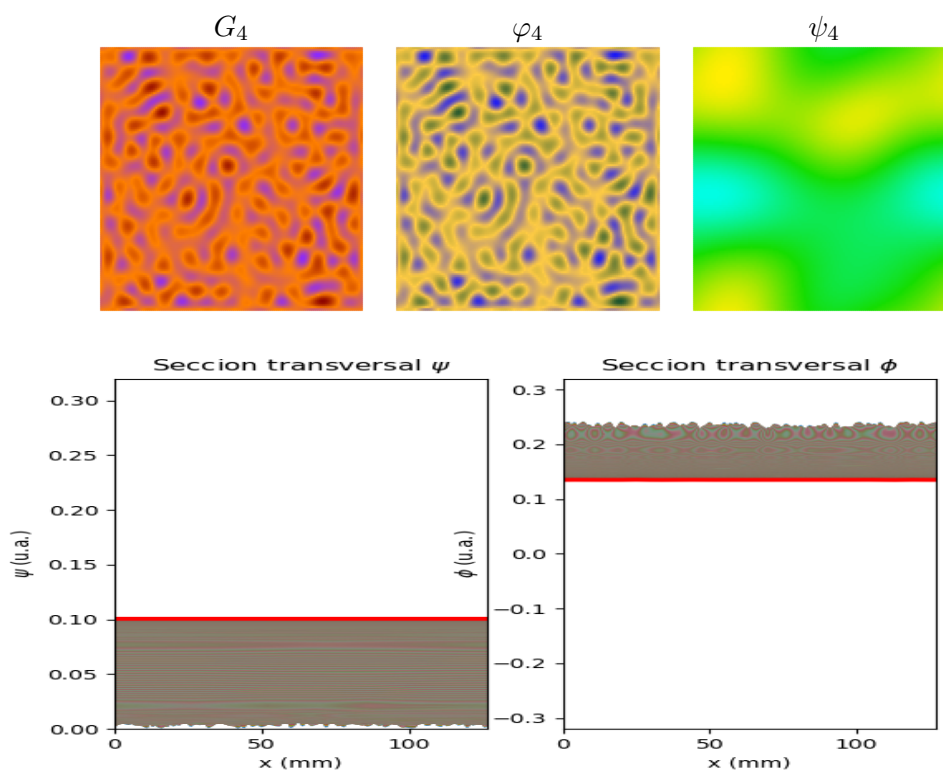


Figura 3.6: Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 80 \times 10^3$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

3.1.2. Caso: $r_{3\psi} = r_{3\varphi}$

Como en la sección 3.1.1 se muestra una gráfica representativa de los diferentes tipos de patrones encontrados² de las simulaciones a 200,000 iteraciones, variando los parámetros ψ y $r_{3\psi}$ en las regiones de la Tabla 2.9 con las mismas condiciones mencionadas en la sección anterior salvo que $r_{3\varphi}$ toma el valor de $r_{3\psi}$.

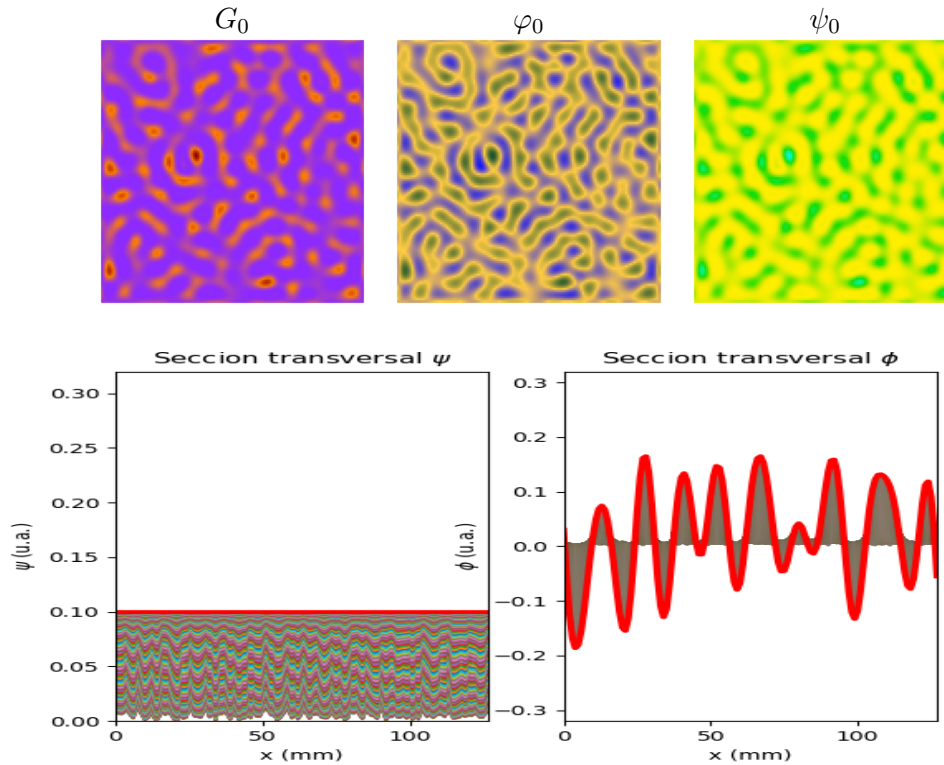


Figura 3.7: solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

²El resto de simulaciones están en la sección B.2.

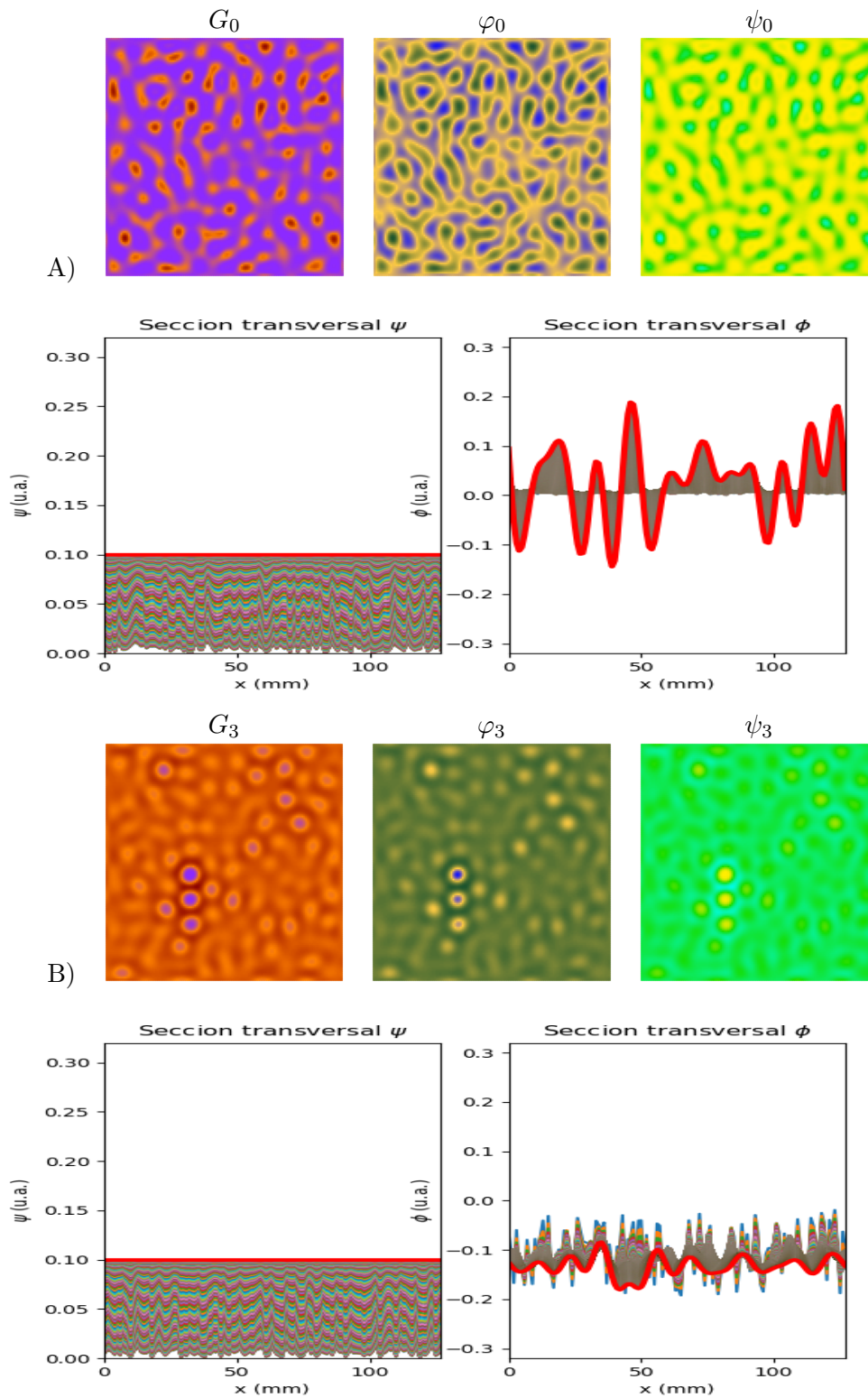


Figura 3.8: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_3 = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

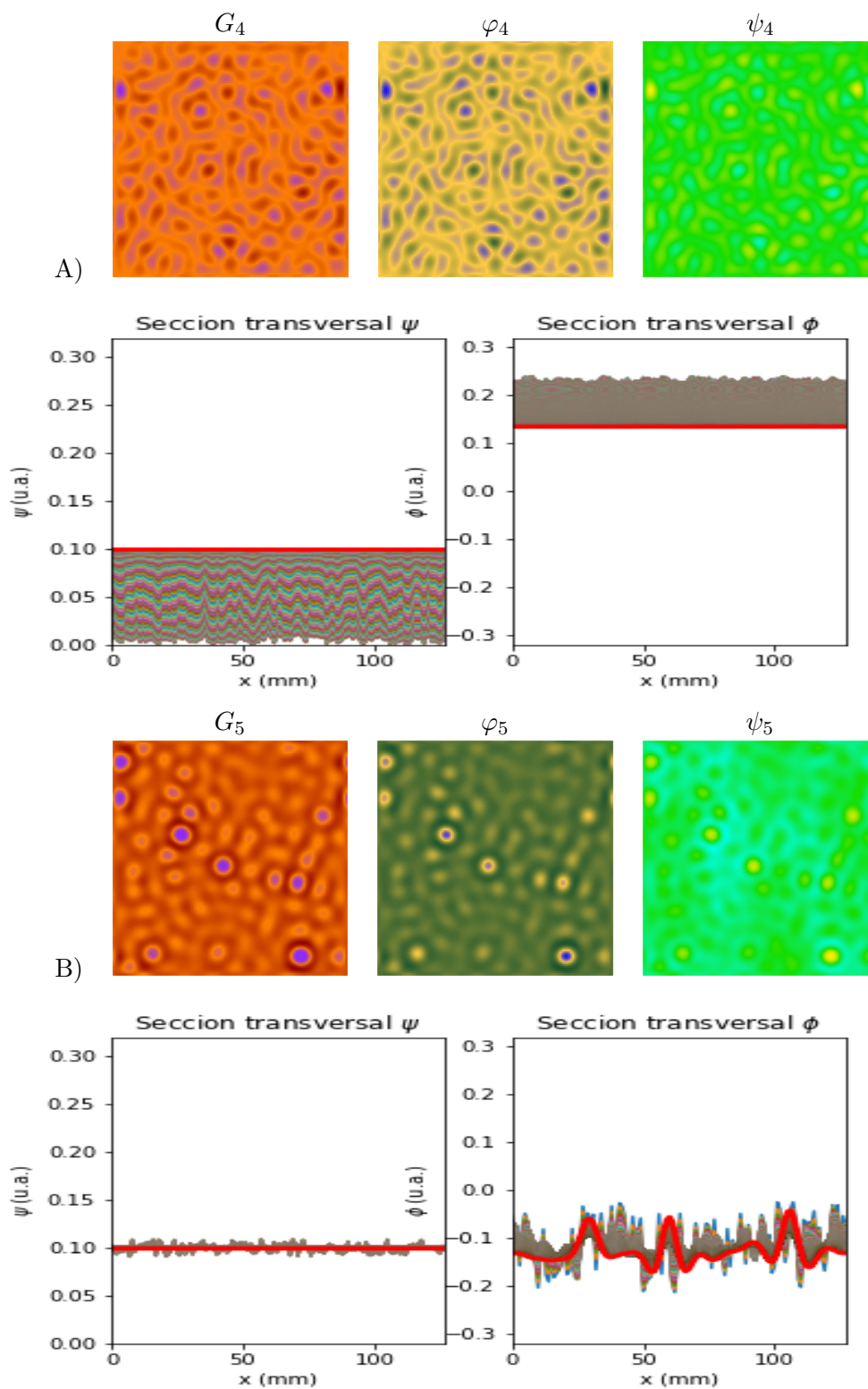


Figura 3.9: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_3 = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

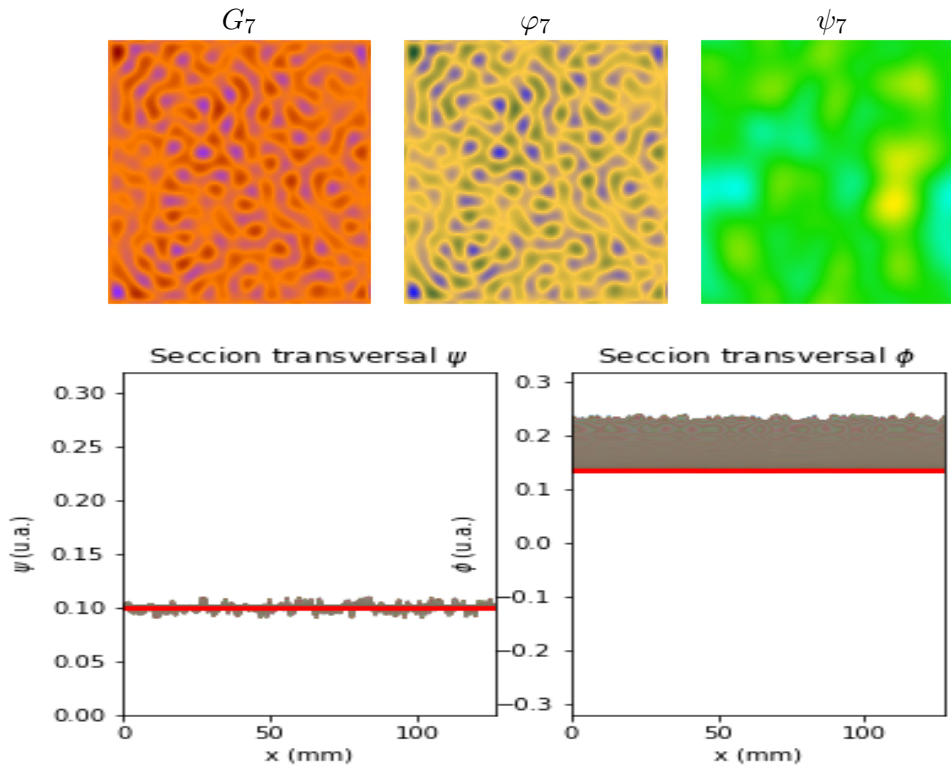


Figura 3.10: solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

Como se puede ver, cada condición inicial aplicada a cada uno de los puntos fijos, en ambos casos estudiados, genera alguno de los siguientes comportamientos.

- Morfología granular en dermis, epidermis y GF en la vista topográfica. Morfología plana en la sección transversal de la epidermis y oscilante, en mayor o menor medida, en la sección transversal de la dermis.
- Morfología granular en dermis y epidermis en la vista topográfica y de manchas con algunos gránulos en la vista topográfica de los GF. Morfología plana en la sección transversal de la epidermis y oscilante, en mayor o menor medida, en la sección transversal de la dermis.
- Morfología granular en dermis y epidermis en la vista topográfica y de manchas en la vista topográfica de los GF. Morfología plana en la sección transversal de la epidermis y oscilante, en mayor o menor medida, en la sección transversal de la dermis.

Además, se observa que en el caso en que las condiciones iniciales son diferentes a los puntos críticos poblacionales ψ_c y φ_c , tanto la dermis como la epidermis tienden a saturarse en los puntos críticos antes mencionados. En caso contrario, la dermis y la epidermis se mantienen estables.

Finalmente, se observa que hay puntos fijos en los que el sistema presenta robustez en las regiones estudiadas, es decir, el sistema no es sensible ante perturbaciones de alguna de las variables analizadas, sin embargo, también se observa el comportamiento opuesto en los resultados de otros casos. Si se quiere conclusiones más confiables, hace falta un análisis más profundo en regiones más extensas.

Con base a los perfiles mostrados, se observa que hay algunos que presentan un parecido mayor a la morfología de la piel, como se presenta en la siguiente sección.

3.2. Aplicación biológica

Se usan los datos experimentales del área de regeneración de la rata macho Wistar número 3 de la referencia [14], a la que se le hizo 3 heridas quirúrgica en forma de uso³ de $12mm \times 6mm$ con un profundidad que alcanza la fascia muscular del lomo de la rata. La primera herida es recubierta con membrana de PLA/PVA, la segunda herida con membrana PLA/PVA y extracto de quercus ilex y la tercera con extracto de quercus ilex⁴.

3.2.1. Ajuste de datos experimentales

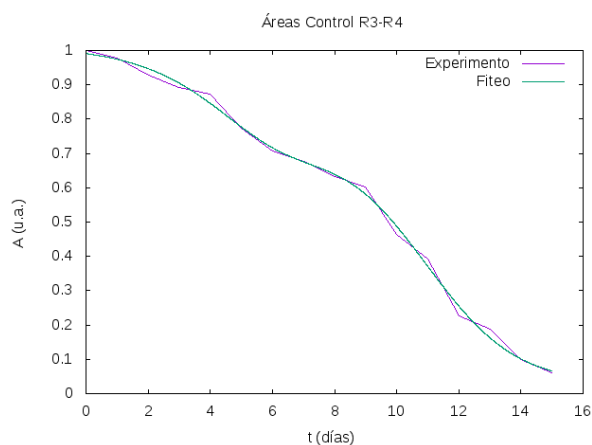
Antes de simular la herida, se normalizan los datos experimentales y se aproximan con expresiones matemáticas obtenidas por medio de mínimos cuadrados, con el fin de eliminar lo mejor posible errores experimentales, tales como el movimiento del biomodelo al momento de tomar mediciones o el error inherente de la medición. En las Figuras 3.11,3.12,3.13 y 3.14 se grafican los datos experimentales normalizados y la gráfica ajustada con mínimos cuadrados.

El error en la comparación entre los datos experimentales y la simulación se mide usando la siguiente ecuación

$$Error = \frac{\sum_{i=1}^N Error_i}{N} \quad \text{con} \quad Error_i = \frac{|dato\ simulacion_i - dato\ experimento_i|}{dato\ experimento_i} \quad (3.1)$$

³Ee le llama así porque se usó bisturí de tipo punch con una boca en forma de uso.

⁴Ver capítulos 6 y 7 de la referencia [14] para mayor detalle.



$$C(x) = ae^{-\frac{(x-b)^2}{c}} + \frac{d}{1+e^{-\frac{x-g}{h}}} + k$$

$$a = 0.480682$$

$$b = 8.52296$$

$$c = 14.3689$$

$$d = -0.97282$$

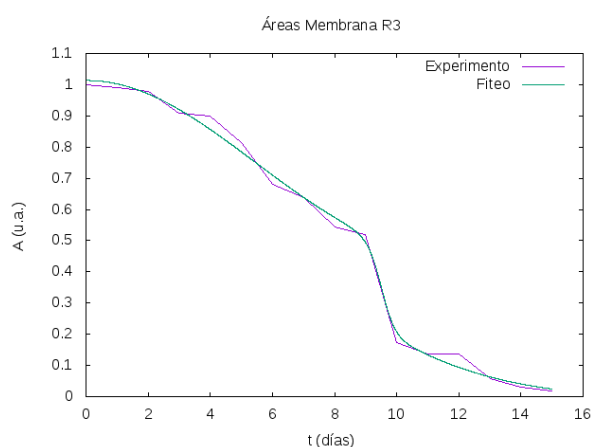
$$g = 5.28972$$

$$h = 1.43913$$

$$k = 1.01202$$

$$Error = 3.9\%$$

Figura 3.11: comparación de la curva fiteada $C(x)$ con los datos experimentales de la herida control de la rata Wistar número 3, que también fue usada como referencia para la rata 4 en dicho trabajo.



$$M(x) = a\frac{e^{bx^2}}{c+de^{gx^2+hx}} + ke^{-lx^2} + m$$

$$a = 0.351669$$

$$b = 0.0038669$$

$$c = 1.72936$$

$$d = 2.13999e - 06$$

$$g = 0.329987$$

$$h = -1.69745$$

$$k = 0.816129$$

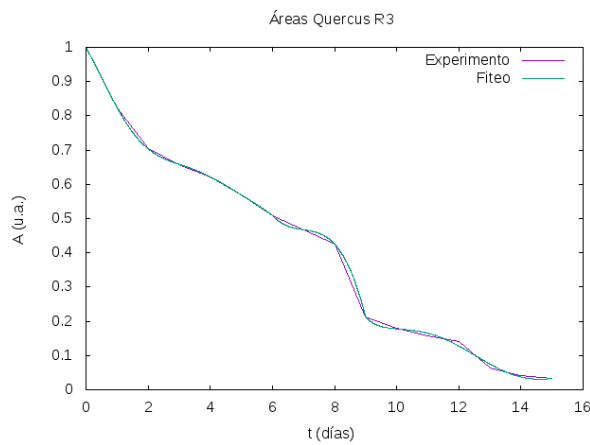
$$l = 0.0145971$$

$$m = -0.00592767$$

$$Error = 9.3\%$$

Figura 3.12: comparación de la curva fiteada $M(x)$ con los datos experimentales de la herida tratada con membrana PLA/PVA de la rata Wistar número 3.

$$Q_1(x) = ae^{-\frac{(x-b)^2}{c}} + \frac{d}{1+e^{-\frac{x-g}{h}}} + \frac{k \sin(lx+m)}{lx+m} + n \frac{e^{-\frac{(x-o)^2}{p}}}{q+e^{-\frac{(x-o)^2}{p}}}$$



con $x \in [0, 6) \cup (9, 15]$

$$a = 0.166902$$

$$b = 7.7697$$

$$c = 0.644394$$

$$d = -1.21757$$

$$g = 6.01362$$

$$h = 1.8443$$

$$k = 0.32972$$

$$l = 1.03368$$

$$m = -3.99063$$

$$n = 3.88768$$

$$o = 3.26413$$

$$p = 4.94851$$

$$q = 3.8128$$

$$r = 3.0696$$

$$Error = 3\%$$

$$Q_2(x) = sx^3 + tx^2 + ux + v$$

con $x \in [6 \cup 9]$

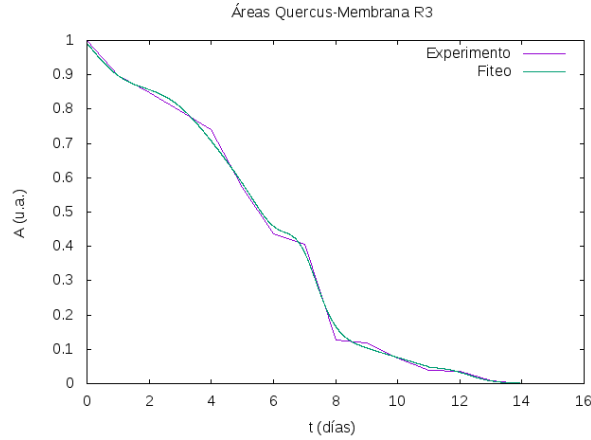
$$s = -0.0282901$$

$$t = 0.593733$$

$$u = -4.16705$$

$$v = 10.2474$$

Figura 3.13: comparación de las curvas fiteadas $Q_1(x)$ y $Q_2(x)$ con datos experimentales de la herida tratada con extracto de quercus ilex de la rata Wistar número 3.



$$Q(x) = a_Q e^{-\frac{(x-b_Q)^2}{c_Q}} + \frac{d_Q}{1+e^{-\frac{x-g_Q}{h_Q}}} + k_Q \frac{\sin(l_Q x + m_Q)}{l_Q x + m_Q} + n_Q \frac{e^{-\frac{(x-o_Q)^2}{p_Q}}}{q_Q + r_Q e^{-\frac{(x-o_Q)^2}{p_Q}}}$$

$$M(x) = a_M \frac{b_M x^2}{c_M + d_M e^{g_M x^2 + h_M x}} + k_M e^{-l_M x^2} + m_M$$

$$\begin{aligned} a_M &= 0.351669 \\ b_M &= 0.0038669 \\ c_M &= 1.72936 \\ d_M &= 2.13999e-06 \\ g_M &= 0.329987 \\ h_M &= -1.69745 \\ k_M &= 0.816129 \\ l_M &= 0.0145971 \\ m_M &= -0.00592767 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} a_Q &= 0.166902 \\ b_Q &= 7.7697 \\ c_Q &= 0.644394 \\ d_Q &= -1.21757 \\ g_Q &= 6.01362 \\ h_Q &= 1.8443 \\ k_Q &= 0.32972 \\ l_Q &= 1.03368 \\ m_Q &= -3.99063 \\ n_Q &= 3.88768 \\ o_Q &= 3.26413 \\ p_Q &= 4.94851 \\ q_Q &= 3.8128 \\ r_Q &= 3.0696 \end{aligned}$$

$$QM(x) = aQ(x+c)\sqrt{M(x+d)} + bQ(x+c)M(x+k) + l$$

$$\text{con } x \in [0, 11]$$

$$\begin{aligned} a &= -2.17747 \\ b &= 3.41082 \\ c &= 0.809598 \\ d &= -1.99158 \\ k &= -2.18183 \\ l &= 0.0172768 \end{aligned}$$

$$A \frac{1+me^{-\frac{x-t_0}{T}}}{1+e^{-\frac{x-t_0}{T}}} + c$$

$$\text{con } x \in (11, 15]$$

$$\begin{aligned} A &= 0.049546 \\ m &= 0.0005622189/A \\ t_0 &= 12.286 \\ T &= 0.41442 \\ c &= -0.000071 \end{aligned}$$

$$\text{Error} = 8\%$$

Figura 3.14: comparación de la curva fiteada $QM(x)$ con datos experimentales de la herida tratada con membrana PLA/PVA y extracto de quercus ilex de la rata Wistar número 3.

3.2.2. Análisis de la simulación

Para simular una herida se toma como condición inicial a la solución numérica donde $r_{3\psi} \neq r_{3\varphi}$ para el punto fijo 1 con parámetros $r_{3\psi} = 8.1 \times 10^9$ y $p_{\psi} = 15.0$ y se prosigue como se describe en la sección 2.6. A los parámetros D_{ψ} , D_G , ψ_c , φ_c , S_G y Λ se les asigna el valor numérico de la Tabla 2.1, mientras que el restante se consigue con experimentación *in silico*.

Con el fin de analizar la simulación en el momento del cierre de la herida y su posterior regeneración en las capas profundas, se presentan dos momentos en el periodo de cicatrización, a los 15 y 750 días respectivamente. Además de mostrar cortes transversales de la epidermis, dermis, el área por regenerar y las densidades celulares de ambas capas de la piel, así como la concentración de factores de crecimiento para la herida control, la herida con membrana PLA/PVA, herida con membrana PLA/PVA y extracto de quercus ilex y herida con extracto de quercus ilex.

De manera análoga a la sección anterior, el error en la comparación entre los datos experimentales y la simulación se mide usando la ecuación (3.1).

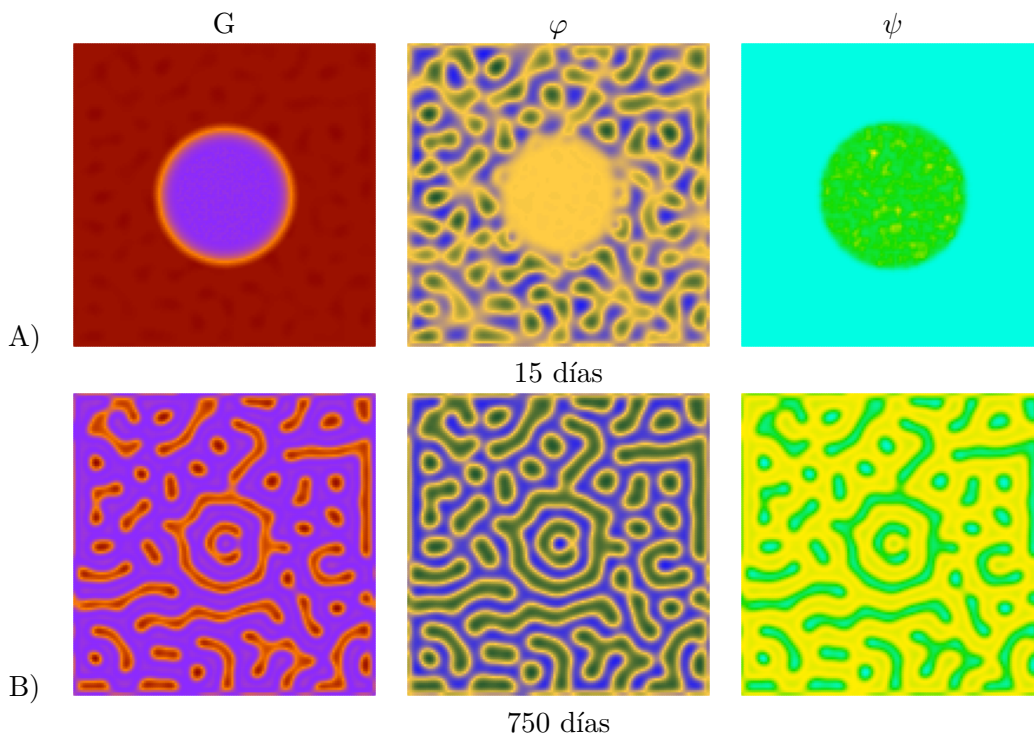


Figura 3.15: vista topográfica de la simulación de la herida **control** A) a los 15 días, B) a los 750 días.

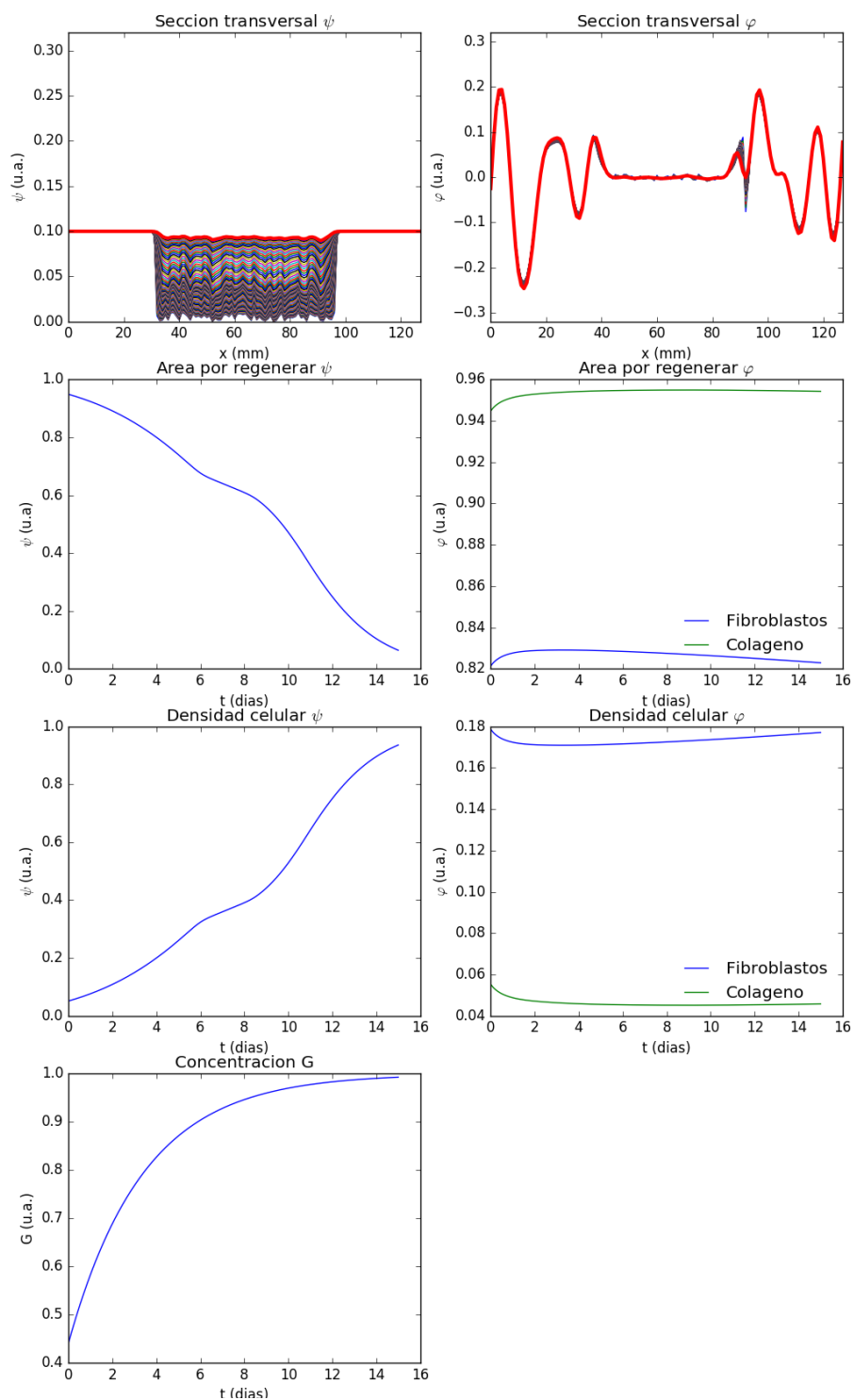


Figura 3.16: corte transversal de la simulación de la herida **control** de las diferentes capas de la herida a los 15 días.

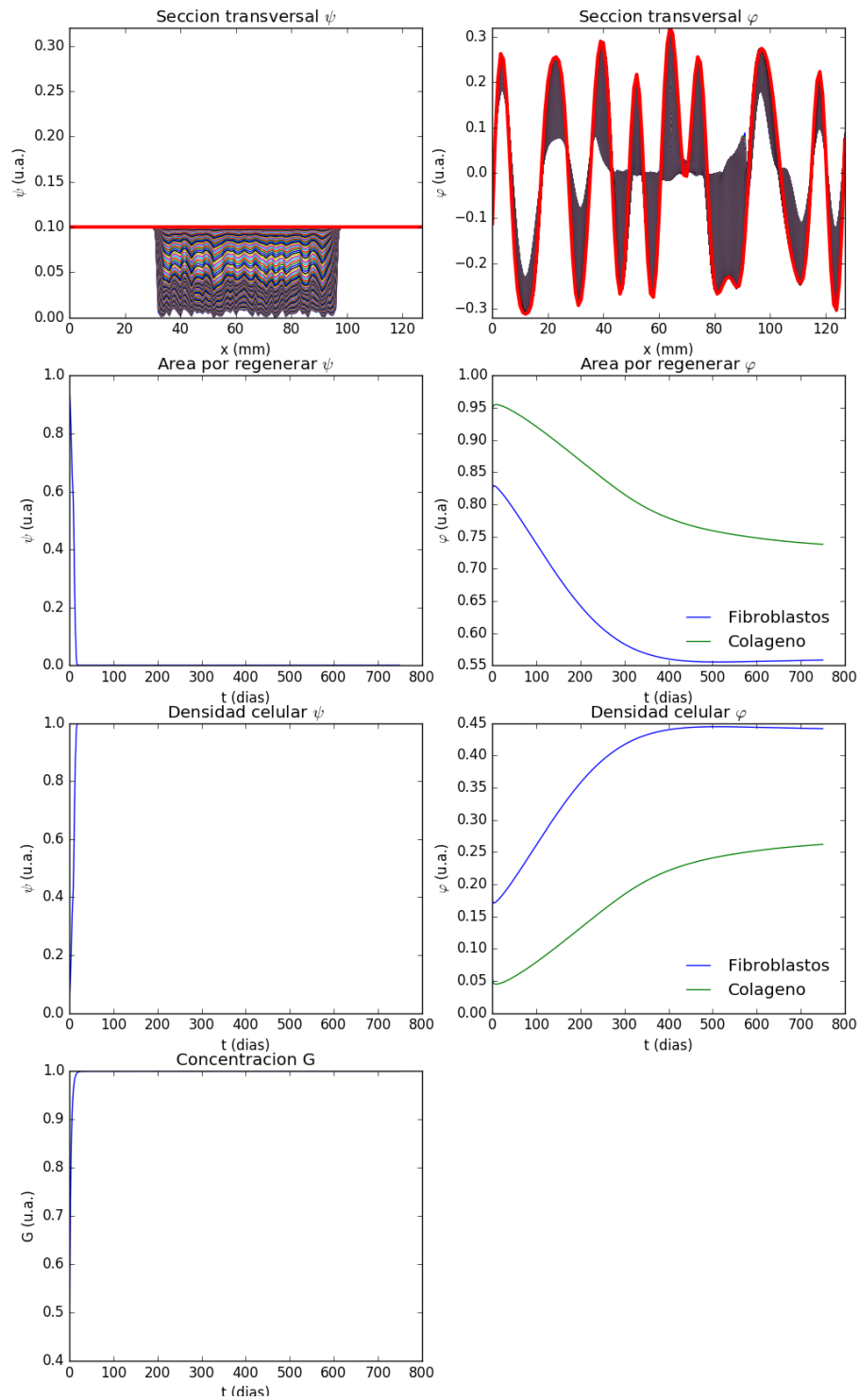


Figura 3.17: corte transversal de la simulación de la herida **control** de las diferentes capas de la herida a los 750 días.

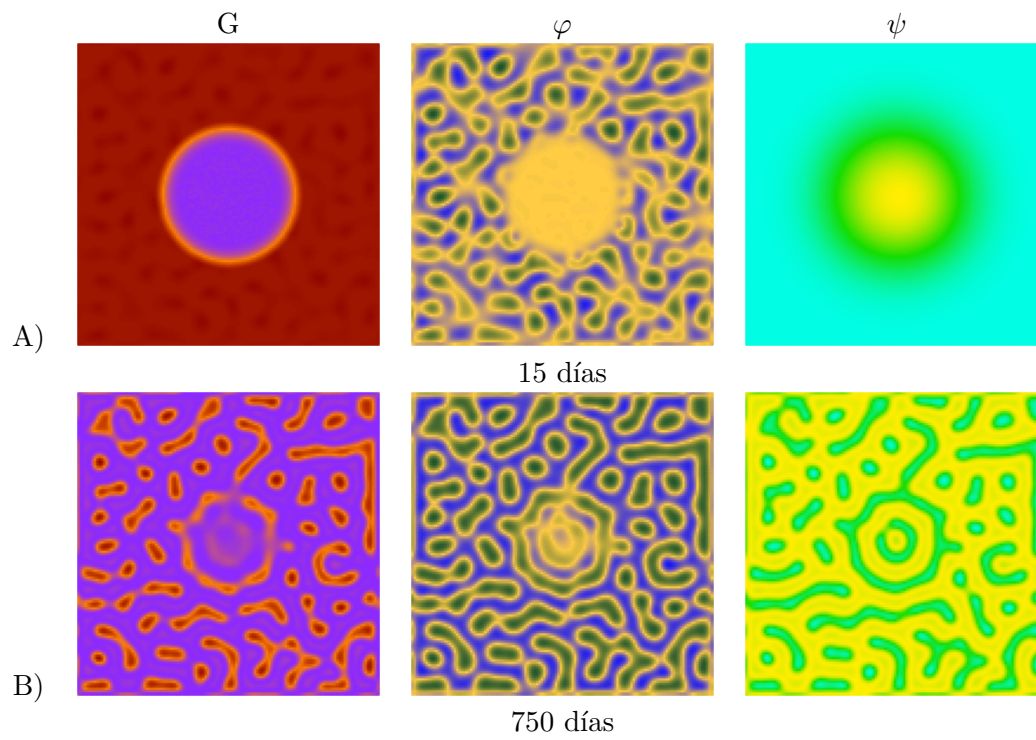


Figura 3.18: vista topográfica de la simulación de la herida con **membrana PLA/PVA** A) a los 15 días, B) a los 750 días.

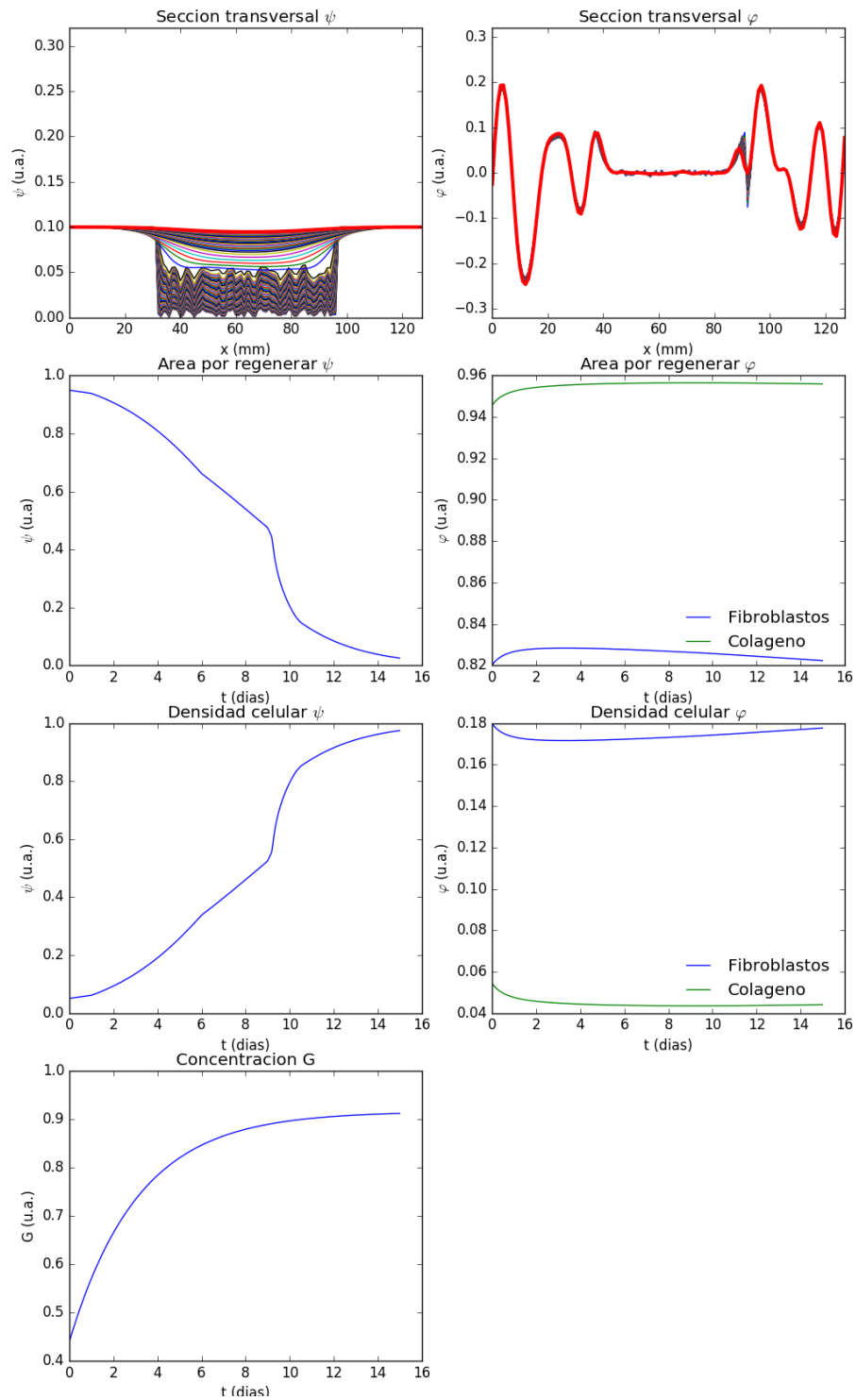


Figura 3.19: corte transversal de la simulación de la herida con **membrana PLA/PVA** de las diferentes capas de la herida C) a los 15 días.

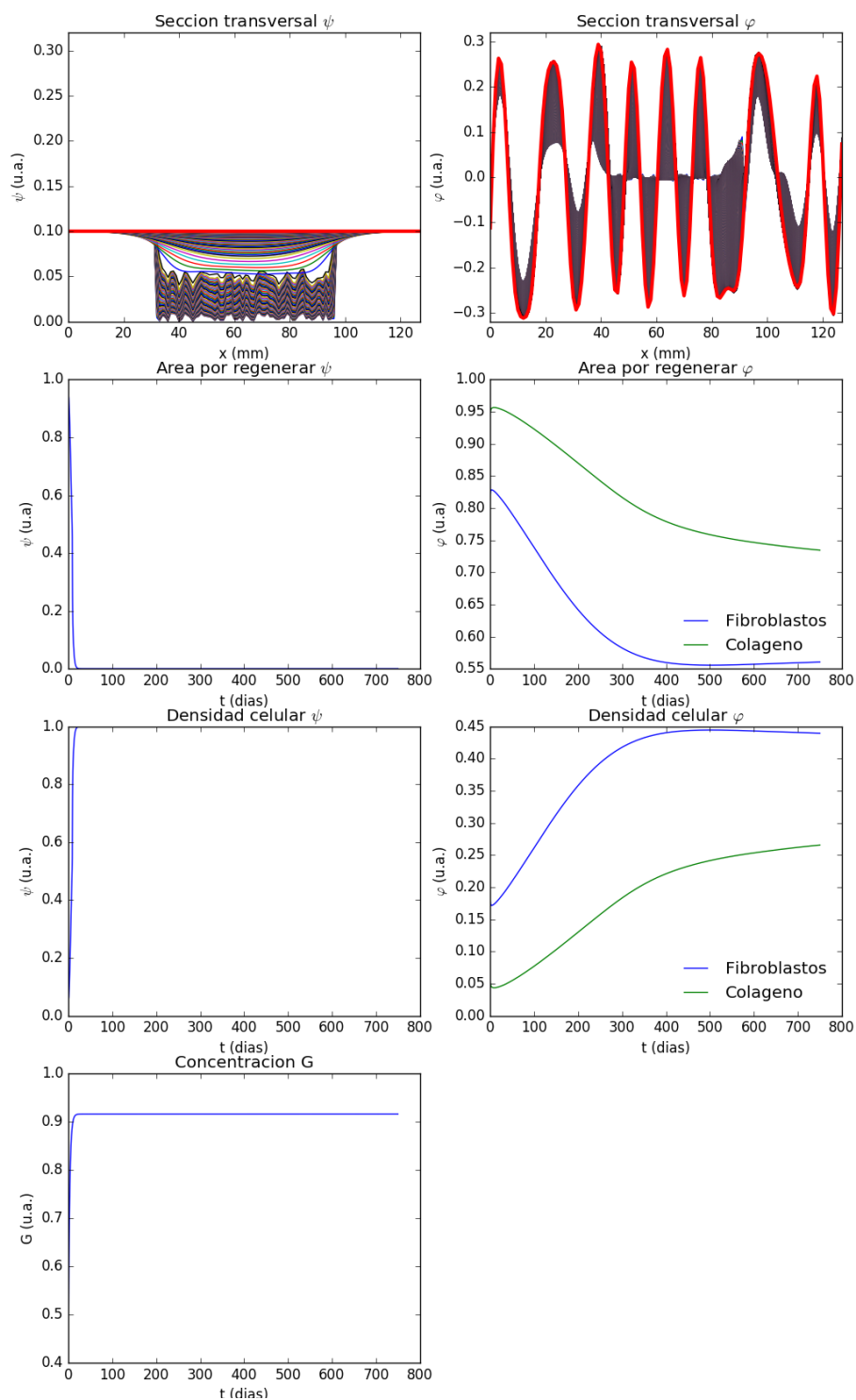


Figura 3.20: corte transversal de la simulación de la herida con **membrana PLA/PVA** de las diferentes capas de la herida C) a los 15 días.

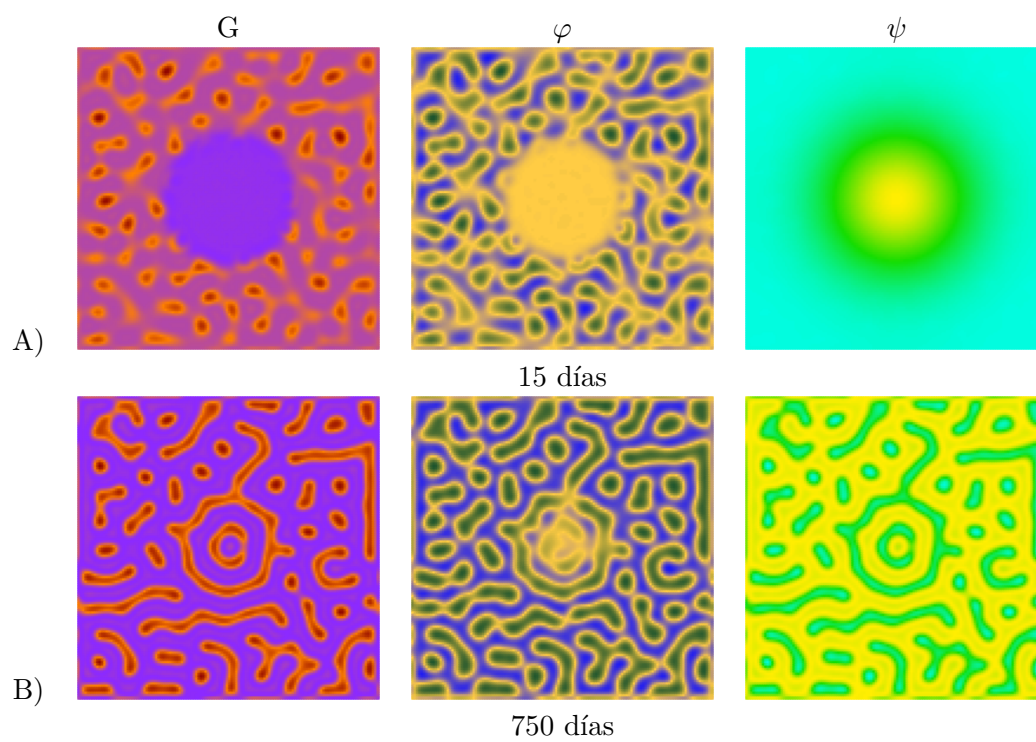


Figura 3.21: vista topográfica de la simulación de la herida con **membrana PLA/PVA y extracto de quercus ilex** A) a los 15 días, B) a los 750 días.

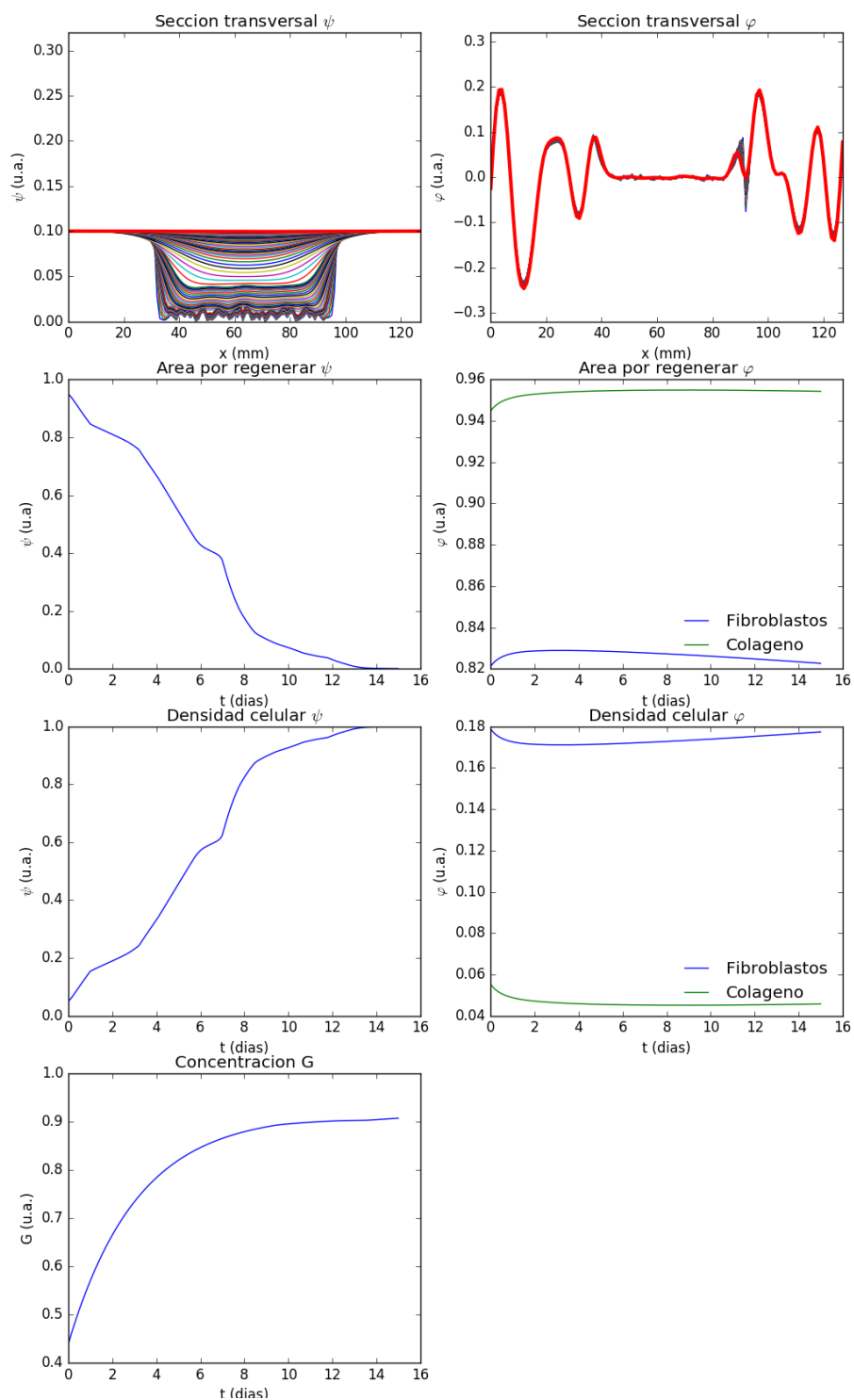


Figura 3.22: corte transversal de la simulación de la herida con **membrana PLA/PVA y extracto de quercus ilex** de las diferentes capas de la herida a los 15 días.

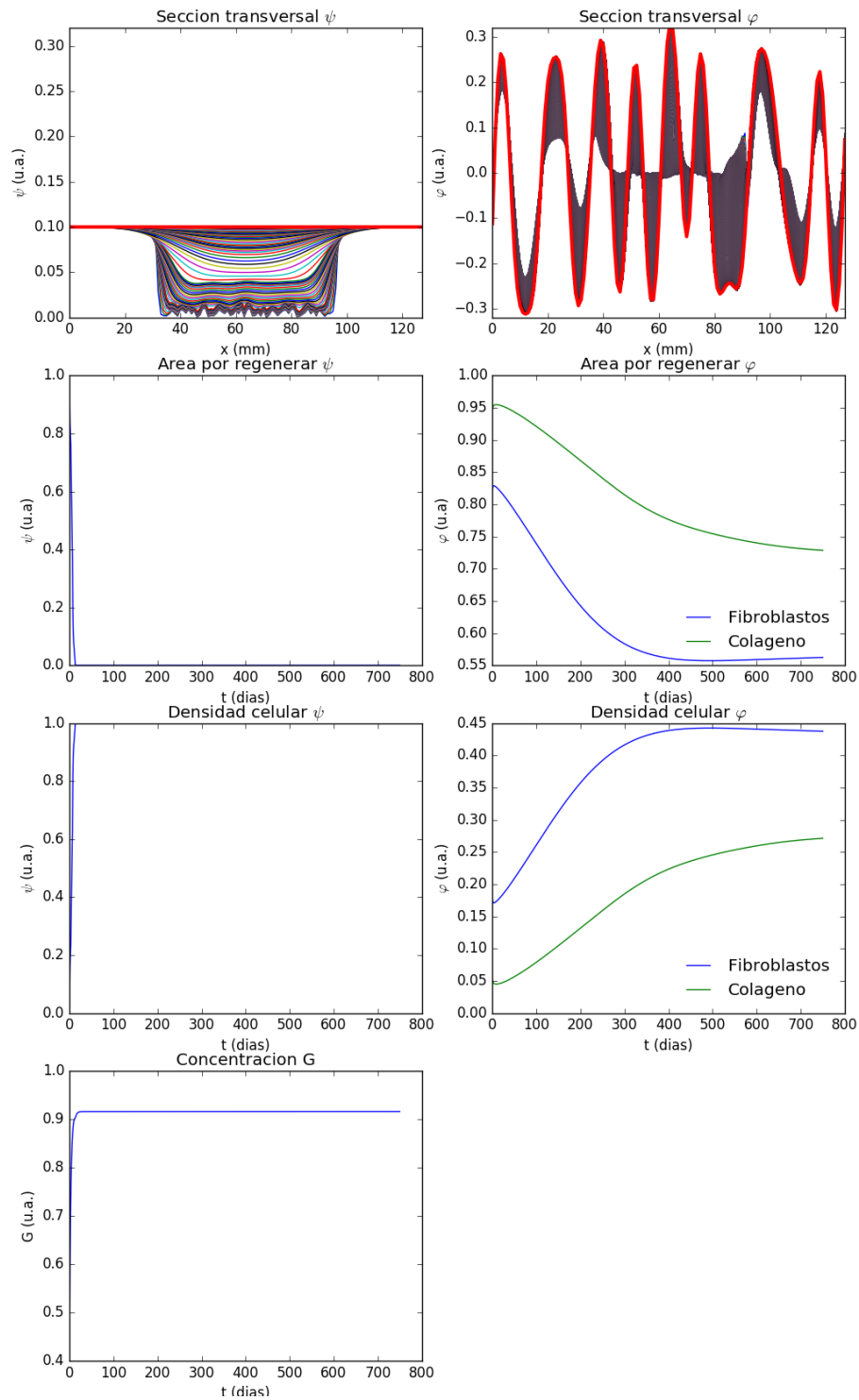


Figura 3.23: corte transversal de la simulación de la herida con **membrana PLA/PVA y extracto de quercus ilex** de las diferentes capas de la herida a los 750 días.

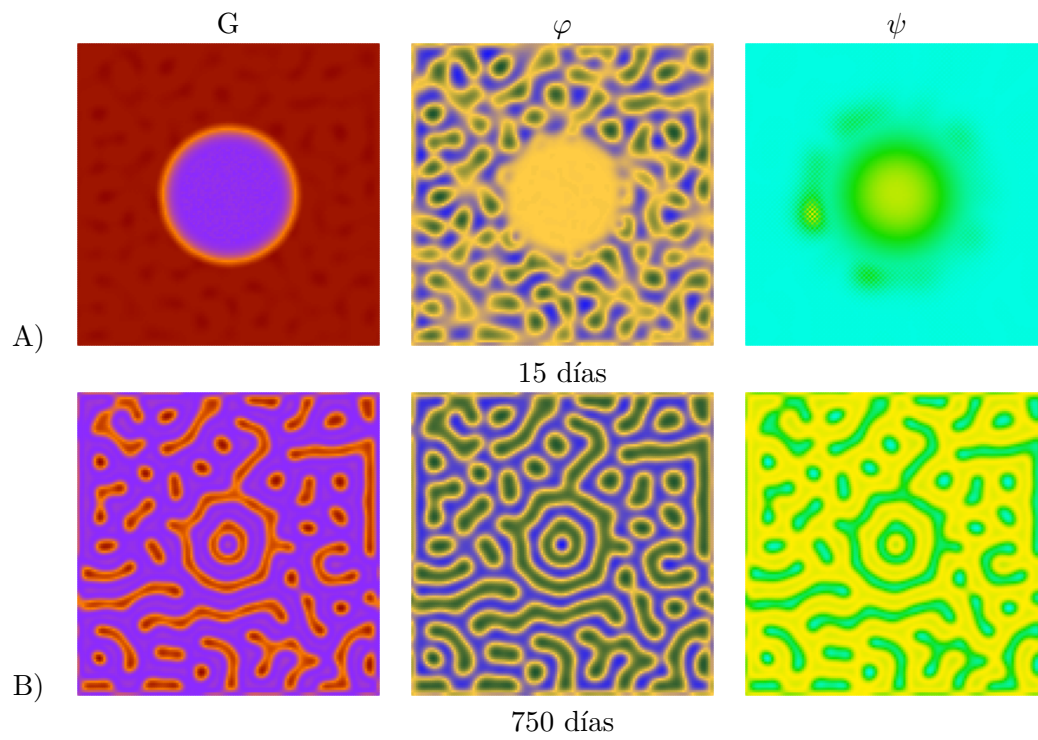


Figura 3.24: vista topográfica de la simulación de la herida con **extracto de quercus ilex** A) a los 15 días, B) a los 750 días.

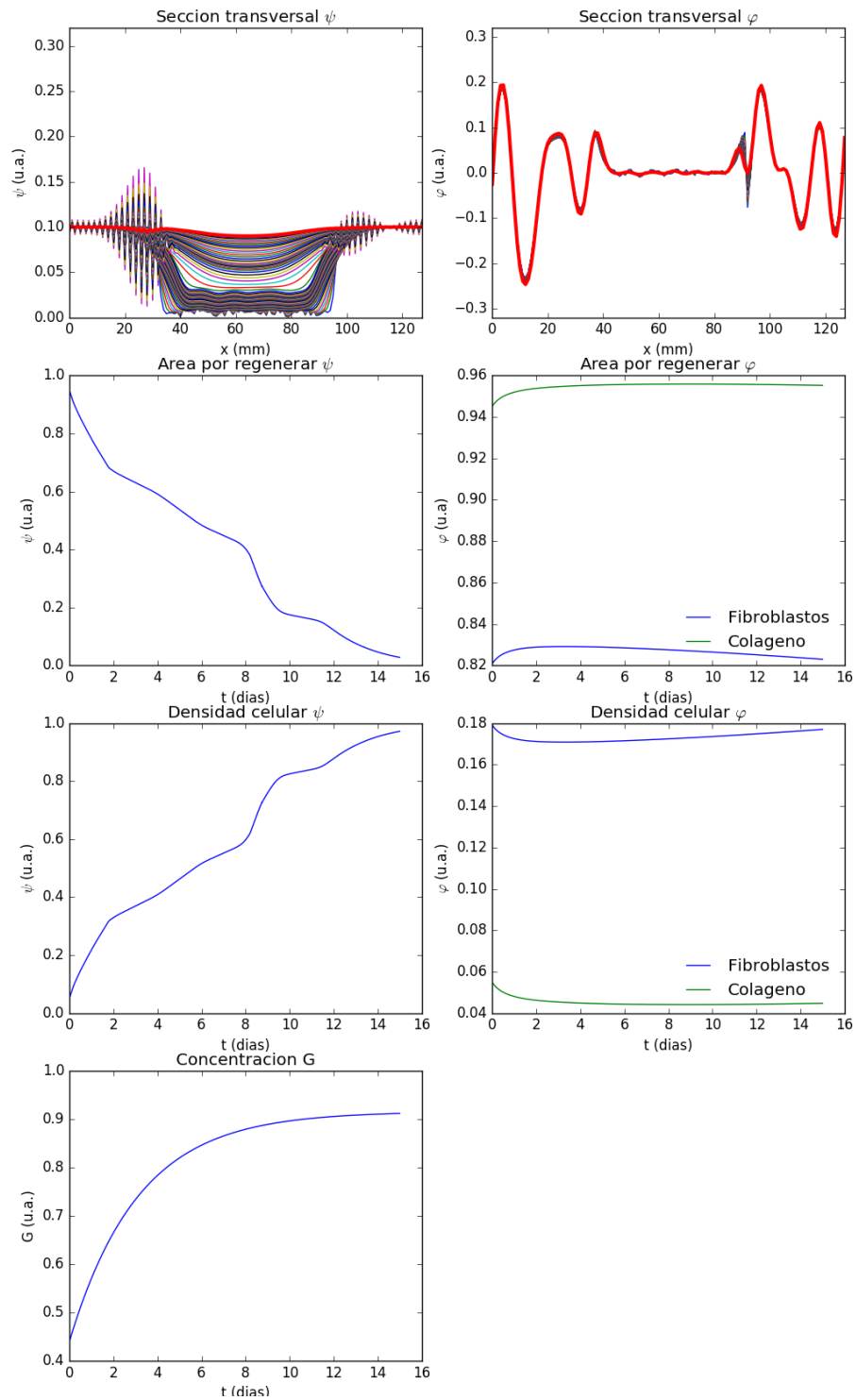


Figura 3.25: corte transversal de la simulación de la herida con **extracto de quercus ilex** de las diferentes capas de la herida a los 15 días.

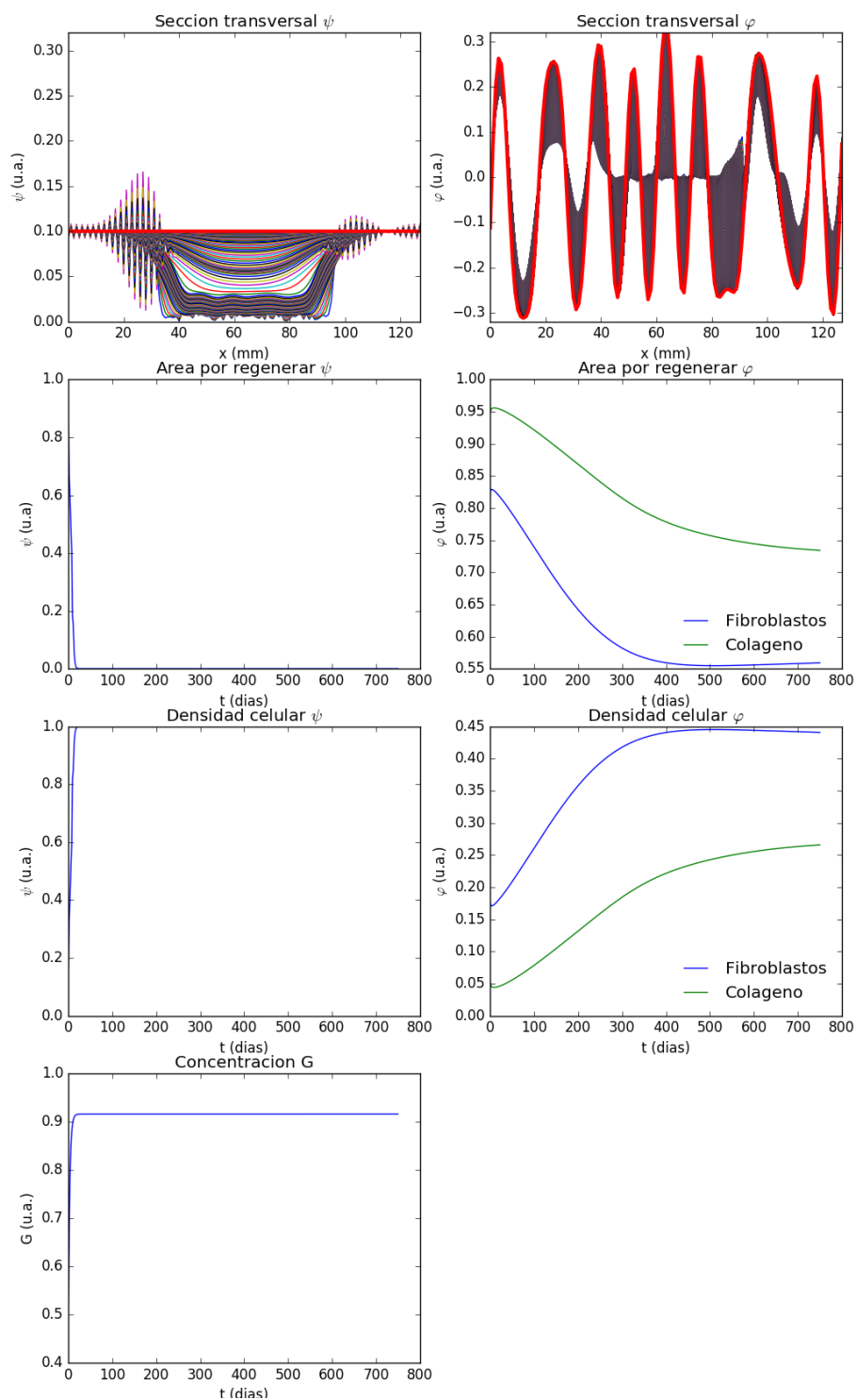


Figura 3.26: corte transversal de la simulación de la herida con **extracto de quercus ilex** de las diferentes capas de la herida a los 750 días.

A continuación se hará una comparación entre la simulación y el experimento, luego una comparación entre la epidermis simulada y la curva fiteada de los experimentos y finalmente se hace un análisis de la variación de los parámetros y de la anterior comparación de la epidermis.

1. Comparación simulación-experimento

Las siguientes figuras comparan las simulaciones obtenidas con fotos del experimento, describiendo en que día se encuentra y los rangos de variación en la densidad celular de la epidermis (ver Figuras de 3.27 a 3.34)

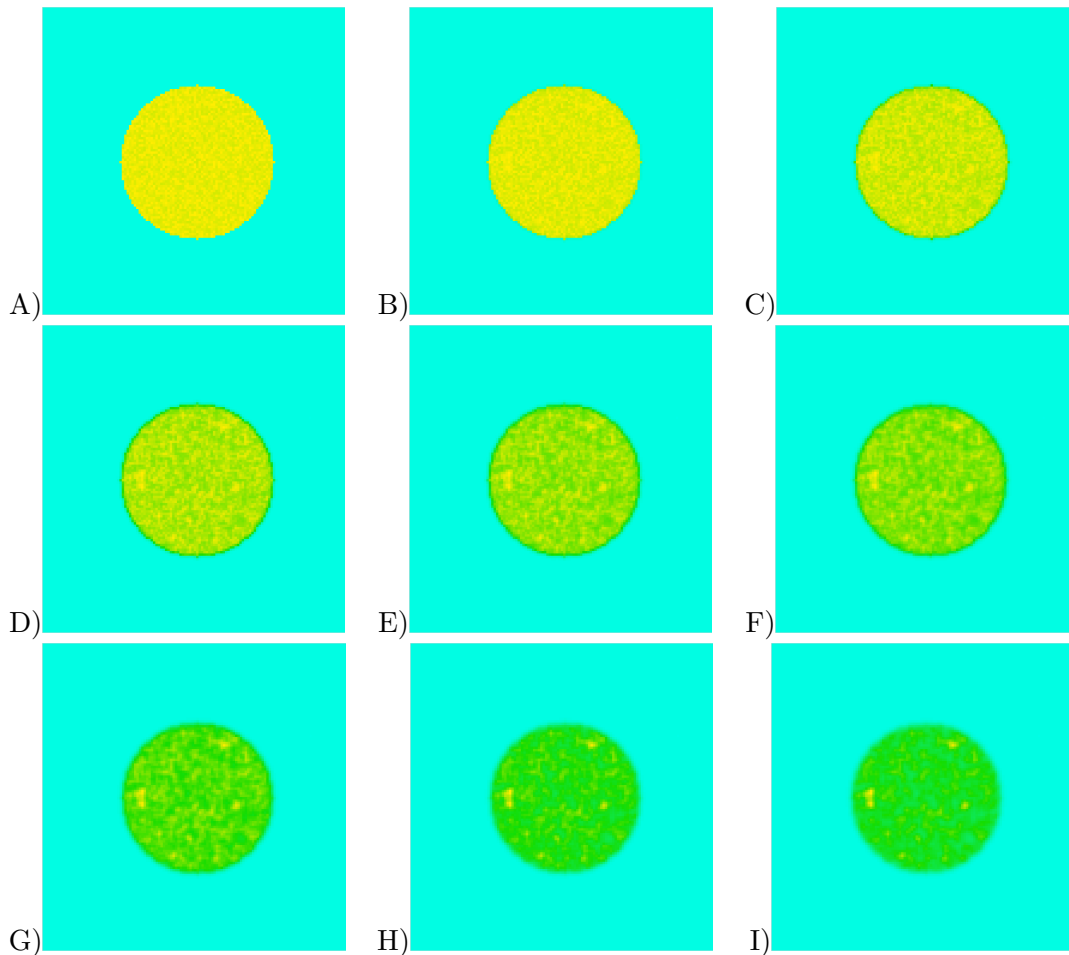


Figura 3.27: evolución de la regeneración de la dermis en la herida **control**, donde los colores significan densidad celular, variando la tonalidad de amarillo, verde y azul para valores bajos, medios y altos respectivamente. Cada inciso denota un día y una variación en la densidad celular como sigue: A) día 0 en el rango $[0.1, 4.6 \times 10^{-6}]$, B) día 1 $[0.1, 5.28 \times 10^{-4}]$, C) día 3 $[0.1, 2.17 \times 10^{-3}]$, D) día 5 $[0.1, 5.81 \times 10^{-3}]$, E) día 7 $[0.1, 1.1 \times 10^{-2}]$, F) día 9 $[0.1, 1.72 \times 10^{-2}]$, G) día 11 $[0.1, 3.55 \times 10^{-2}]$, H) día 13 $[0.1, 6.35 \times 10^{-2}]$ e I) día 15 $[0.1, 8.43 \times 10^{-2}]$.

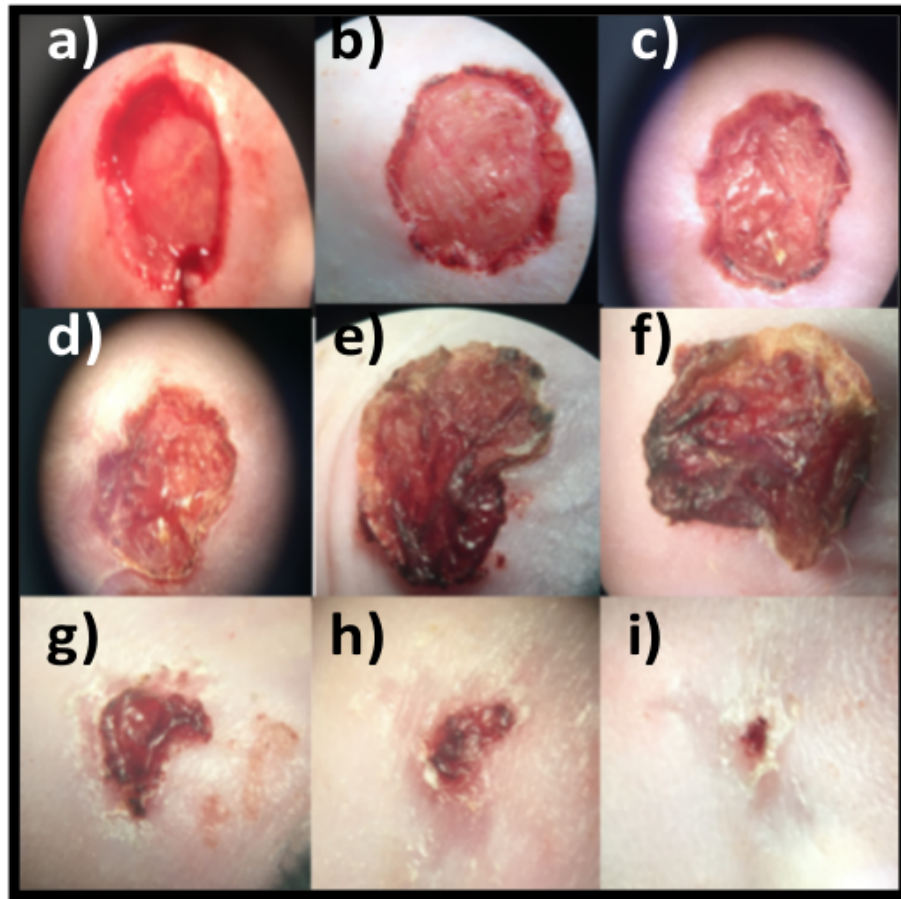


Figura 3.28: fotografía de la evolución de la herida control a) día 0, b) día 1, c) día 3, d) día 5, e) día 7, f) día 9, g) día 11, h) día 13, i) día 15.

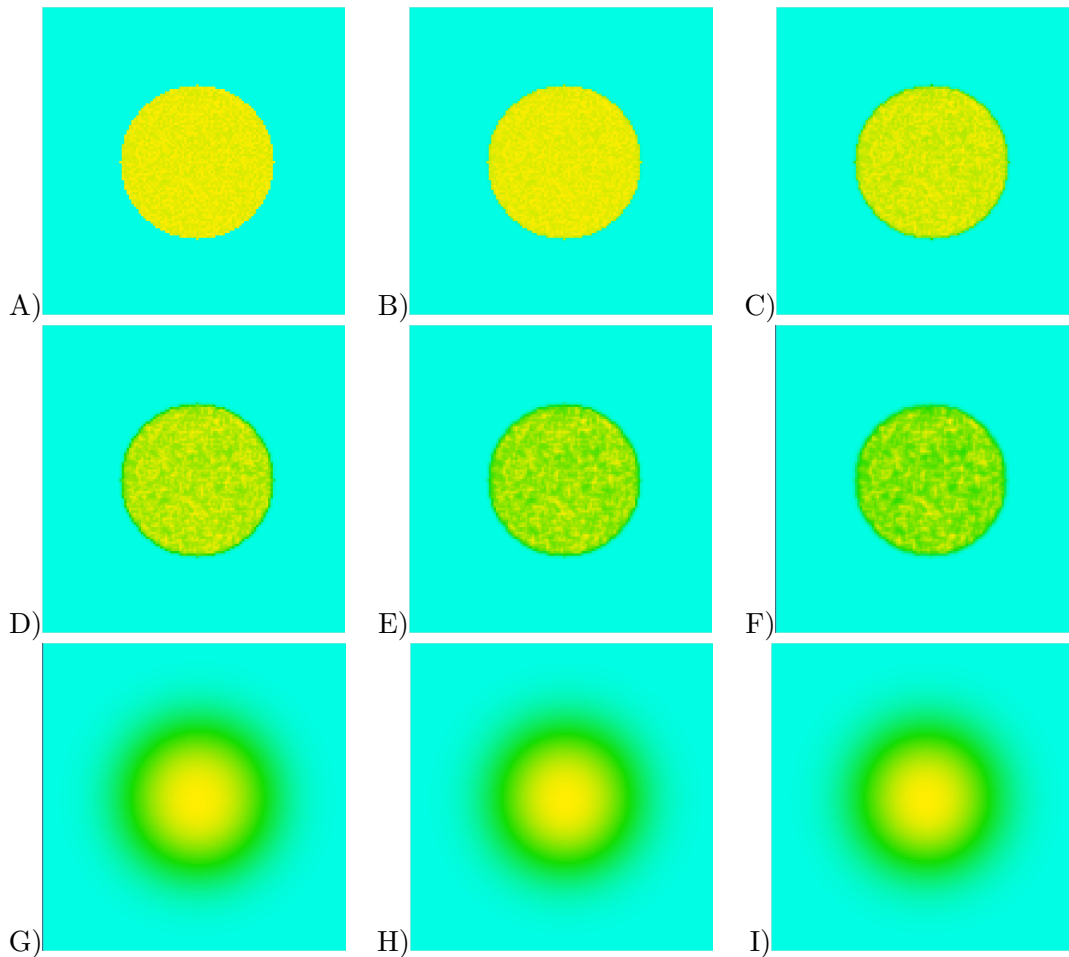


Figura 3.29: evolución de la regeneración de la dermis en la herida **membrana PLA/PVA**, donde los colores significan densidad celular, variando la tonalidad de amarillo, verde y azul para valores bajos, medios y altos respectivamente. Cada inciso denota un día y una variación en la densidad celular como sigue: A) día 0 [$0.1, 8.69 \times 10^{-6}$], B) día 1 [$0.1, 4.26 \times 10^{-4}$], C) día 3 [$0.1, 2.32 \times 10^{-3}$], D) día 5 [$0.1, 7.53 \times 10^{-3}$], E) día 7 [$0.1, 1.7 \times 10^{-2}$], F) día 9 [$0.1, 2.94 \times 10^{-2}$], G) día 11 [$0.1, 7.65 \times 10^{-2}$], H) día 13 [$0.1, 8.84 \times 10^{-2}$] e I) día 15 [$0.1, 9.47 \times 10^{-2}$].

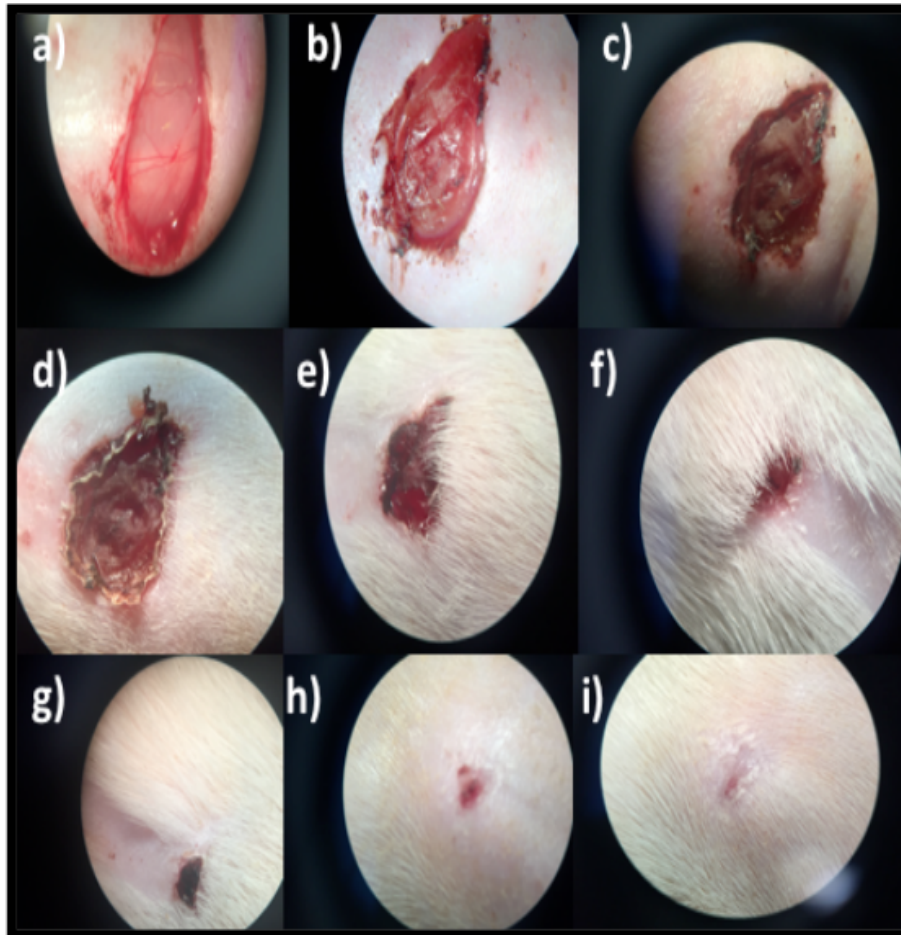
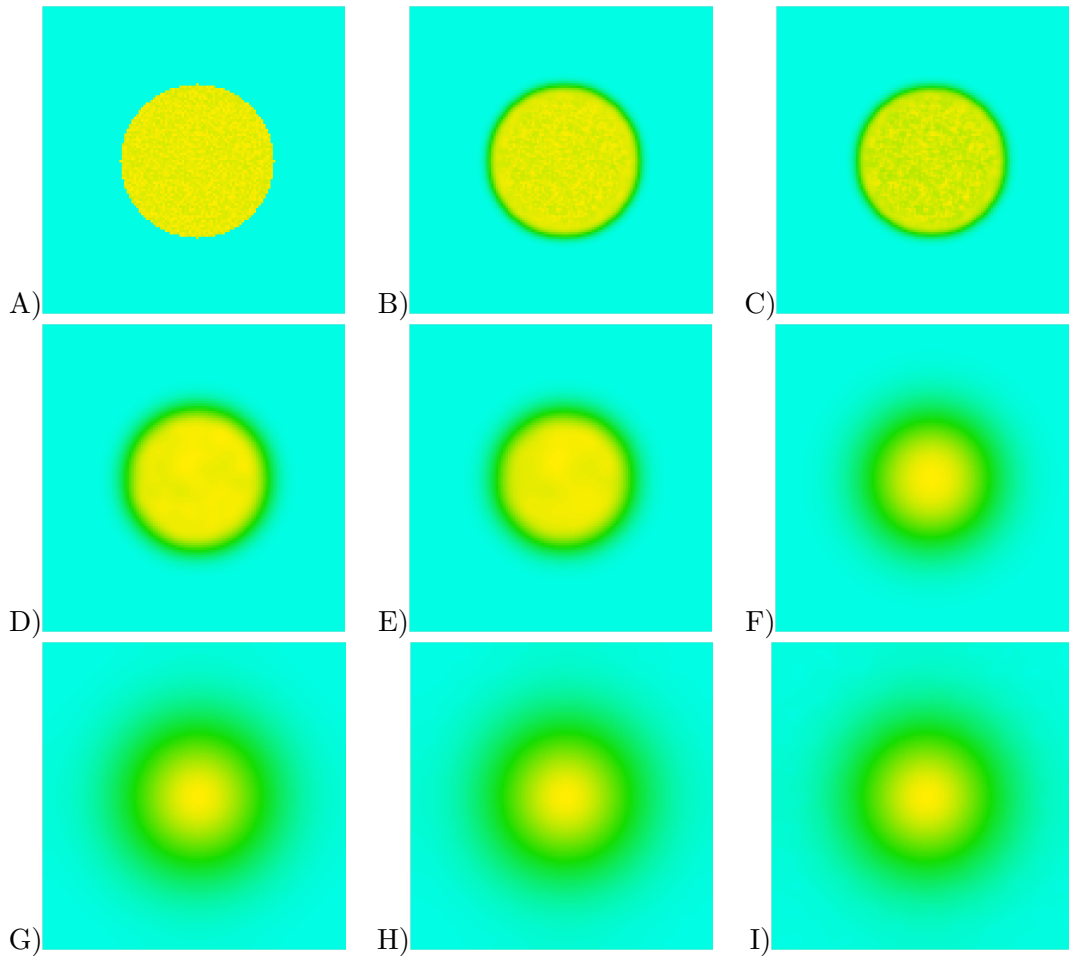


Figura 3.30: fotografía de la evolución de la herida con membrana PLA/PVA a) día 0, b) día 1, c) día 3, d) día 5, e) día 7, f) día 9, g) día 11, h) día 13, i) día 15.



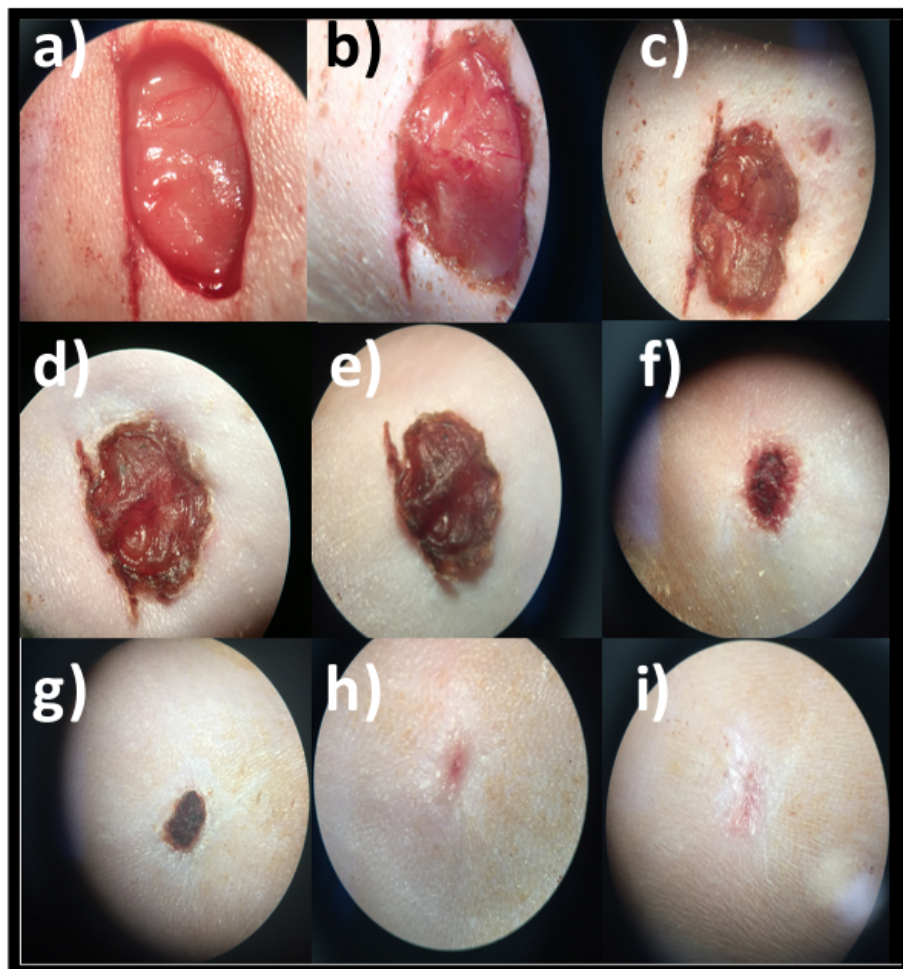


Figura 3.32: fotografía de la evolución de la herida con extracto de quercus ilex y membrana PLA/PVA a) día 0, b) día 1, c) día 3, d) día 5, e) día 7, f) día 9, g) día 11, h) día 13, i) día 15.

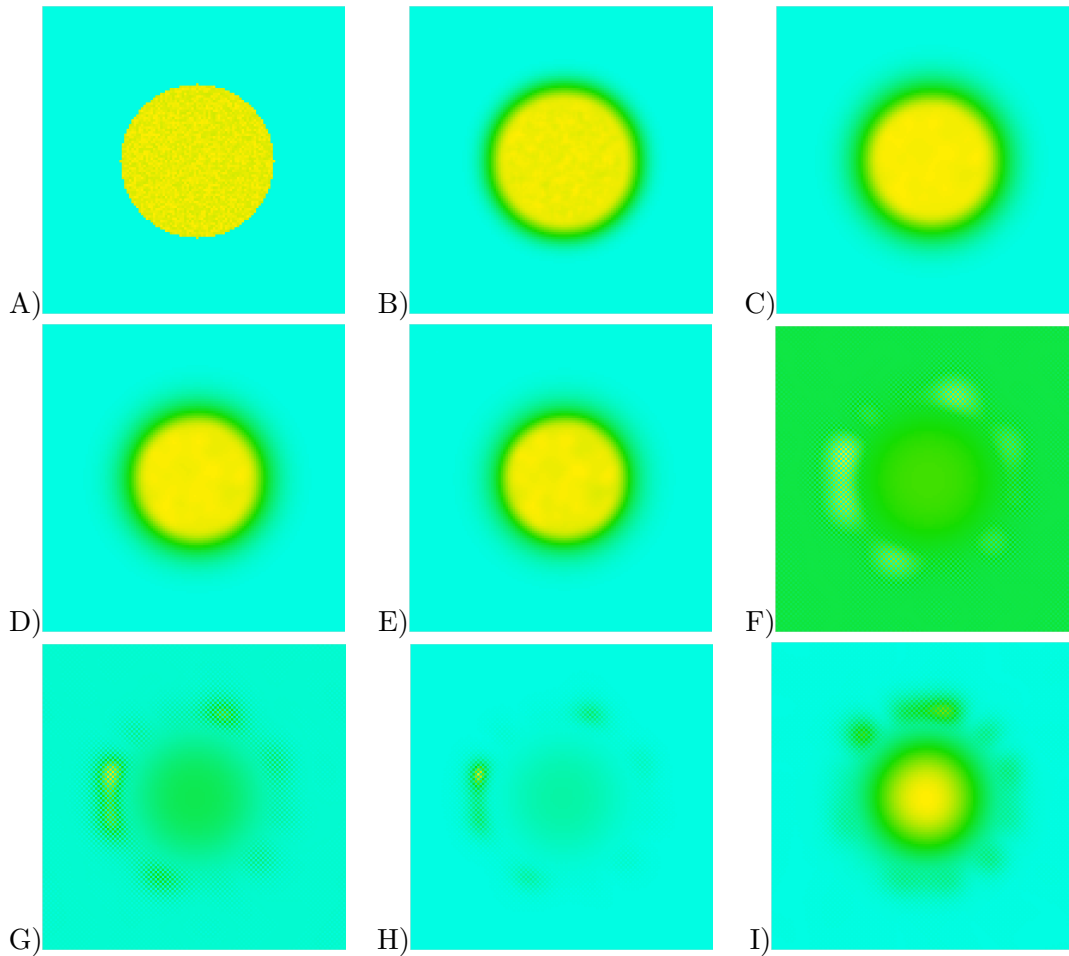


Figura 3.33: evolución de la regeneración de la dermis en la herida **extracto de quercus ilex**, donde los colores significan densidad celular, variando la tonalidad de amarillo, verde y azul para valores bajos, medios y altos respectivamente. Cada inciso denota un día y una variación en la densidad celular como sigue: A) día 0 [$0.1, 1.17 \times 10^{-5}$], B) día 1 [$0.1, 1.32 \times 10^{-3}$], C) día 3 [$0.1, 9.82 \times 10^{-3}$], D) día 5 [$0.1, 1.46 \times 10^{-2}$], E) día 7 [$0.1, 2.08 \times 10^{-2}$], F) día 9 [$0.1, -5.65 \times 10^{-2}$], G) día 11 [$0.1, -4.98 \times 10^{-2}$], H) día 13 [$0.1, -8.26 \times 10^{-2}$] e I) día 15 [$0.1, 9.0 \times 10^{-2}$].

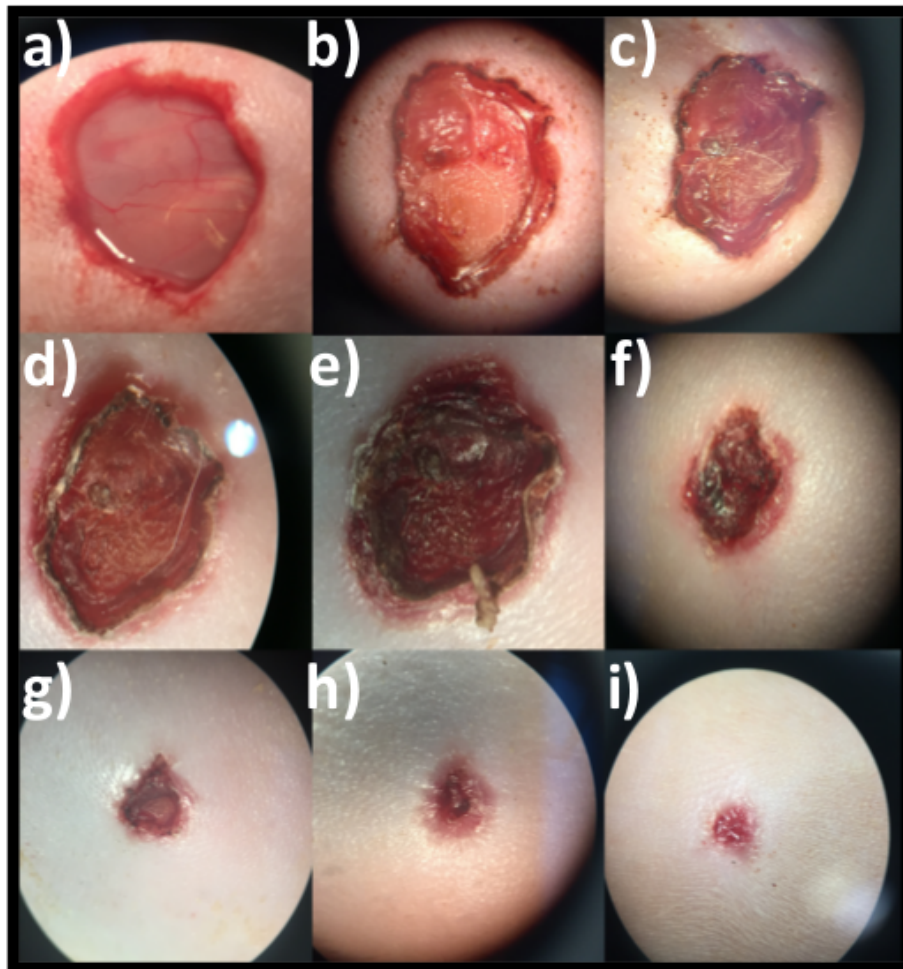


Figura 3.34: fotografía de la evolución de la herida con extracto de *quercus ilex* a) día 0, b) día 1, c) día 3, d) día 5, e) día 7, f) día 9, g) día 11, h) día 13, i) día 15.

2. Epidermis

Se presenta una Tabla comparativa de las gráficas de ajuste de los datos experimentales y la simulación, así como el error obtenido entre ellas.

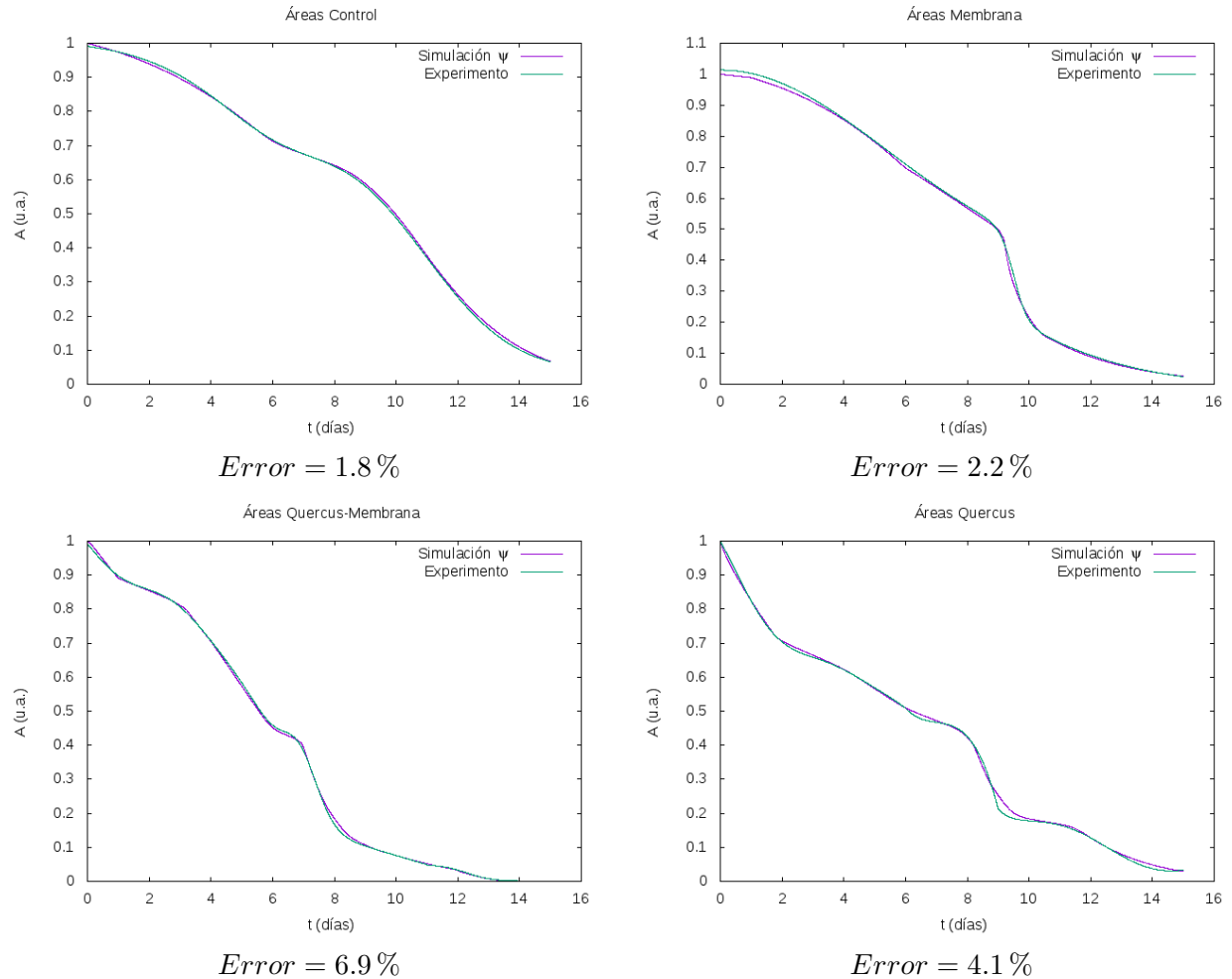


Figura 3.35: tabla comparativa de las gráficas de ajuste de los datos experimentales y la simulación, así como el error obtenido entre ellas.

3. Variación de los parámetros

Se presenta la variación de los parámetros como función del tiempo, las cuales varían básicamente entre una función sigmoide y una hipérbola que tiende asintóticamente a una línea recta, como se muestra en la Figura 3.36.

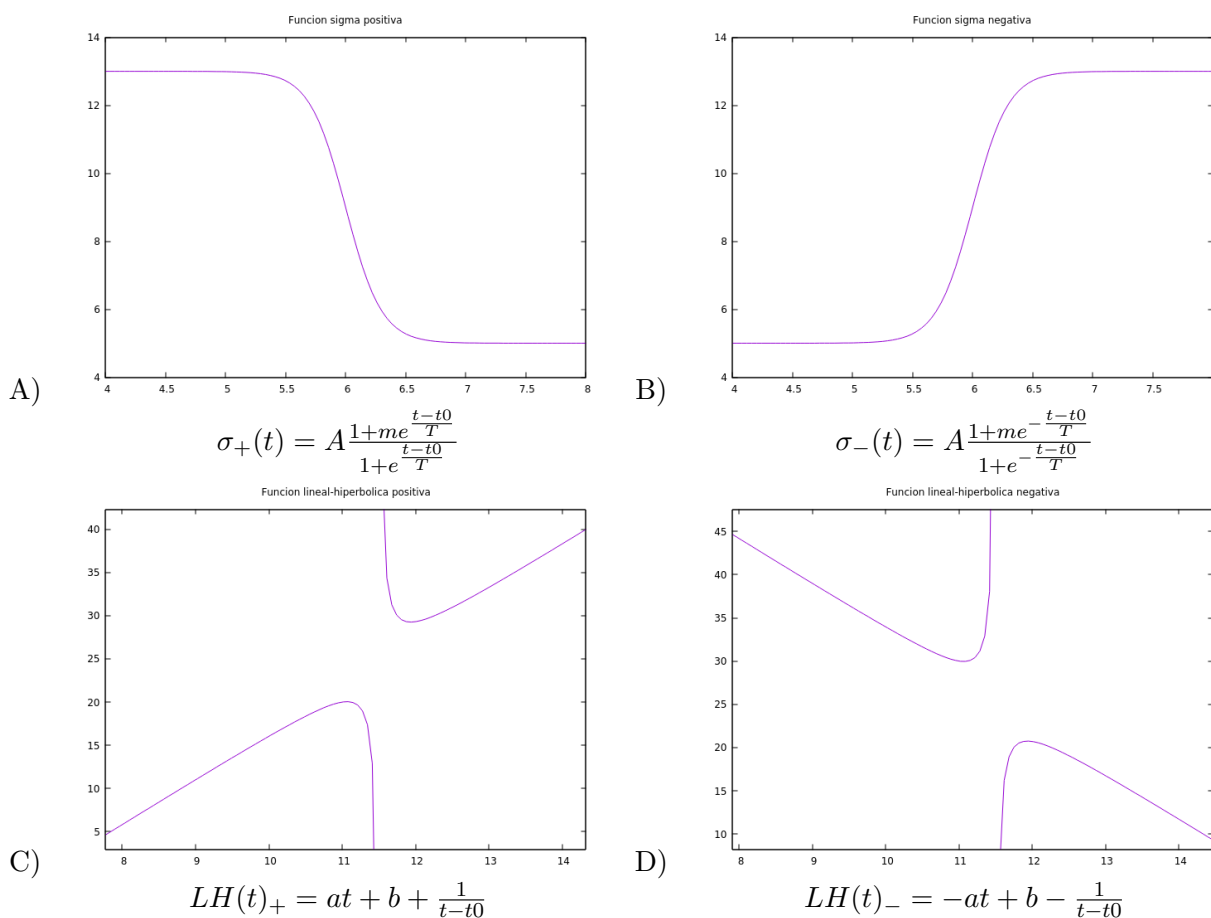


Figura 3.36: A) Función sigma positiva, B) función sigma negativa, C) función lineal-hipérbola positiva y D) función lineal-hipérbola negativa

La función sigmoide tiene tres condiciones que fijan 3 de sus 4 parámetros

$$\begin{aligned} A &= \max \quad (\text{máximo de la función}), \\ Am &= \min \quad (\text{mínimo de la función}), \\ t_0 & \quad (\text{punto en que la función alcanza su valor medio}) \end{aligned} \quad (3.2)$$

De la segunda igualdad de las ecuaciones (3.2) se encuentra el valor de m al sustituir A . El parámetro T se relaciona con la rapidez con la que la función alcanza su máximo y mínimo, así, entre mayor sea, más lento es su crecimiento y entre más pequeño sea, más rápido es su crecimiento.

Si las coordenadas de los extremos de la cada función lineal-hipérbola son (A, L_0) y (B, L_1) , con $A < B$ y $L_0 < L_1$, y dicha función es continua en al menos uno de sus extremos con una función sigmoide, de forma que el parámetro t_0 de la función lineal-hipérbola suele estar alrededor del punto A o B , entonces puede despejarse los coeficientes a y b en términos de

A, B, L_0 y L_1 como se muestra en las ecuaciones

$$a = \pm \left(\frac{L_1 - L_0}{B(1 - A)} \pm \frac{1}{(1 - A)(A - t_0)} \mp \frac{1}{(1 - A)B(B - t_0)} \right) \quad (3.3)$$

$$b = L_0 - aA \mp \frac{1}{A - t_0} \quad (3.4)$$

donde el signo $+$ es para la función lineal-hiperbólica positiva, mientras que el signo $-$ para su contraparte negativa.

De esta manera la variaciones de los parámetros están dadas por las Figuras 3.37, 3.38, 3.39 y 3.40

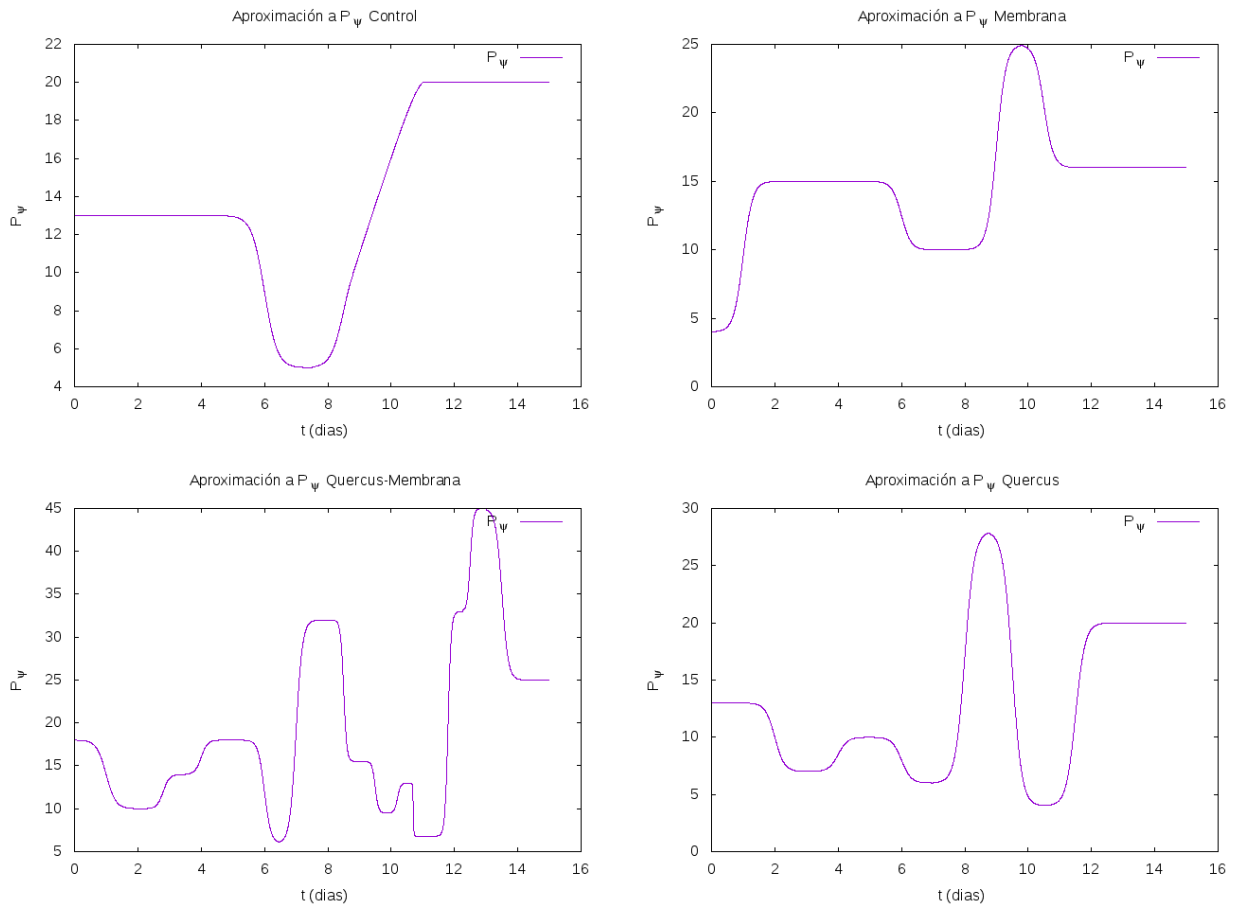


Figura 3.37: variación del parámetro P_ψ para la herida control y las heridas con tratamiento.

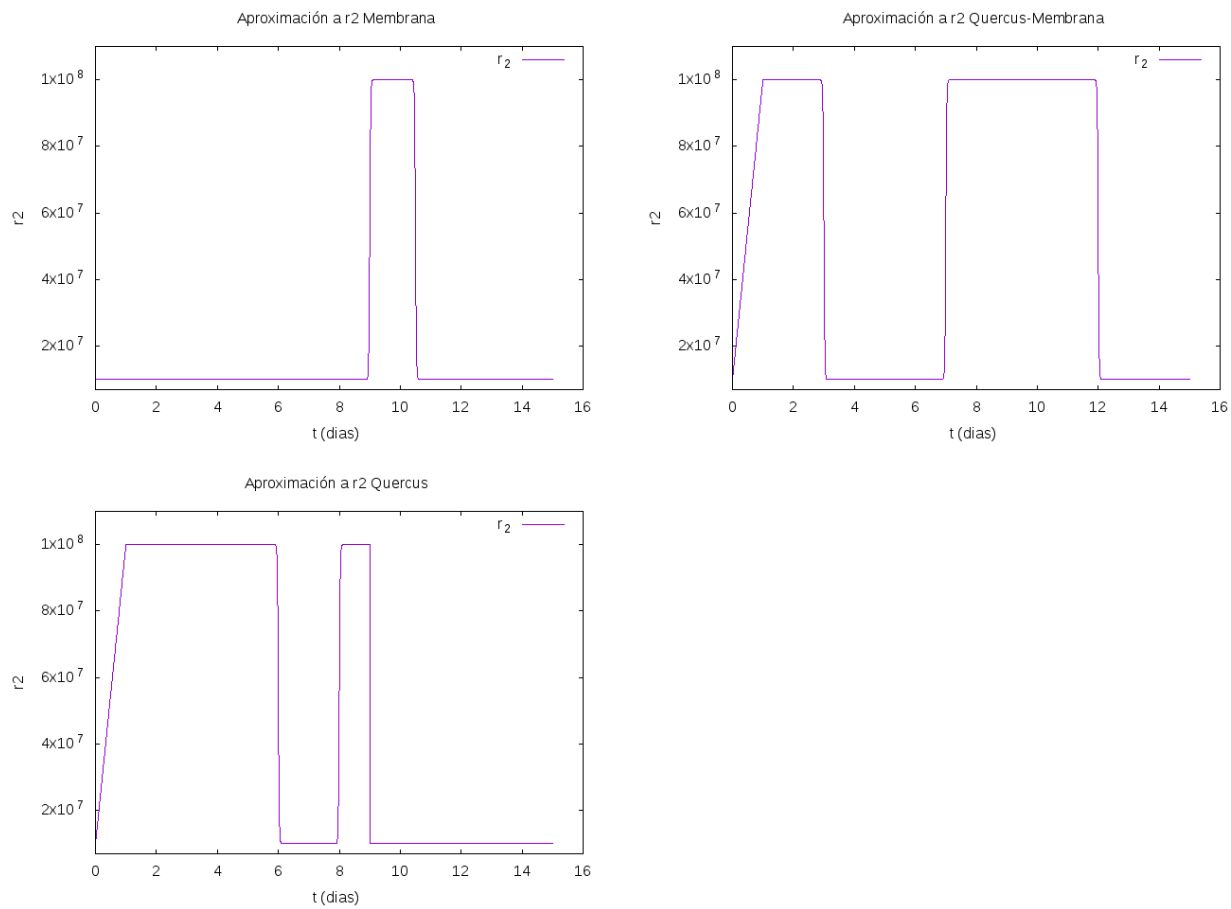


Figura 3.38: variación del parámetro r_2 para la herida control y las heridas con tratamiento.

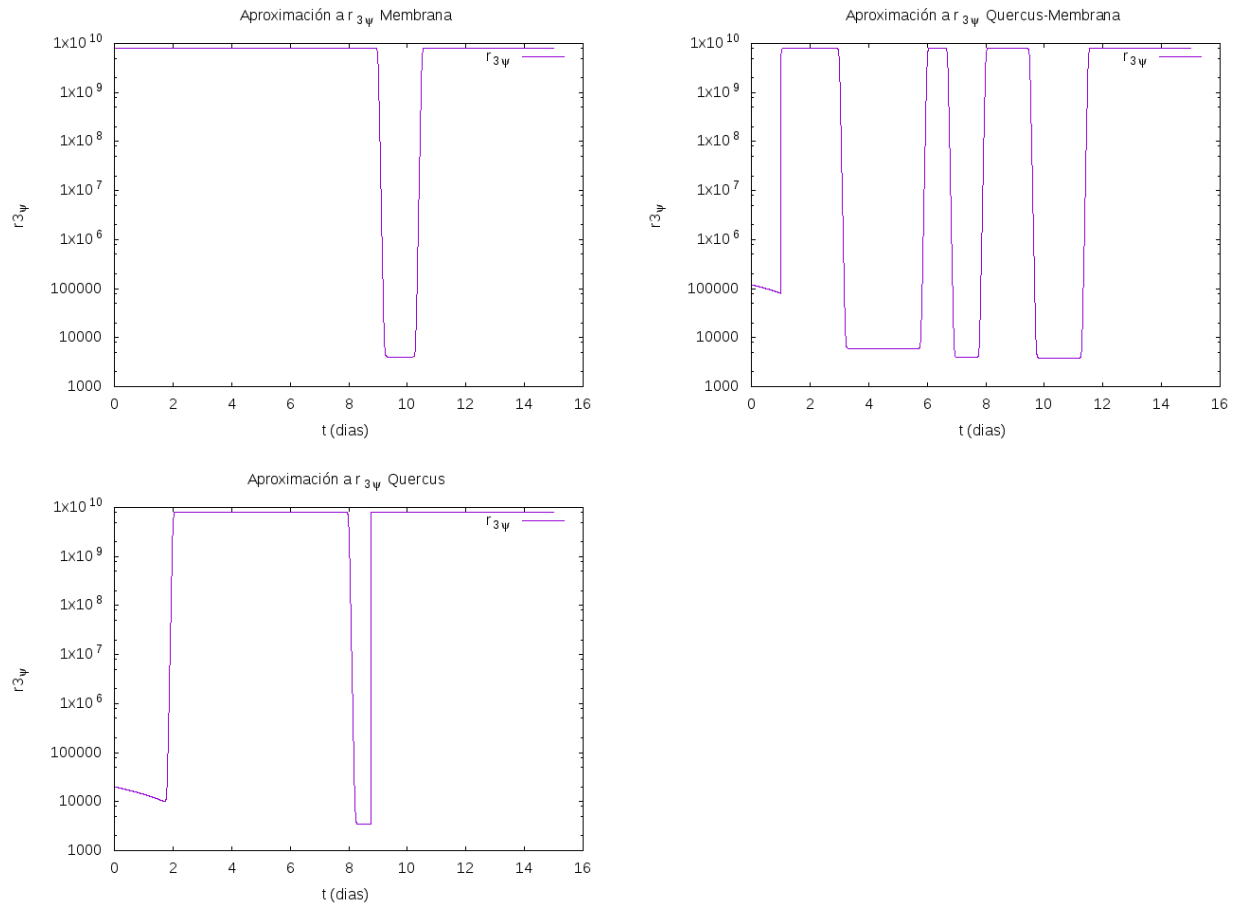


Figura 3.39: variación del parámetro $r_{3\psi}$ para la herida control y las heridas con tratamiento.

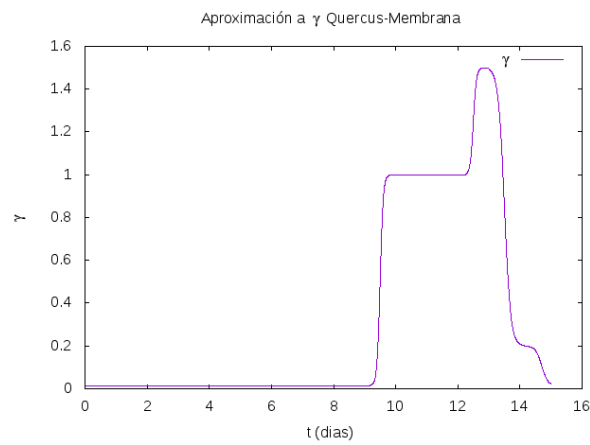


Figura 3.40: variación del parámetro γ para la herida control y las heridas con tratamiento.

También se compara la evolución de cada parámetro para cada caso estudiado de la piel (ver Figuras 3.41, 3.42, 3.43 y 3.44)

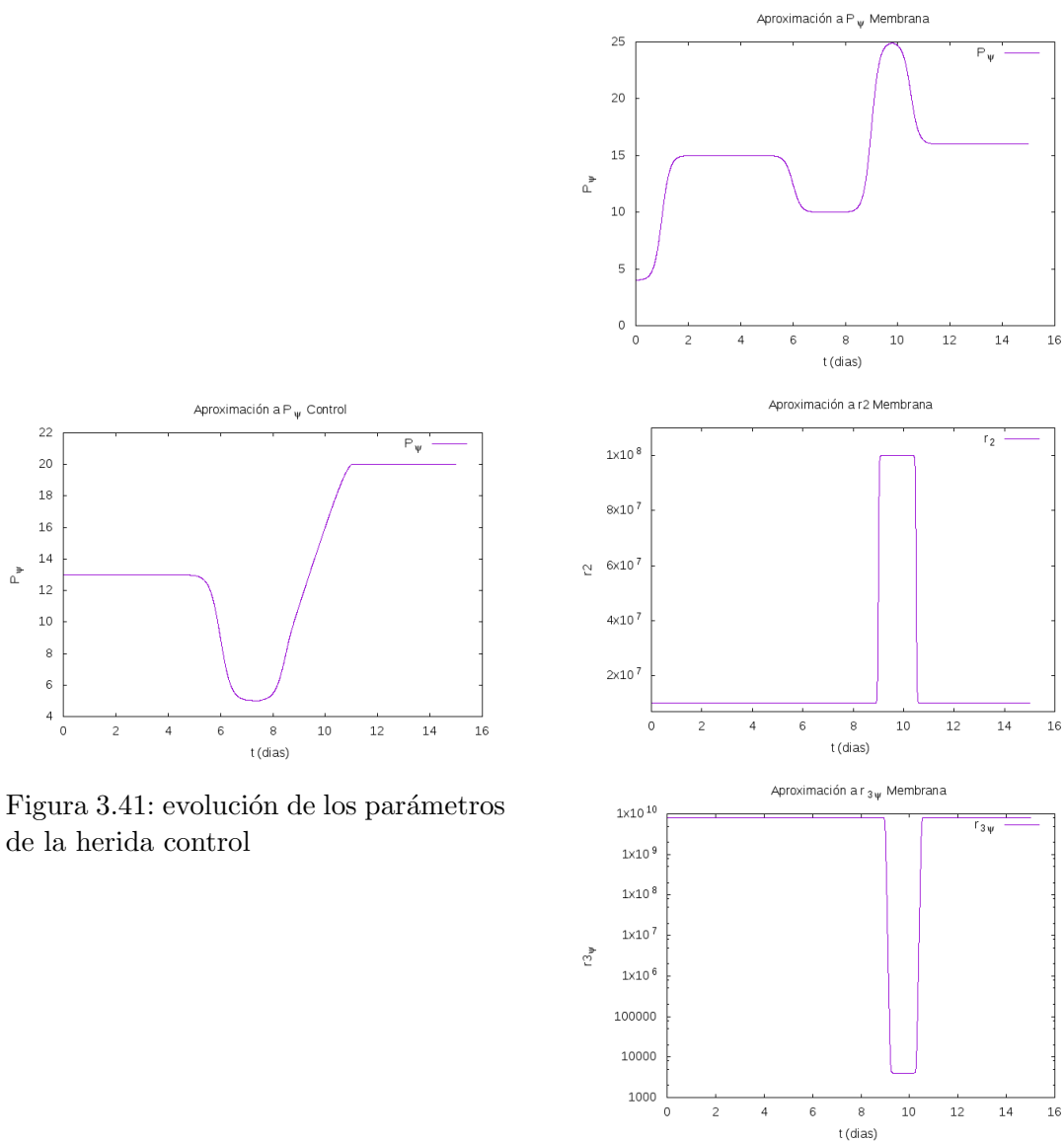


Figura 3.41: evolución de los parámetros de la herida control

Figura 3.42: evolución de los parámetros de la herida con membrana

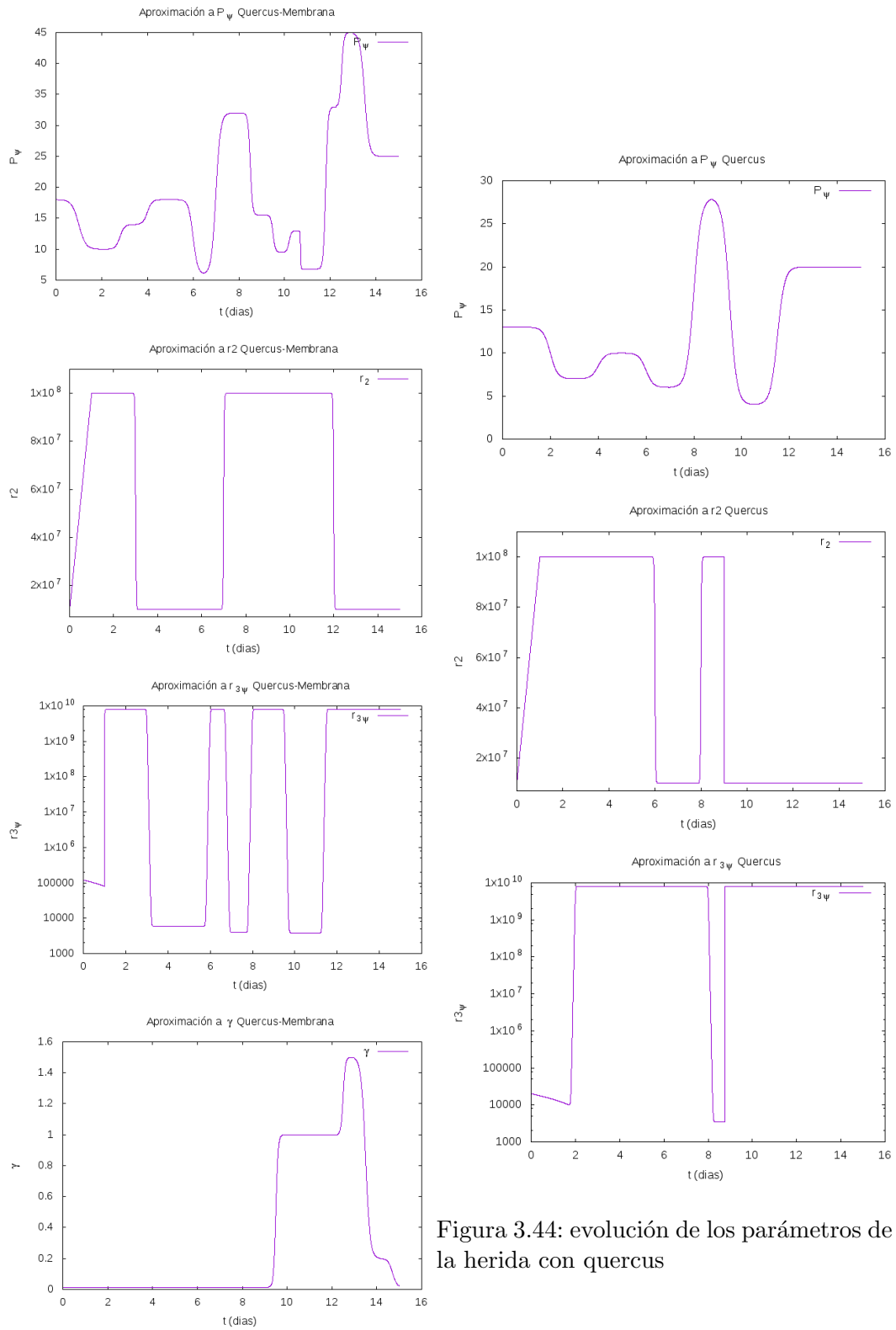


Figura 3.44: evolución de los parámetros de la herida con quercus

Figura 3.43: evolución de los parámetros de la herida con quercus y membrana

Con todos estos análisis es suficiente para concluir que se consiguió simular el proceso de cicatrización con buena precisión. Además de encontrar el comportamiento de los diferentes parámetros, pues estos no son constantes, como se ve en la sección 3.2.2. En el caso de los parámetros r_2 y $r_{3\psi}$ se presenta un comportamiento de *switcheo* en la mayor parte de su evolución, es decir, que la concentración de ese parámetro quimiotáctico cambia bruscamente de un valor a otro por un tiempo, para luego volver a regresar a su valor original o al menos muy cerca de este. El otro comportamiento que se presenta es el de un incremento o decremento lineal por tiempos breves al inicio de la cicatrización. En el caso de γ y P_ψ , su evolución sufre cambios menos bruscos, pero su dinámica es más compleja.

En cuanto al comportamiento de los parámetros para cada tratamiento y el control se tiene lo siguiente:

- Control: modifica la tasa de proliferación sin cambios bruscos.
- Membrana: modifica la tasa de proliferación sin cambios bruscos, pero hay un *switcheo* en los parámetros quimiotácticos con comportamientos opuestos.
- Quercus: modifica la tasa de proliferación con cambios más bruscos, además, aparece el mismo fenómeno de *switcheo* para los parámetros quimiotácticos, que se obtiene en el caso de la membrana, aunque no tiene un comportamiento opuesto en todo momento, pero tiene un comportamiento lineal opuesto al inicio de la cicatrización.
- Quercus-membrana: modifica la tasa de proliferación de manera muy brusca y complicada, en cuanto al comportamiento de los parámetros quimiotácticos, se tiene el mismo comportamiento que en el caso del quercus, pero un poco más compleja la dinámica. Además de que aparece una modificación al parámetro de interacción en los últimos días de la cicatrización.

En la última sección de este capítulo se muestran los resultados de la variación de algunos de los parámetros restantes.

3.2.3. Otras aplicaciones

1. Cicatriz queloide y contractil

Por medio de experimentación *in silico* se obtienen patrones con protuberancias y concavidades que se asemejan a cicatrices queloideas y contractiles (ver Figuras de 3.45 a 3.51).

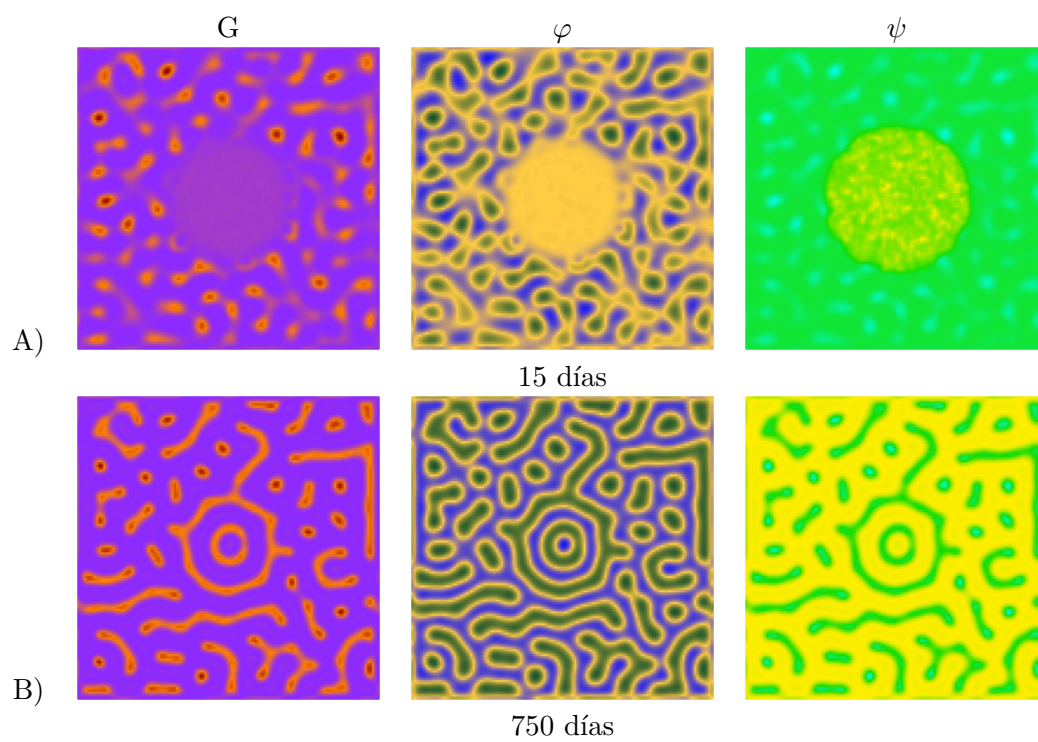


Figura 3.45: vista topográfica de la simulación de **cicatriz queloide** A) a los 15 días, B) a los 750 días.

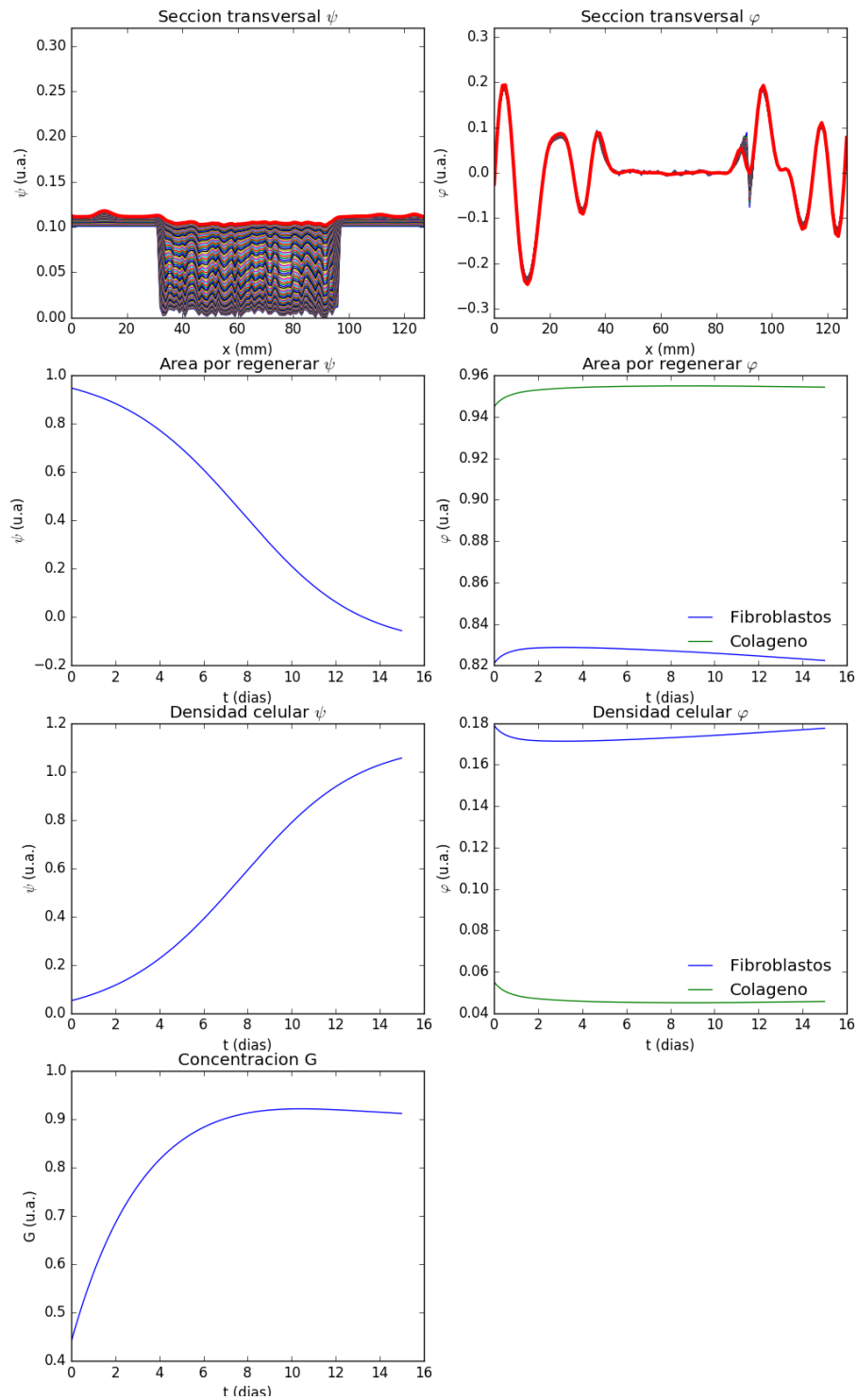


Figura 3.46: corte transversal de la simulación de **cicatriz queloide** de las diferentes capas de la piel a los 15 días.

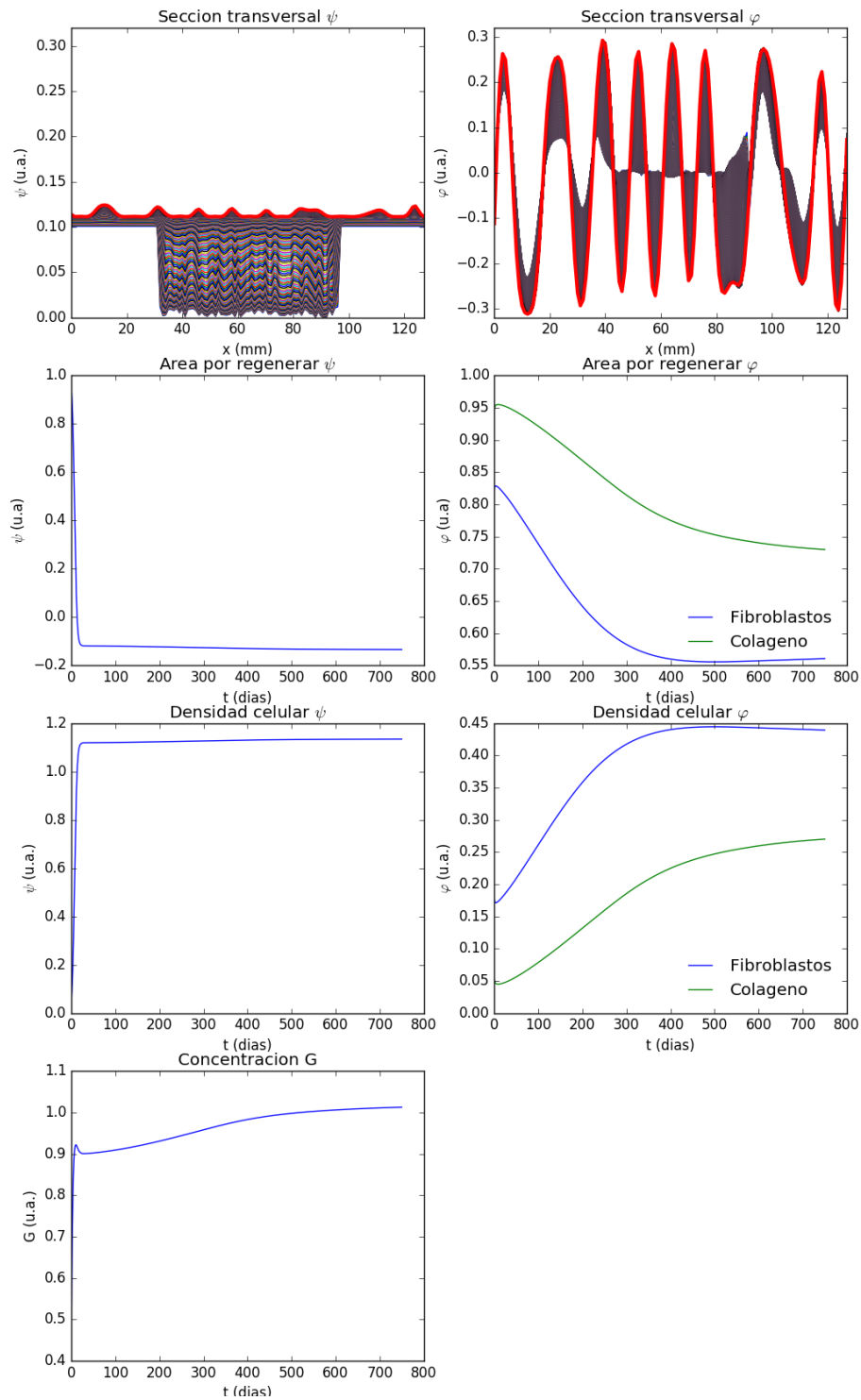


Figura 3.47: corte transversal de la simulación de **cicatriz queloide** de las diferentes capas de la piel a los 15 días.

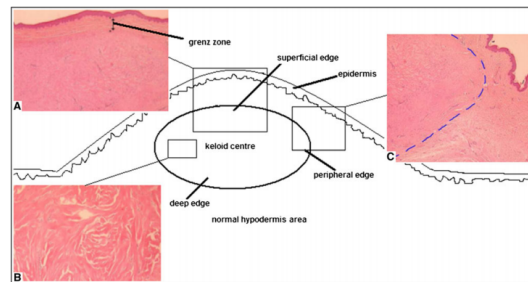


Figura 3.48: corte transversal de una cicatriz queloide, obtenido de [51].

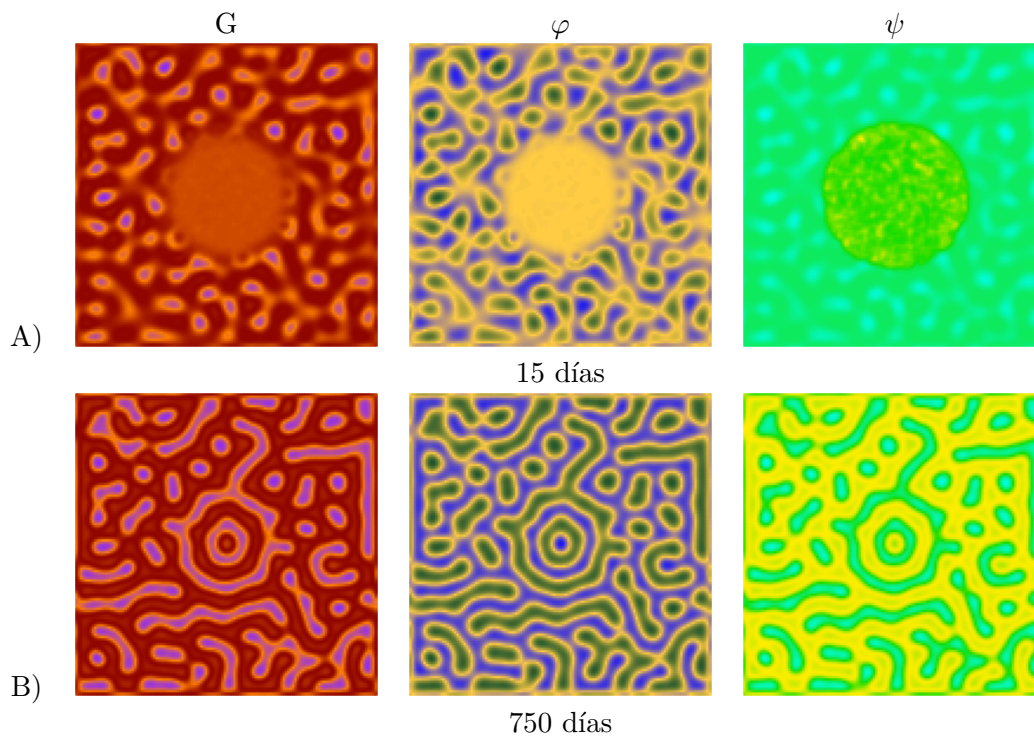


Figura 3.49: vista topográfica de la simulación de **cicatriz contráctil** A) a los 15 días, B) a los 750 días.

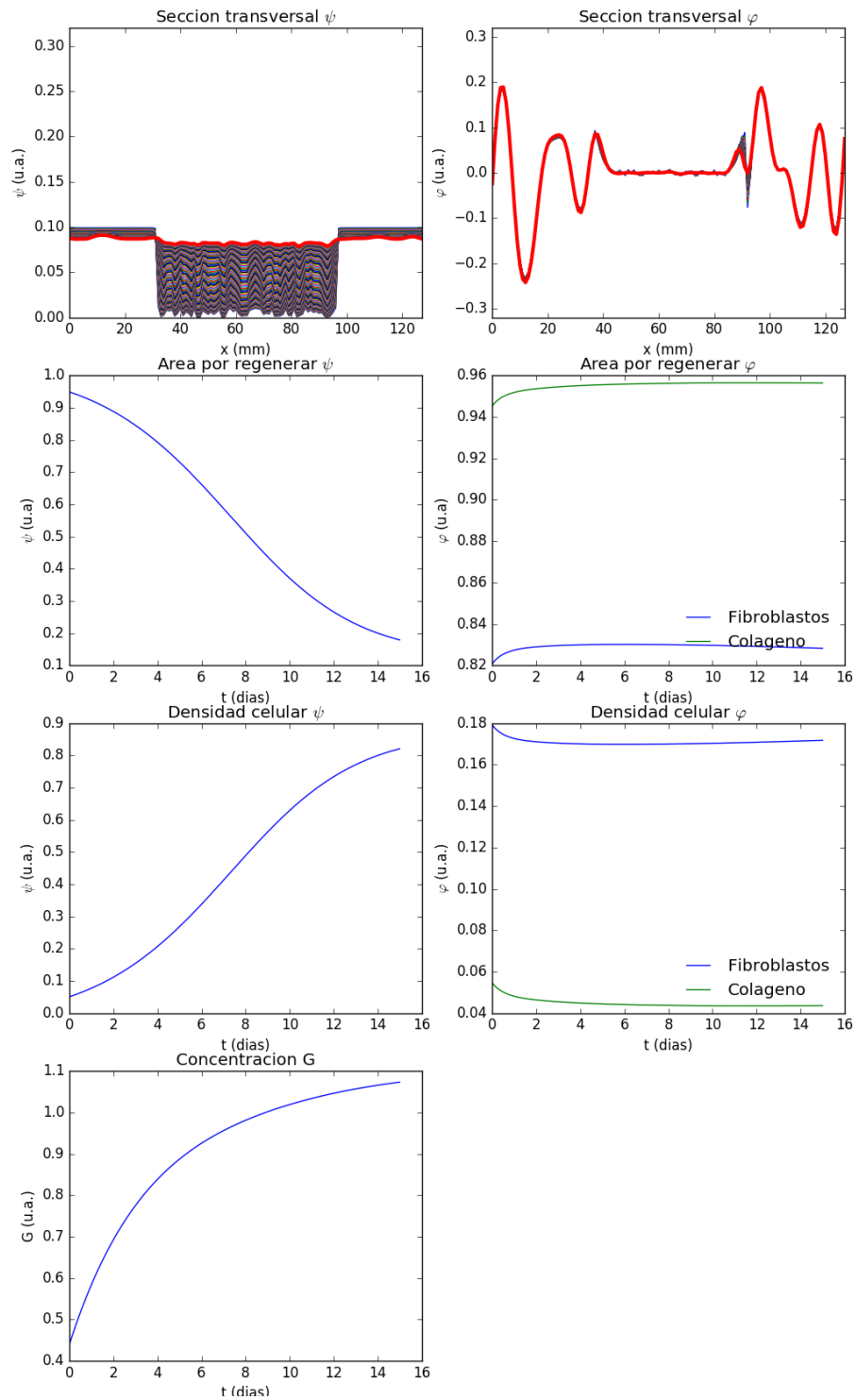


Figura 3.50: corte transversal de la simulación de **cicatriz contráctil** de las diferentes capas de la piel a los 15 días.

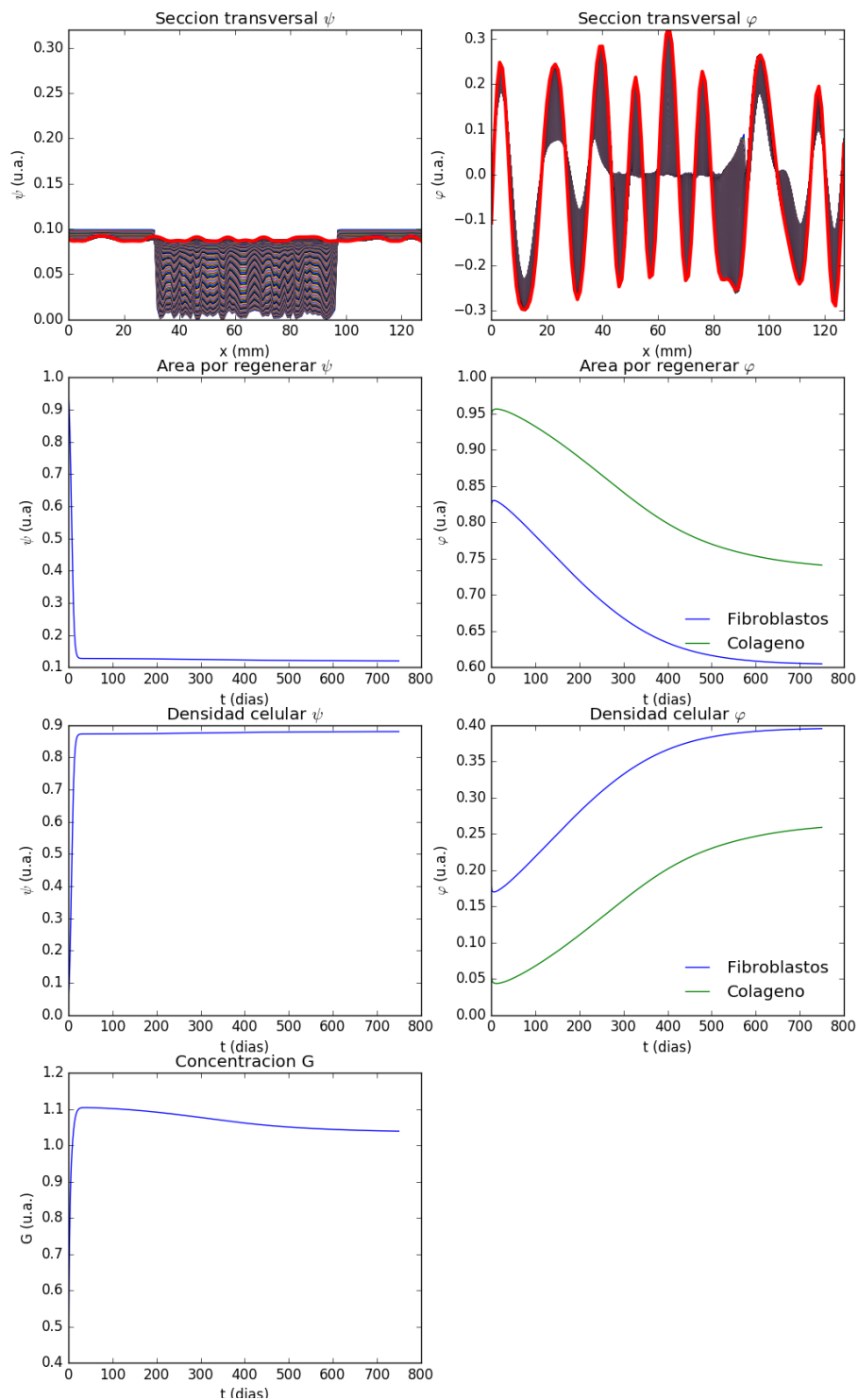


Figura 3.51: corte transversal de la simulación de **cicatriz contráctil** de las diferentes capas de la piel a los 750 días.

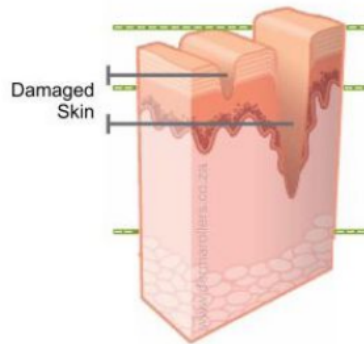


Figura 3.52: corte transversal de una cicatriz contráctil.

Al comparar la Figura 3.48 con la Figura 3.47, se puede ver el parecido entre ambas, lo mismo sucede entre la Figura 3.52 y la Figura 3.51, sin embargo, es un estudio sin contraste experimental y por lo tanto poco preciso, no obstante, se pretende seguir estudiando su comportamiento en posteriores trabajos. Por otro lado, los resultados sugieren que el parámetro de interacción se cambie su nomenclatura a factor queloideo.

2. Líneas de Blaschko

Si se toman condiciones iniciales de $\psi = 0.30145$, $G_0 = 0.172661$ y $\varphi = 0.0$ a 100000 iteraciones, las cuales se hallaron por experimentación *in silico*, se se cambia el significado biológico de ψ a pigmentación y se comparan los patrones obtenidos, se puede ver que son similares a ciertos patrones llamados *líneas de Blaschko*, los cuales no se hacen notar a simple vista a menos que se hagan presentes ciertas enfermedades como la *hipermelanosis nevoide lineal y espiralada* (ver Figuras 3.53 y 3.54).



Figura 3.53: piel con líneas de Blaschko.

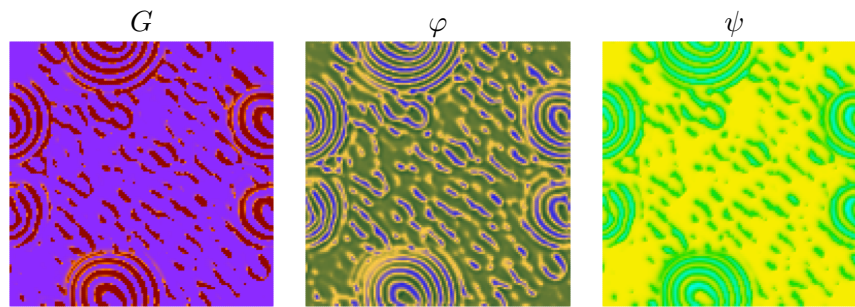


Figura 3.54: solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8.1 \times 10^3$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

3. Vitiligo

Si se toman condiciones iniciales de $\psi = 0.30145$, $G_0 = 0.17265$ y $\varphi = 0.232379$ a 100000 iteraciones, las cuales se hallaron por experimentación *in silico*, se cambia el significado biológico de ψ a pigmentación, como en el caso de las líneas de Blaschko y se comparan los patrones obtenidos, se puede ver que son similares al vitiligo (ver Figuras 3.55 y 3.56).

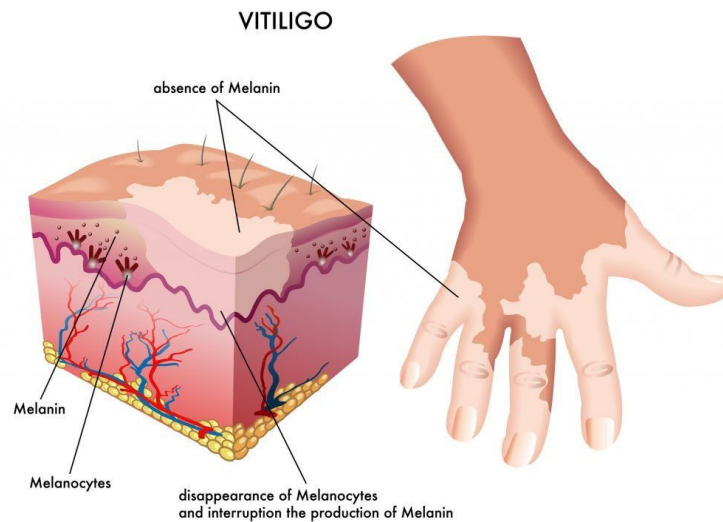


Figura 3.55: corte transversal de piel con vitiligo.

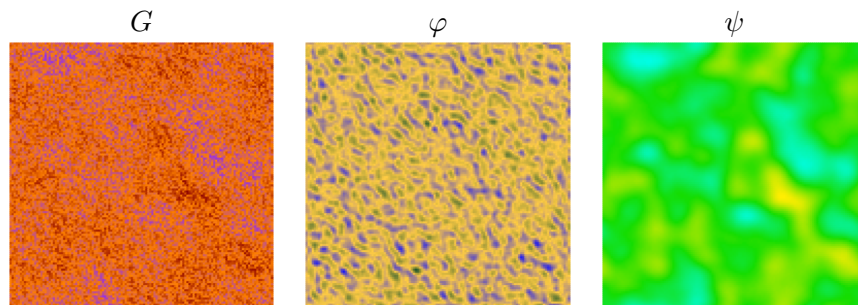


Figura 3.56: solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8.1 \times 10^3$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

Capítulo 4

Conclusiones

Este trabajo consigue desarrollar exitosamente un modelo de reacción-difusión-advección que simula el proceso de cicatrización de la epidermis con errores menores al 7% para el caso menos preciso y de casi el 1% para el más preciso, además, se consiguieron los siguientes comportamientos:

- [I] Se consiguió reproducir el proceso de cicatrización en los primeros 15 días y hasta los 2 años aproximadamente. En particular, se reprodujo tres de las cuatro fases de cicatrización: inflamación, proliferación y remodelación. La primera fase queda por estudiarse, pues no se tienen datos de las primeras horas de cicatrización.
- [II] Se verifica que el tipo de comportamiento de la quimiotaxis es decisivo para reproducir el comportamiento de la cicatrización con membrana PLA/PVA y con extracto de quercus ilex.
- [III] La tasa de proliferación P_ψ es muy sensible para todos los procesos estudiados.
- [IV] La cicatrización de la rata control modifica la tasa de proliferación P_ψ , primero de manera decreciente y posteriormente creciente, como se observa en la figura 3.41.
- [V] En los experimentos numéricos para la simulación del tratamiento de membrana, quercus y quercus-membrana, los comportamientos de r_2 y $r_{3\psi}$ tienen un comportamiento activador/inhibidor, es decir, son complementarios en ciertos rangos de tiempo y en otras regiones dicho comportamiento sólo es aproximado, como se ve en las figuras 3.38 y 3.39. Para la tasa de proliferación P_ψ , se tienen cambios crecientes y decrecientes complejos.
- [VI] El parámetro γ varía en los últimos días del tratamiento de quercus-membrana y regresa a su valor original el día 15, como se observa en la figura 3.40. Por tal motivo se renombra el parámetro γ de parámetro de interacción a factor queloideo, debido a su fuerte papel desempeñado en las simulaciones de cicatrices queloide y contráctiles.
- [VII] Además de explicar los procesos subyacentes de la cicatrización bajo las condiciones mencionadas anteriormente, se consigue simular otros comportamientos anómalos de la piel. Mediante las soluciones numéricas del modelo (2.1) se obtienen comportamientos similares a la formación de queloides, cicatrices contráctiles, vitiligo y líneas de Blaschko.

Como trabajo futuro, se puede hacer un estudio de análisis de sensibilidad paramétrica para determinar si el modelo tiene más regiones de interés además de las ya estudiadas, de manera paralela, puede encontrarse un las regiones de inestabilidad de manera analítica y finalmente, reproducir las diferentes afecciones mencionadas en el último apartado del capítulo 3, tanto usando el mismo formalismo desarrollado en esta tesis como nuevos formalismos y métodos numéricos.

Apéndice A

Cálculos explícitos

A.1. Puntos fijos

Partiendo de las ecuaciones (2.3) y (2.5), se sustituyen en la ecuación (2.4).

Si $\varphi = 0$ y $\psi = 0$

$$g(G) = S_G - r_1 G = 0, \quad (\text{A.1})$$

así

$$G = \frac{S_G}{r_1} \quad \rightarrow \quad (\psi_0, G_0, \varphi_0) = \left(0, \frac{S_G}{r_1}, 0\right). \quad (\text{A.2})$$

Si $\varphi = 0$ y $\psi = \psi_c \left(\frac{\gamma G}{P_\psi} + 1\right)$

$$g(G) = S_G - r_1 G - \gamma G \psi_c \left(\frac{\gamma G}{P_\psi} + 1\right) = 0, \quad (\text{A.3})$$

así

$$\frac{-\gamma^2 \psi_c}{P_\psi} G^2 - (r_1 + \gamma \psi_c) G + S_G = 0, \quad (\text{A.4})$$

resolviendo la ecuación cuadrática

$$G = \frac{r_1 + \gamma \psi_c \pm \sqrt{(r_1 + \gamma \psi_c)^2 + 4 \frac{\gamma^2 \psi_c S_G}{P_\psi}}}{2 \frac{\gamma^2 \psi_c}{P_\psi}} \quad (\text{A.5})$$

Definimos $\Gamma := \gamma \psi_c$, $P := P_\psi r_1$, $S := S_G r_1$ y $D := (\Gamma + r_1)^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi}$, así

$$G_\pm = \frac{P_\psi}{\gamma} \left(\frac{r_1 + \Gamma \pm \sqrt{D}}{-2\Gamma} \right). \quad (\text{A.6})$$

Notar que

$$\psi = \psi_c \left(\frac{\gamma}{P_\psi} G + 1 \right) = \frac{r_1 + \Gamma \pm \sqrt{D}}{-2\gamma} + \psi_c = \frac{r_1 - \Gamma \pm \sqrt{D}}{-2\gamma}. \quad (\text{A.7})$$

Así, encontramos los puntos fijos

$$\begin{aligned} & (\psi_1, G_1, \varphi_1) = \left(\frac{r_1 - \Gamma + \sqrt{D}}{-2\gamma}, \frac{P_\psi}{\gamma} \frac{r_1 + \Gamma + \sqrt{D}}{-2\Gamma}, 0 \right) \\ \rightarrow & \\ & (\psi_2, G_2, \varphi_2) = \left(\frac{r_1 - \Gamma - \sqrt{D}}{-2\gamma}, \frac{P_\psi}{\gamma} \frac{r_1 + \Gamma - \sqrt{D}}{-2\Gamma}, 0 \right). \end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

Despejemos G de la ecuación (2.4)

$$\begin{aligned} S_G - G \left\{ r_1 + \gamma \left[\psi + \varphi \left(1 - \frac{\varphi}{\varphi_c} \right) \right] \right\} &= 0 \\ G &= \frac{S_G}{r_1 + \gamma \left[\psi + \varphi \left(1 - \frac{\varphi}{\varphi_c} \right) \right]}. \end{aligned} \quad (\text{A.9})$$

Si $\varphi = \pm \varphi_c \sqrt{1 - \frac{\Lambda}{P_\varphi}}$ y $\psi = 0$. Definiendo $D_\Lambda := 1 - \frac{\Lambda}{P_\varphi}$ y $\phi := \gamma \varphi_c$, entonces de la ecuación (A.9), G queda escrita como

$$G_{0, \varphi \pm} = \frac{S_G}{r_1 + \phi \left[\pm \sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda \right]}, \quad (\text{A.10})$$

de donde se obtienen los siguientes puntos fijos

$$\begin{aligned} & (\psi_3, G_3, \varphi_3) = \left(0, \frac{S_G}{r_1 + \phi \left[\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda \right]}, \varphi_c \sqrt{D_\Lambda} \right) \\ \rightarrow & \\ & (\psi_4, G_4, \varphi_4) = \left(0, \frac{S_G}{r_1 + \phi \left[-\sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda \right]}, -\varphi_c \sqrt{D_\Lambda} \right). \end{aligned} \quad (\text{A.11})$$

Si $\varphi = \pm \varphi_c \sqrt{D_\Lambda}$ y $\psi = \psi_c \left(\frac{\gamma G}{P_\psi} + 1 \right)$. De la ecuación (2.4) obtenemos

$$\begin{aligned} S_G - r_1 G - \gamma G \psi_c \left\{ \left(\frac{\gamma G}{P_\psi} + 1 \right) + \varphi_c \left[\pm \sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda \right] \right\} &= 0 \\ S_G - r_1 G - \Gamma G \left(\frac{\gamma}{P_\psi} G + 1 \right) - \phi G \left[\pm \sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda \right] &= 0 \\ S_G - (r_1 + \Gamma + \phi \left[\pm \sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda \right]) G - \frac{\Gamma \gamma}{P_\psi} G^2 &= 0 \end{aligned} \quad (\text{A.12})$$

Resolviendo la ecuación cuadrática

$$G_{\psi, \varphi \pm \pm} = \frac{P_\psi}{\gamma} \left\{ \frac{r_1 + \Gamma + \phi \left[\pm \sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda \right] \pm \sqrt{\left(r_1 + \Gamma + \phi \left[\pm \sqrt{D_\Lambda} - D_\Lambda \right] \right)^2 + \frac{4S\Gamma}{P_\psi}}}{-2\Gamma} \right\}, \quad (\text{A.13})$$

con lo que se obtienen los siguientes puntos fijos

$$\begin{aligned}
 (\psi_5, G_5, \varphi_5) &= \left(\varphi_c \sqrt{D_\Lambda}, \psi_c \left(\frac{\gamma G_{\psi, \varphi^+} +}{P_\psi} + 1 \right), G_{\psi, \varphi^+} \right) \\
 (\psi_6, G_6, \varphi_6) &= \left(-\varphi_c \sqrt{D_\Lambda}, \psi_c \left(\frac{\gamma G_{\psi, \varphi^-} +}{P_\psi} + 1 \right), G_{\psi, \varphi^-} \right) \\
 \rightarrow (\psi_7, G_7, \varphi_7) &= \left(\varphi_c \sqrt{D_\Lambda}, \psi_c \left(\frac{\gamma G_{\psi, \varphi^+} -}{P_\psi} + 1 \right), G_{\psi, \varphi^+} \right) \\
 (\psi_8, G_8, \varphi_8) &= \left(-\varphi_c \sqrt{D_\Lambda}, \psi_c \left(\frac{\gamma G_{\psi, \varphi^-} -}{P_\psi} + 1 \right), G_{\psi, \varphi^-} \right).
 \end{aligned} \tag{A.14}$$

Apéndice B

Formación de patrones

B.1. Formación de patrones para el caso $r_{3\psi} \neq r_{3\phi}$

Patrones similares a la Figura 3.2

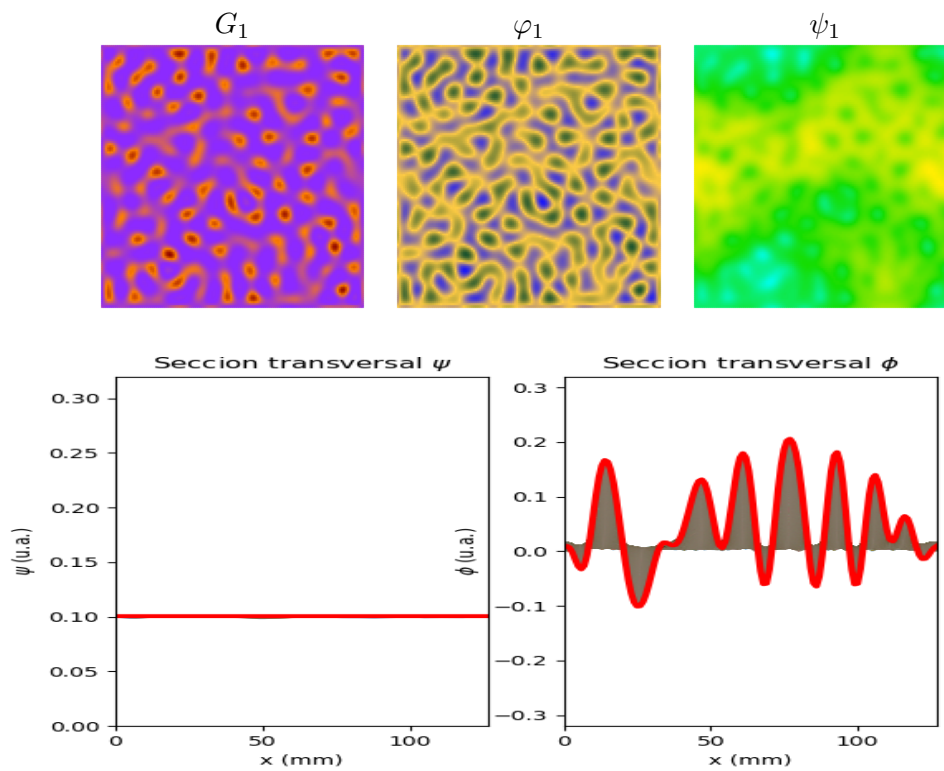


Figura B.1: Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 10^3$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

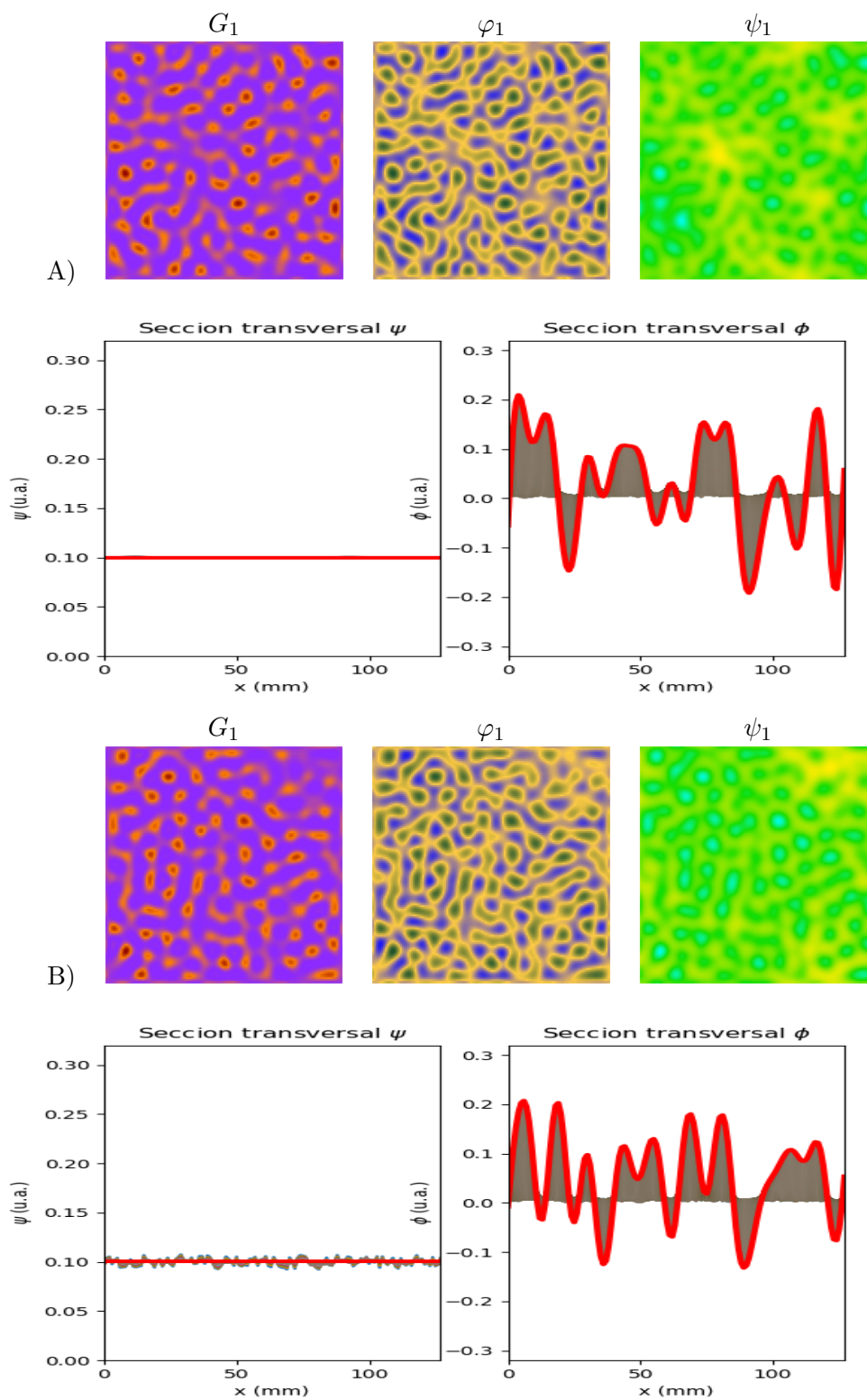


Figura B.2: Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 10^3$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_{3\psi} = 80 \times 10^3$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

Patrones similares a la Figura 3.3-A)

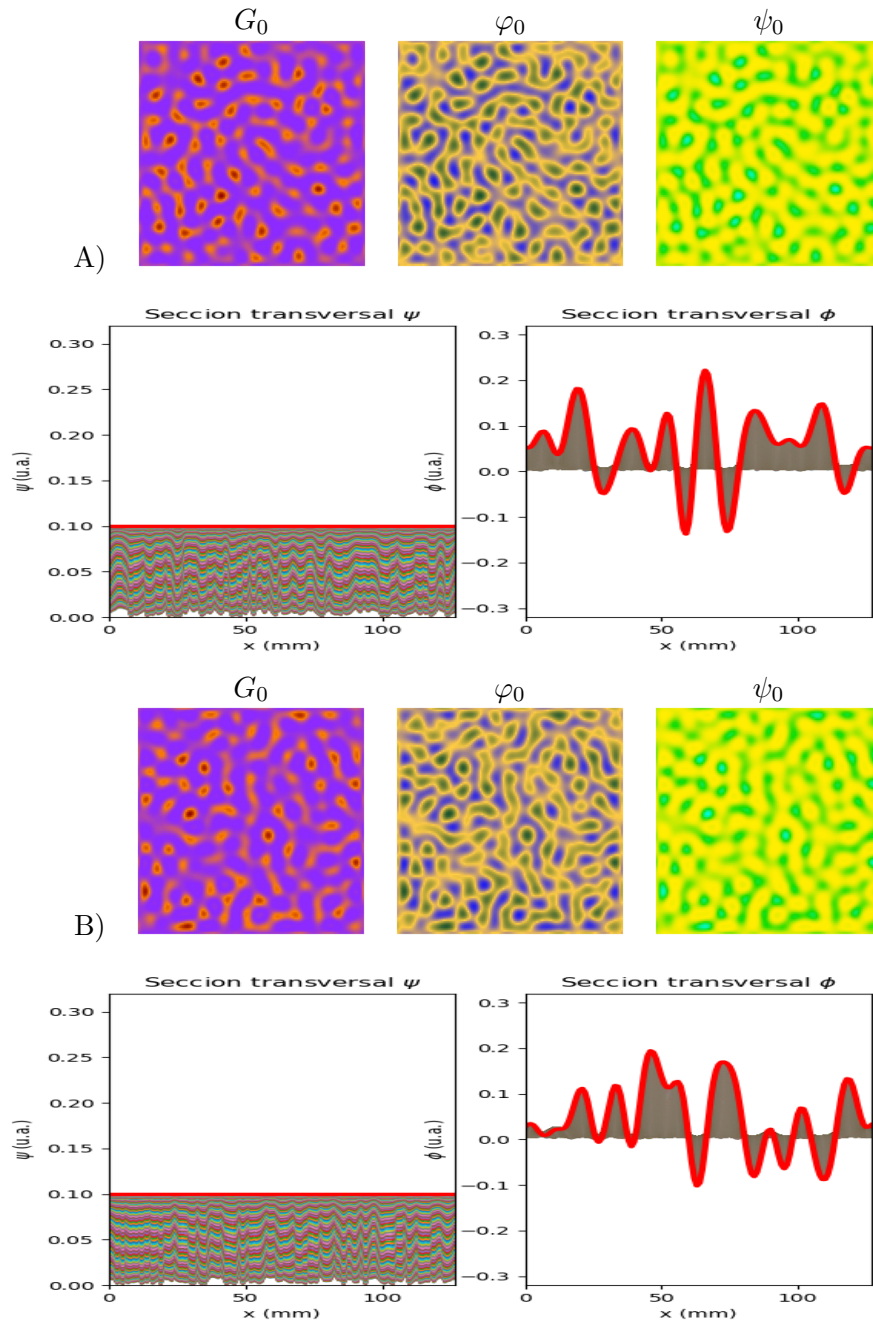


Figura B.3: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_{3\psi} = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

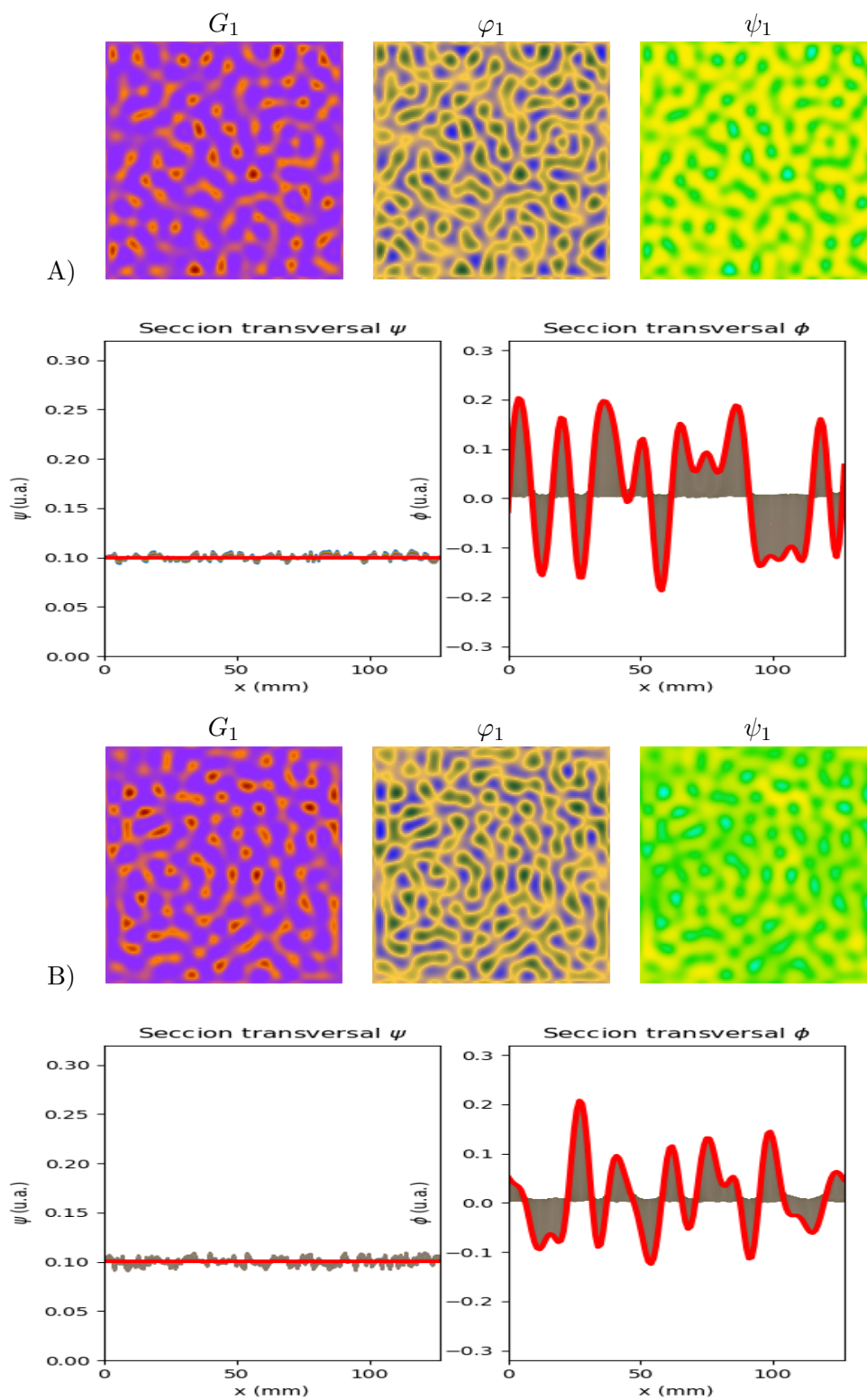


Figura B.4: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 80 \times 10^3$, $P_\psi = 15.0$ y $r_{3\phi} = 8 \times 10^8$, $P_\phi = 0.5$ el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

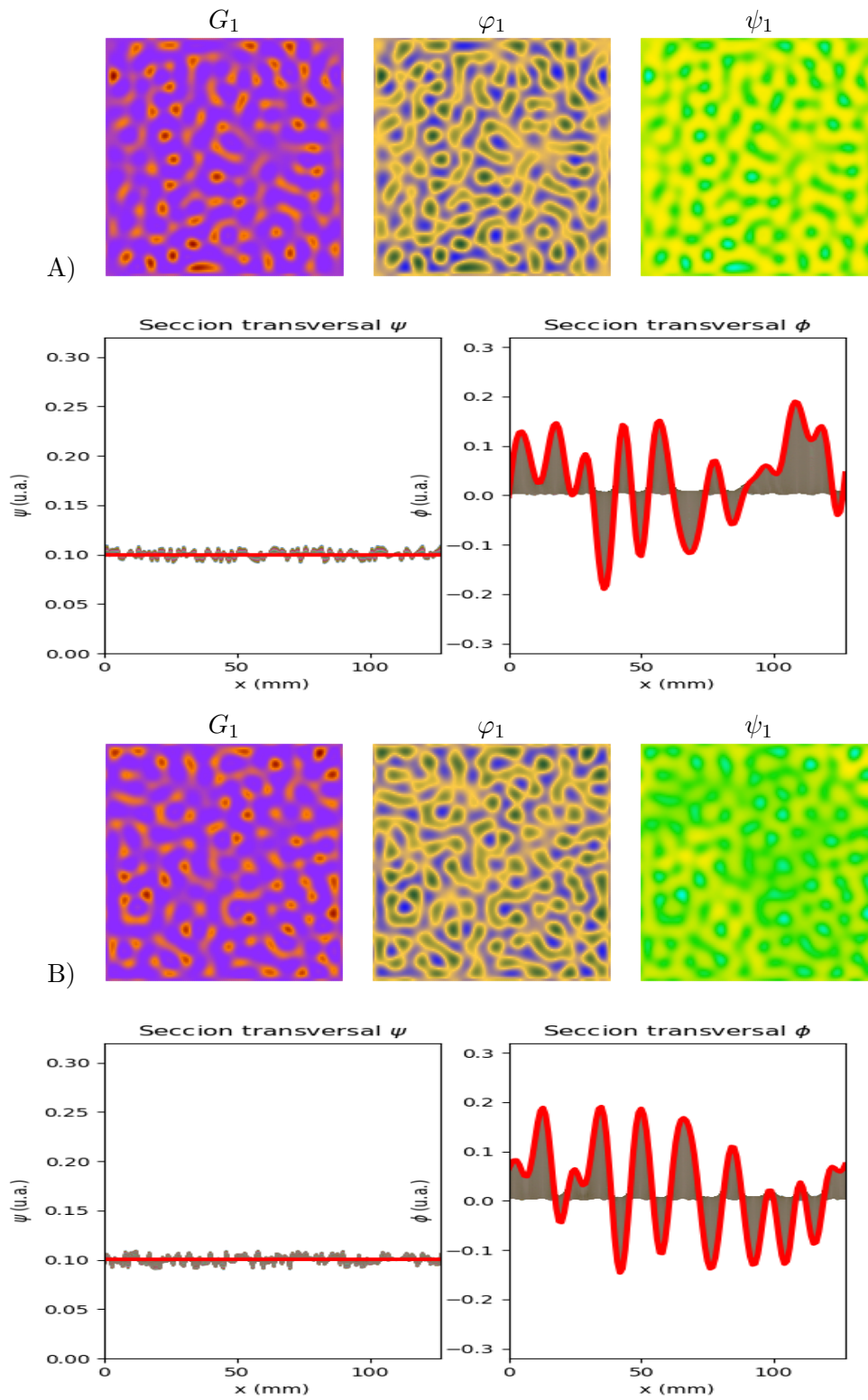


Figura B.5: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_{3\psi} = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

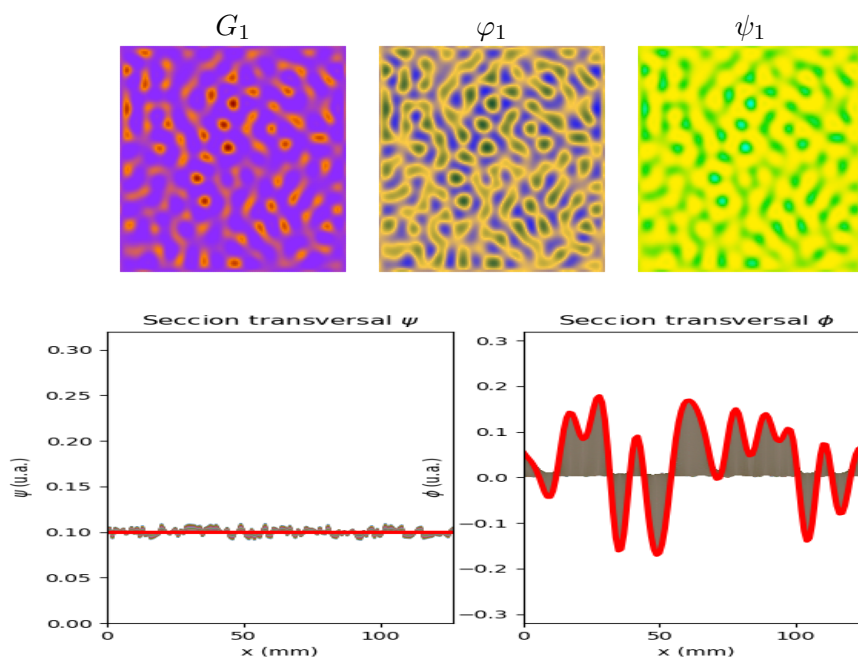


Figura B.6: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

Patrones similares a la Figura 3.3-B)

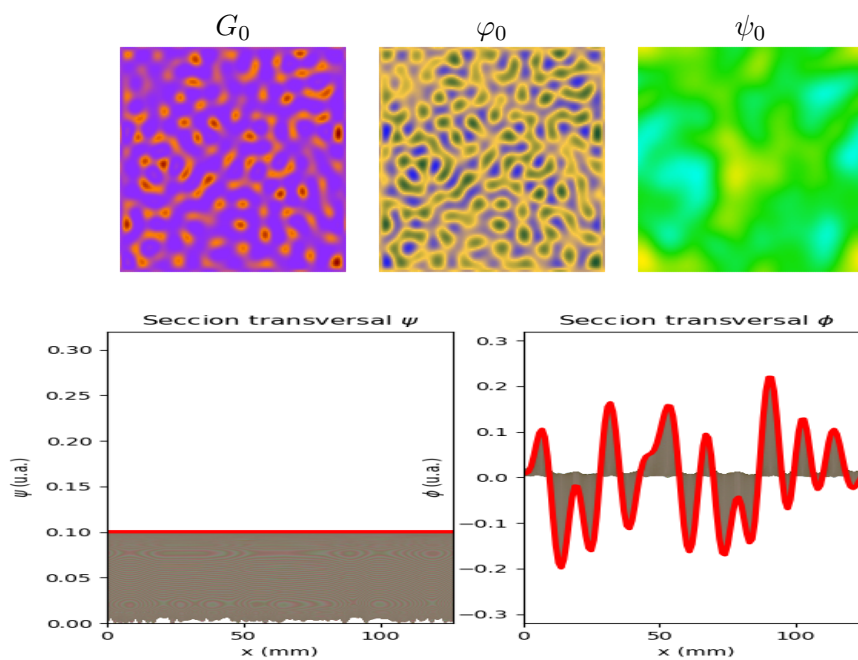


Figura B.7: Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

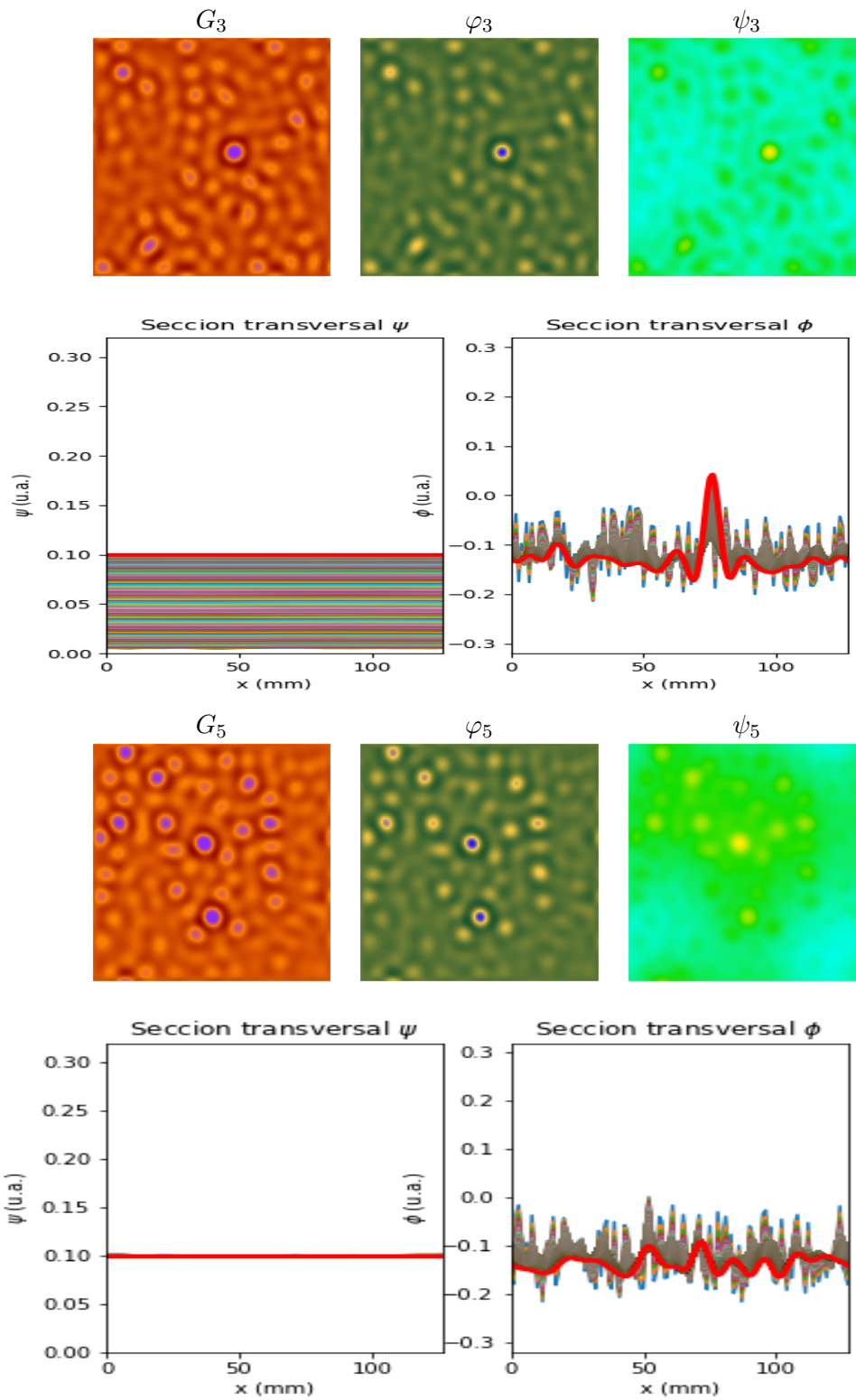


Figura B.8: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 10^3, P_\psi = 15.0$; B) $r_{3\psi} = 10^3, P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

Patrones similares a la Figura 3.4-A)

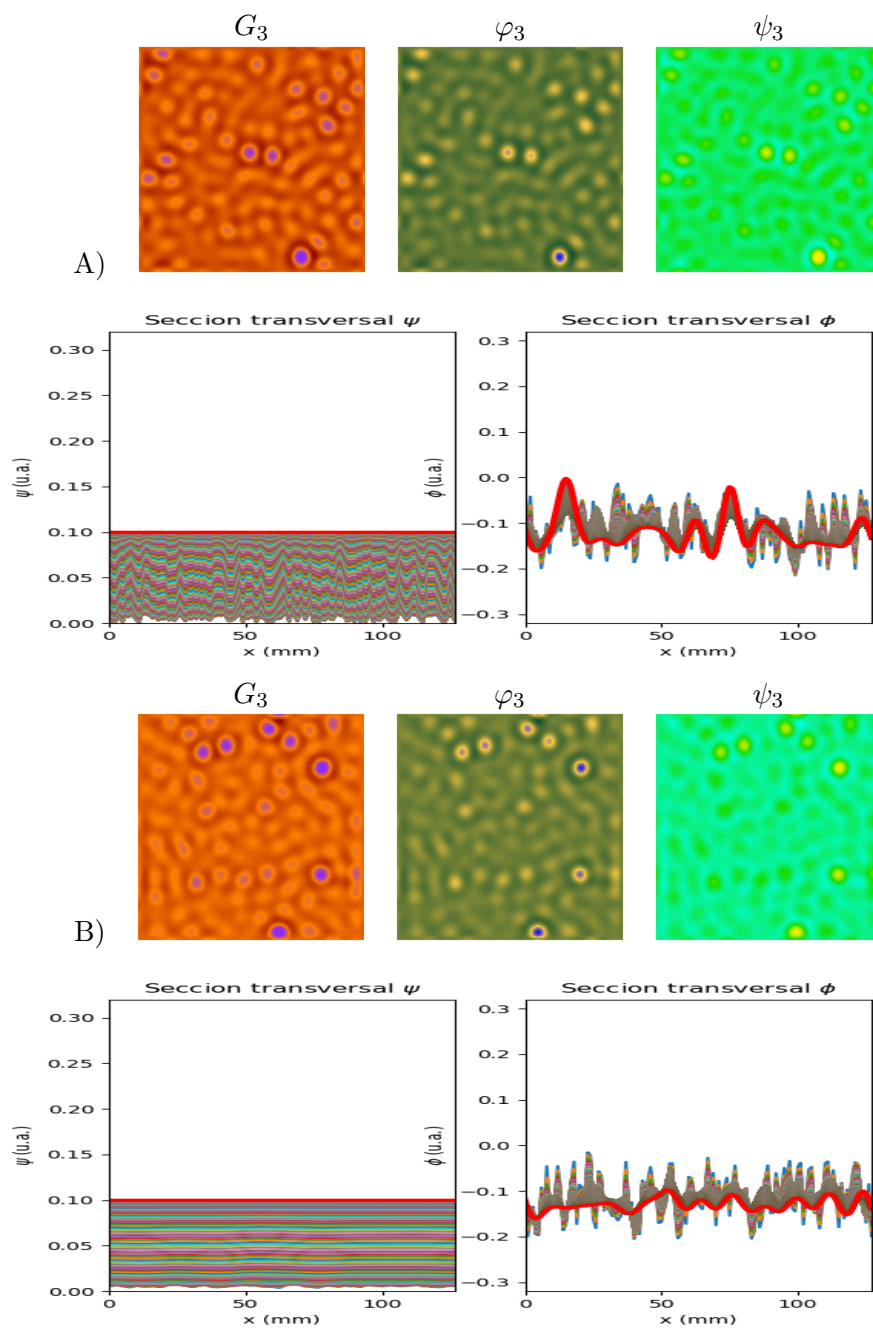


Figura B.9: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_{3\psi} = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

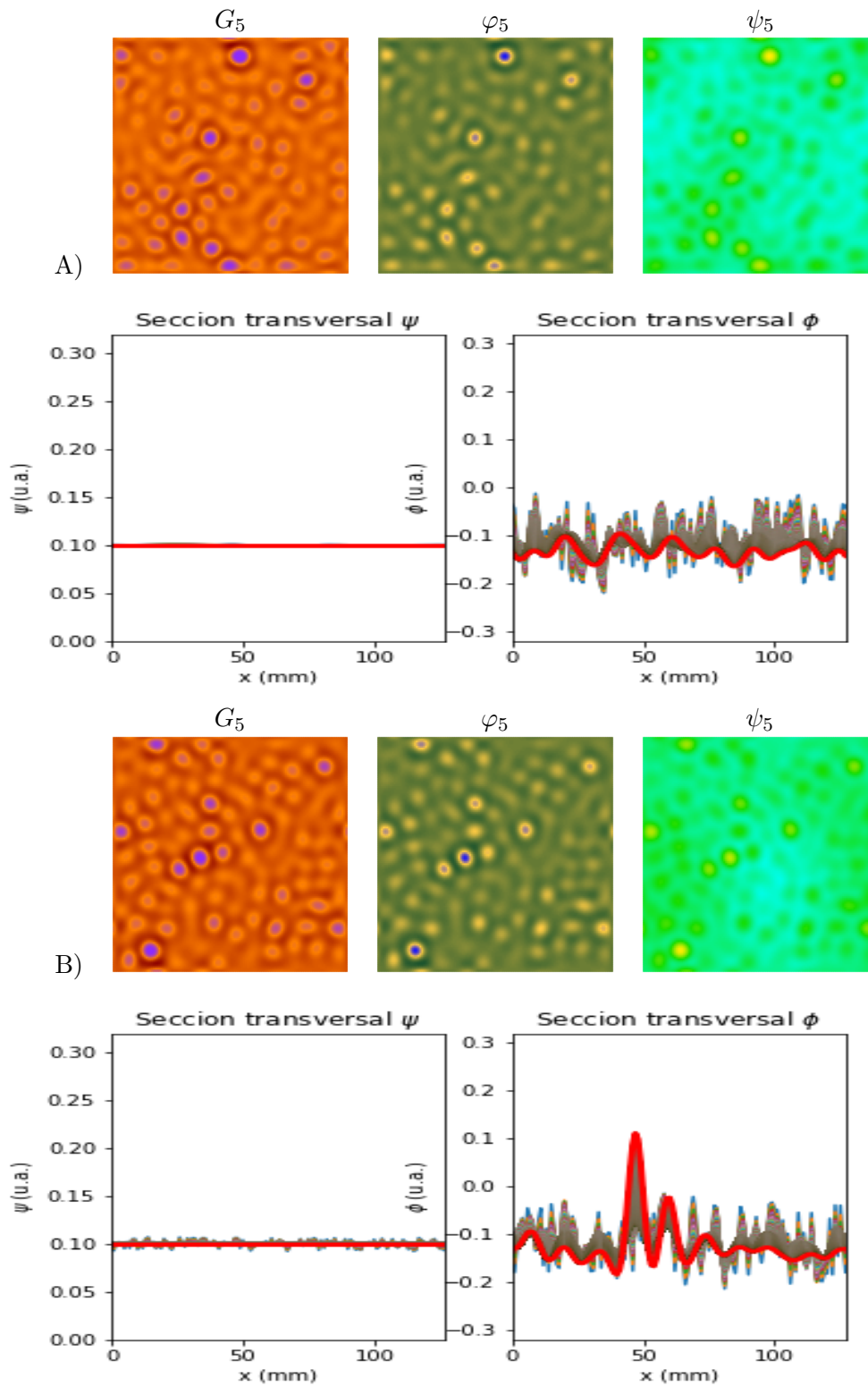


Figura B.10: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 10^3$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_{3\psi} = 80 \times 10^3$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

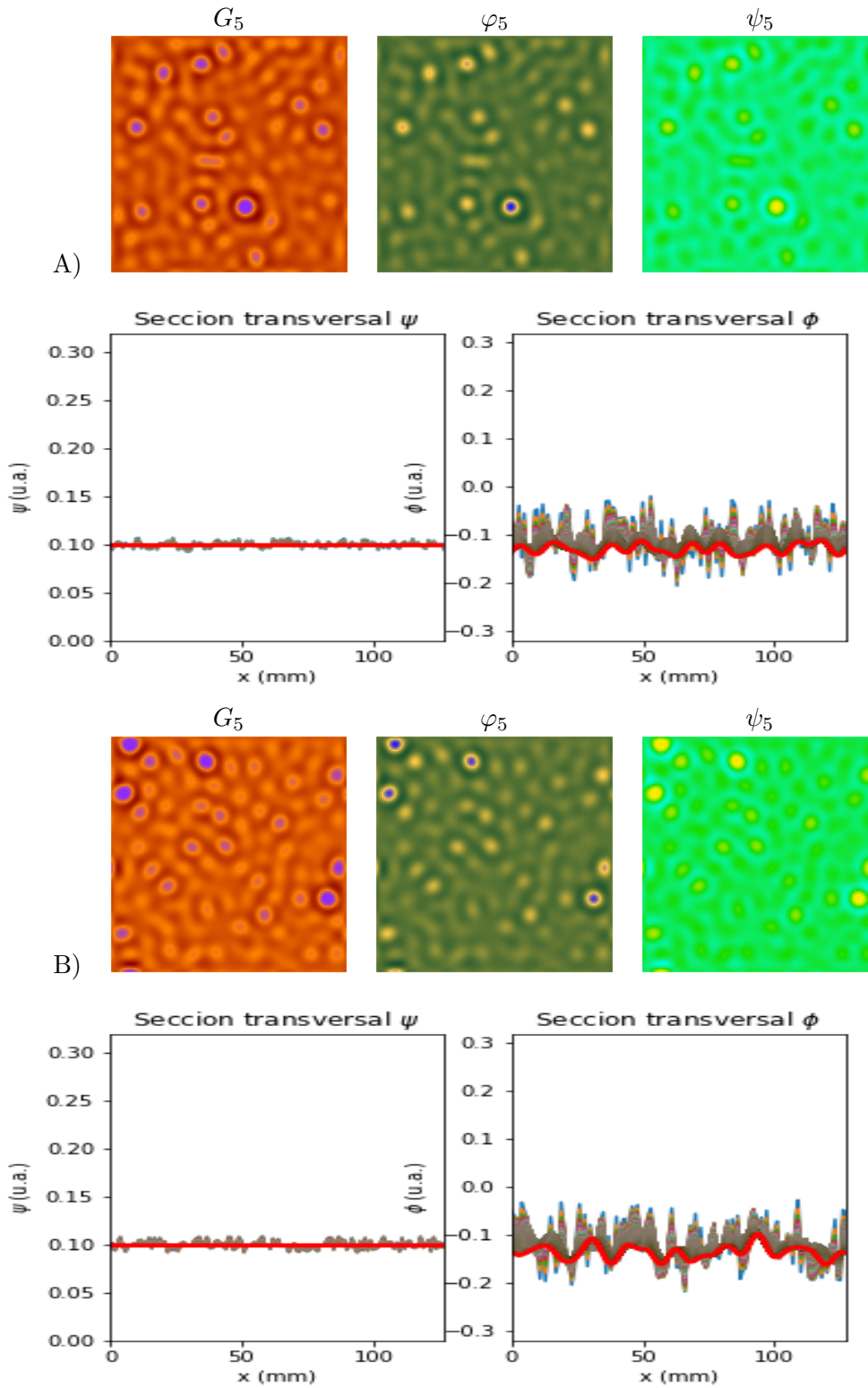


Figura B.11: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 80 \times 10^3$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_{3\psi} = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

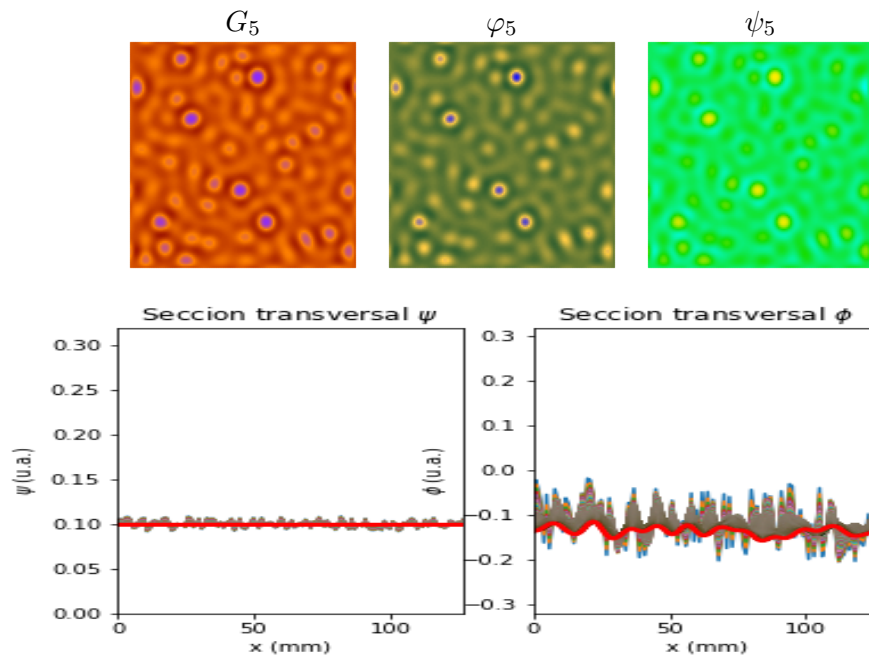


Figura B.12: Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

Patrones similares a la Figura 3.4-B)

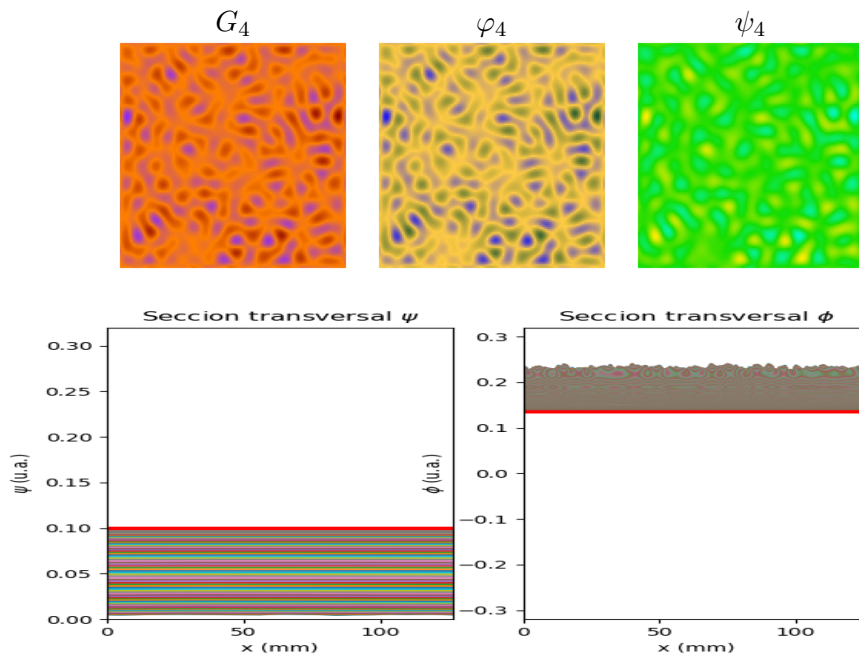


Figura B.13: Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 10^3$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_{3\psi} = 80 \times 10^3$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

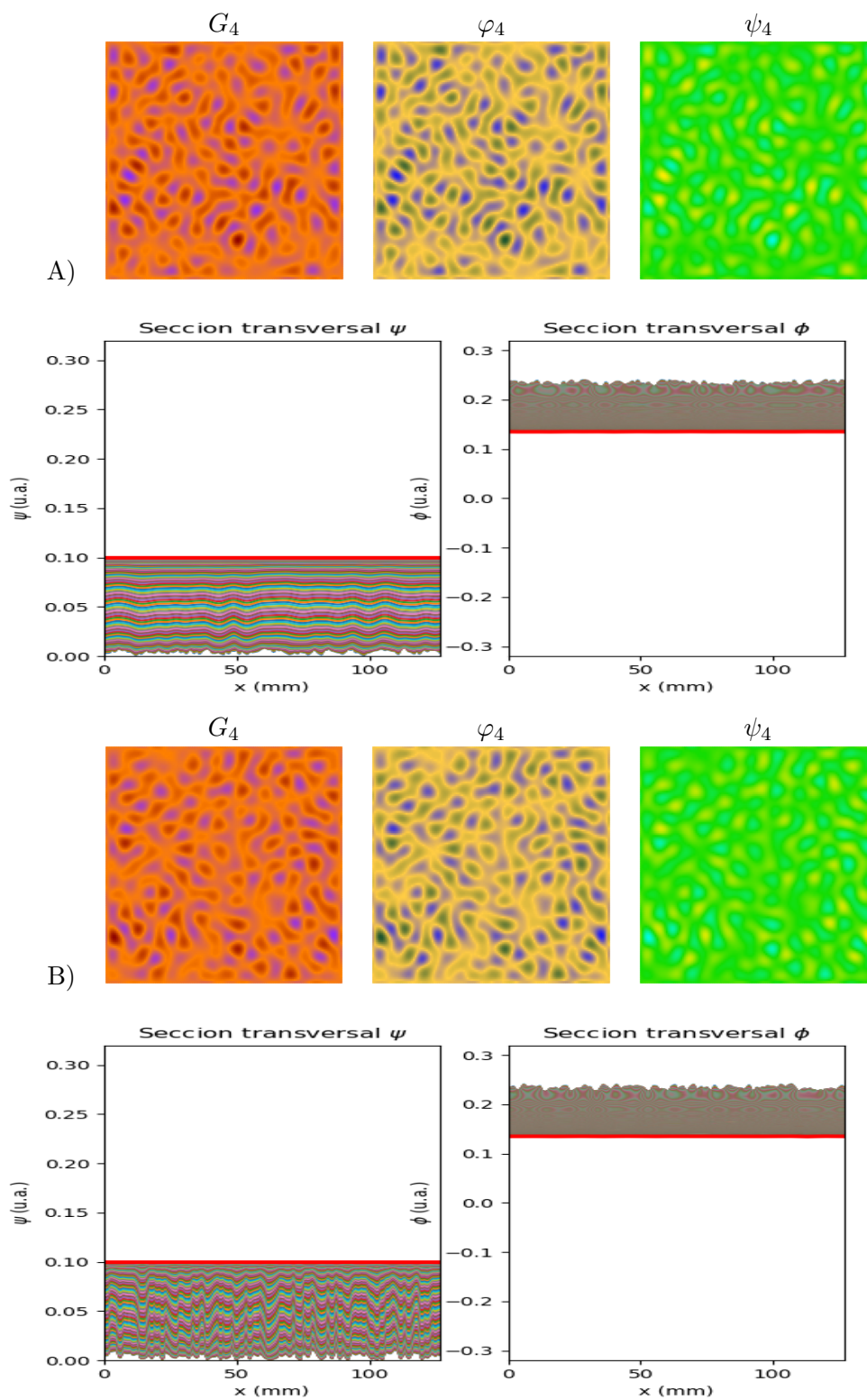


Figura B.14: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 15.0$; B) y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

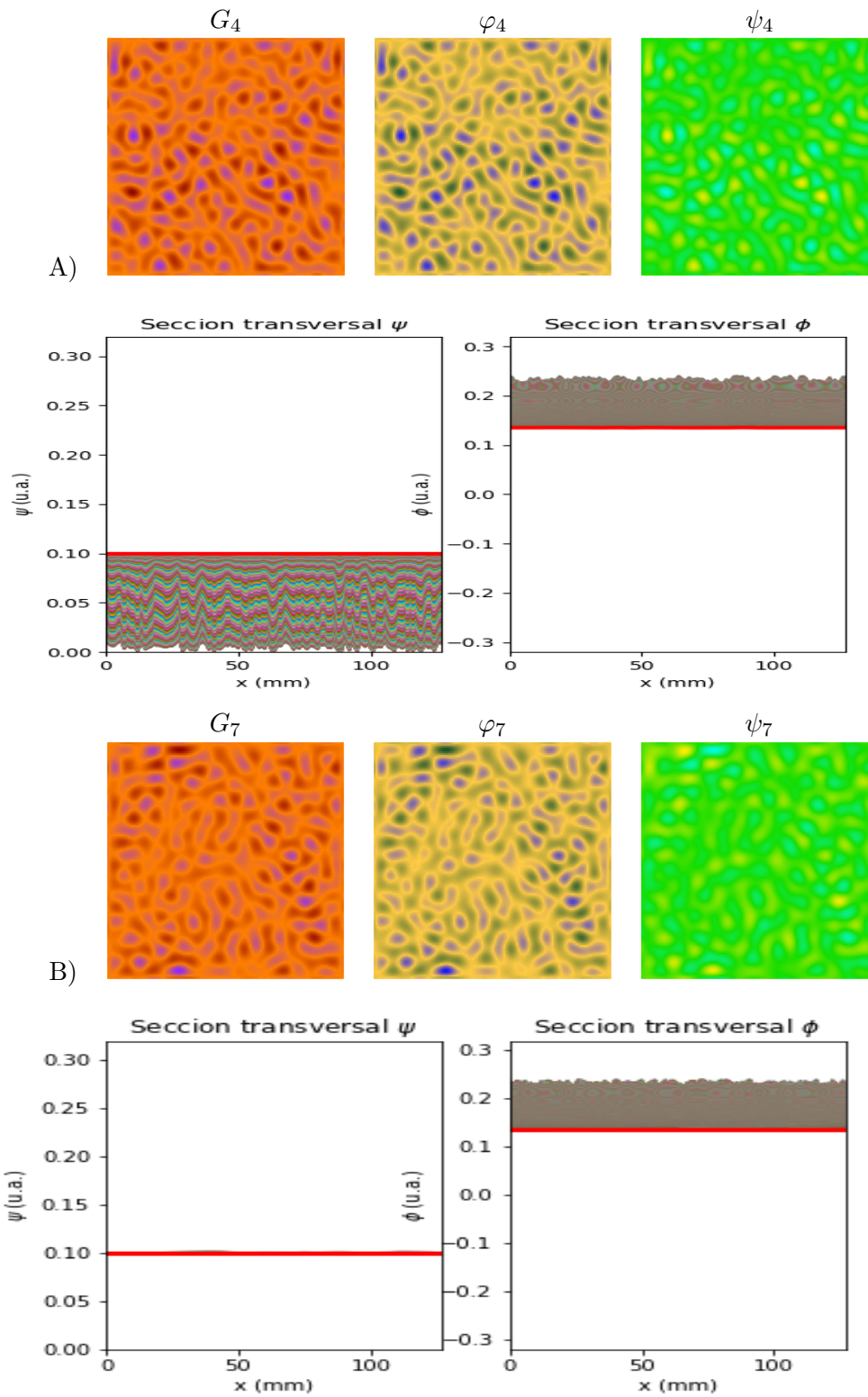


Figura B.15: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_{3\psi} = 10^3$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

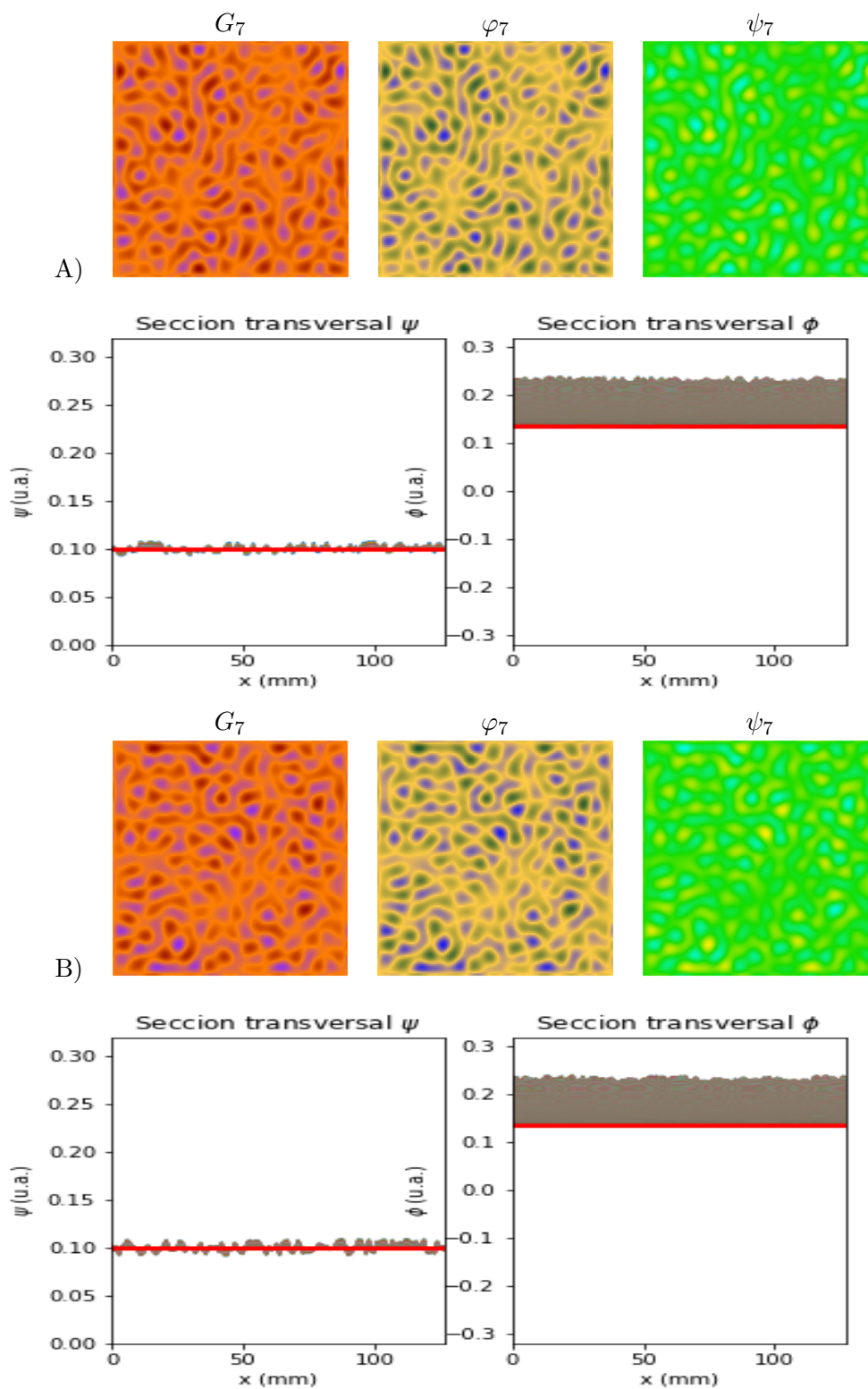


Figura B.16: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 80 \times 10^3$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_{3\psi} = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

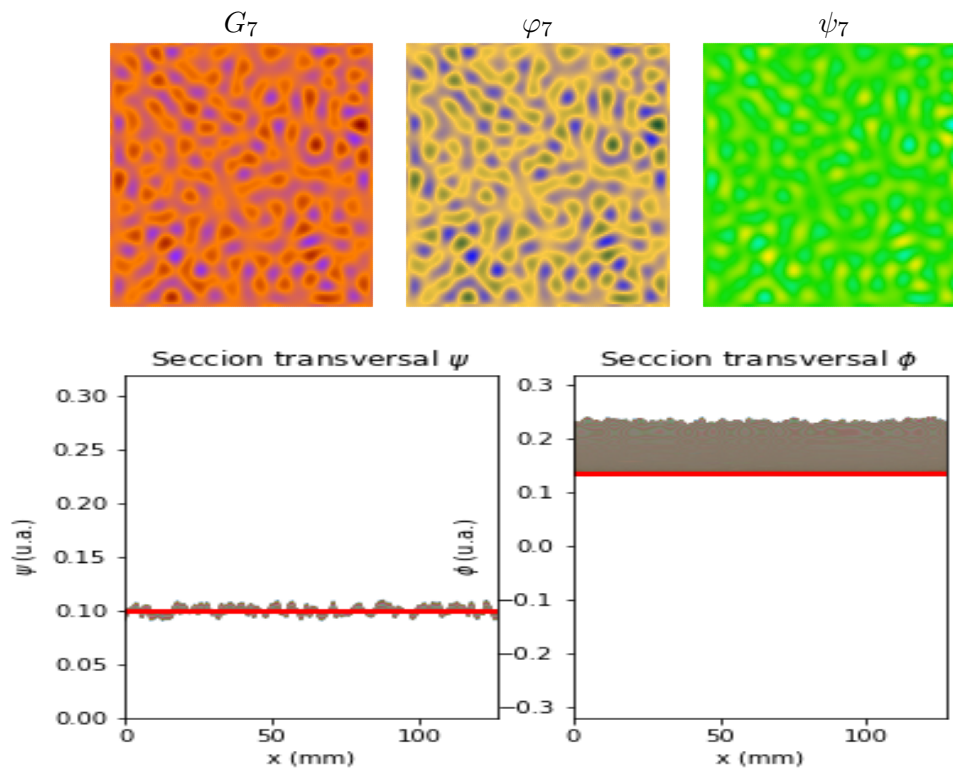


Figura B.17: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_{3\psi} = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 15.0$; B) y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

B.2. Formación de patrones para el caso $r_{3\psi} = r_{3\phi}$

Patrones similares a la Figura 3.7

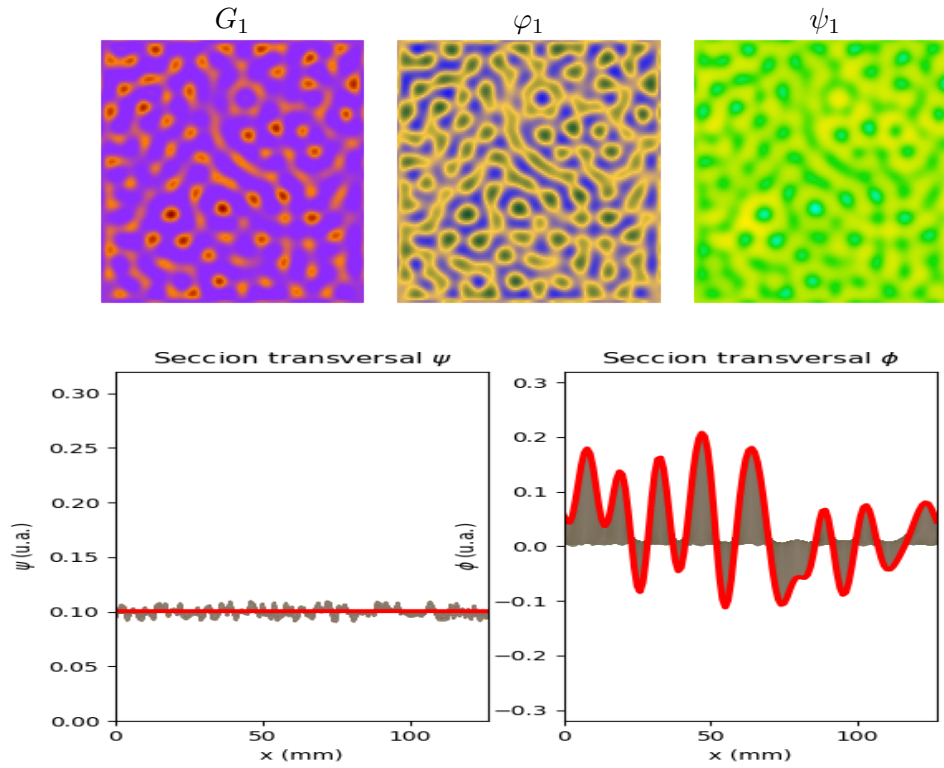


Figura B.18: solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

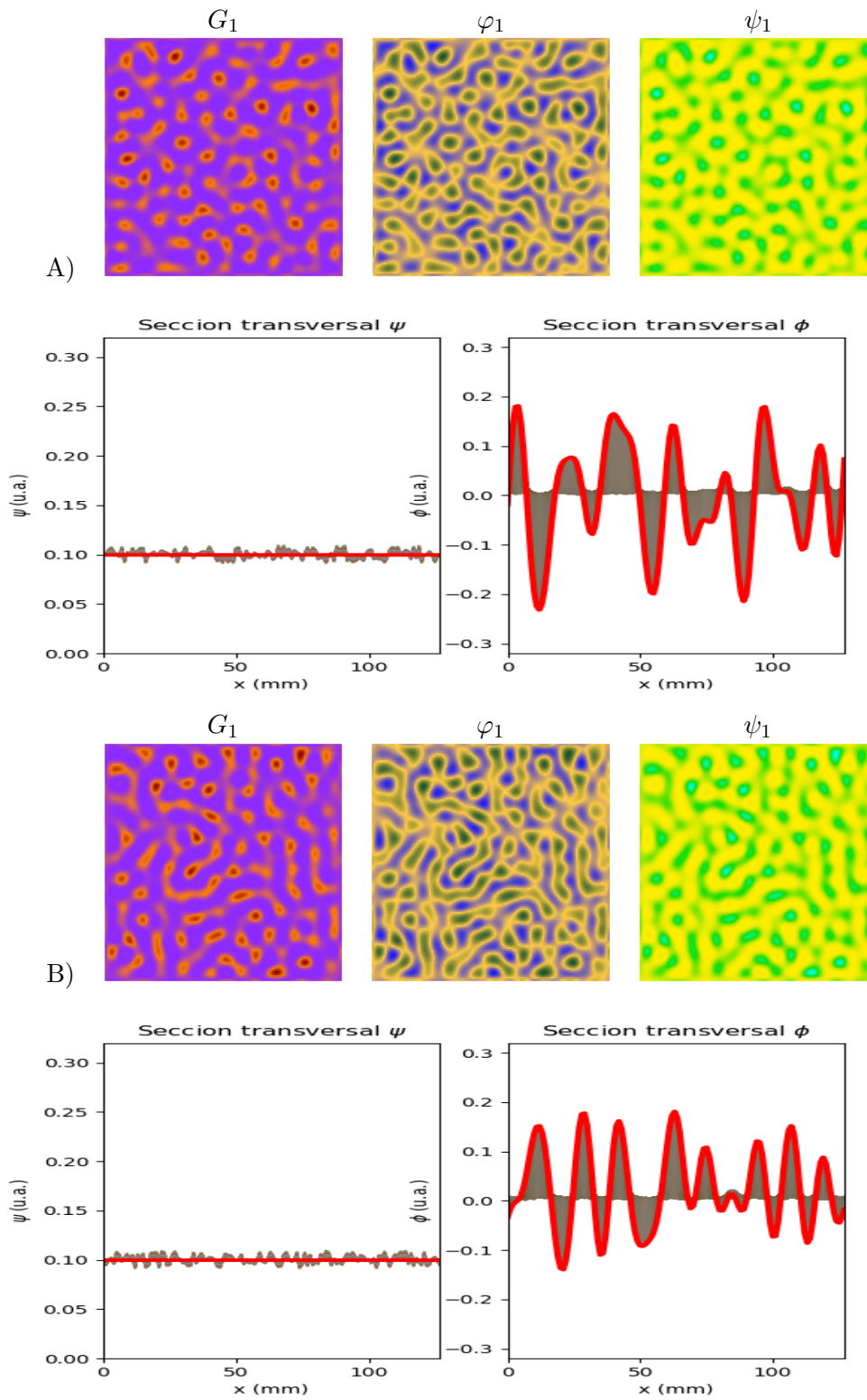


Figura B.19: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_3 = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

Patrones similares a la Figura 3.8-A)

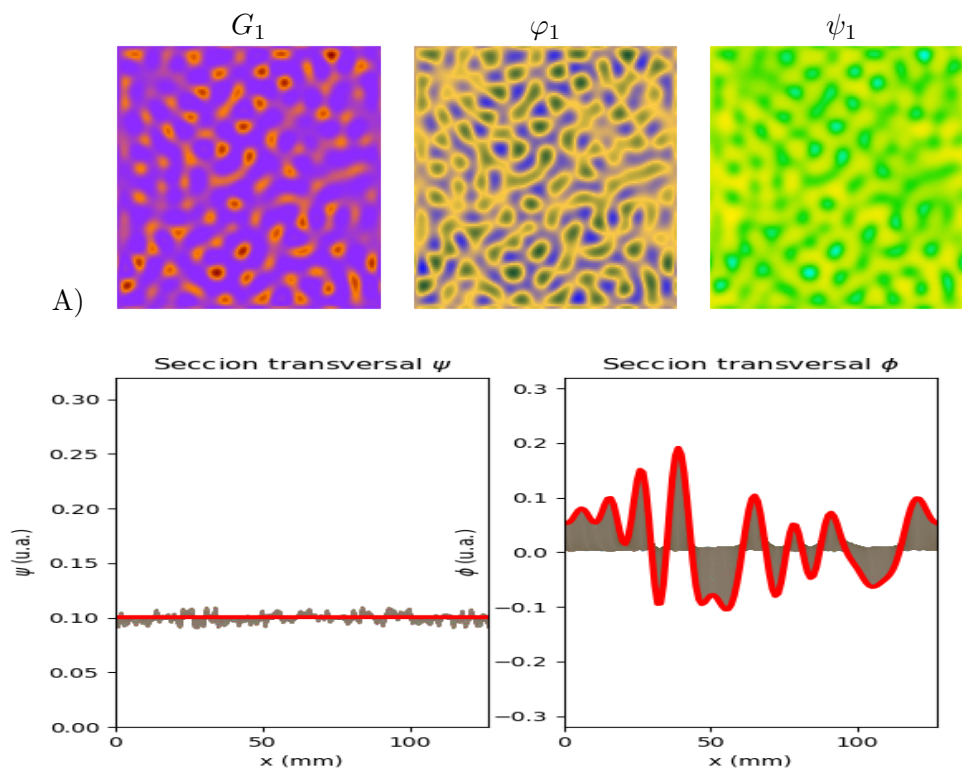


Figura B.20: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

Patrones similares a la Figura 3.8-B)

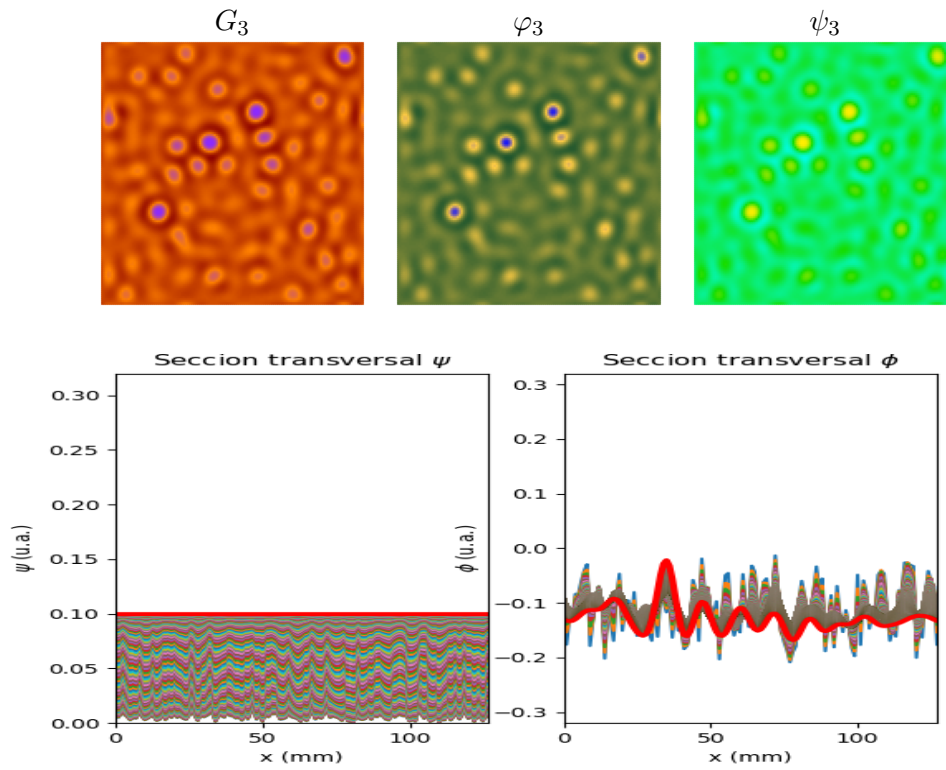


Figura B.21: solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

Patrones similares a la Figura 3.9-A)

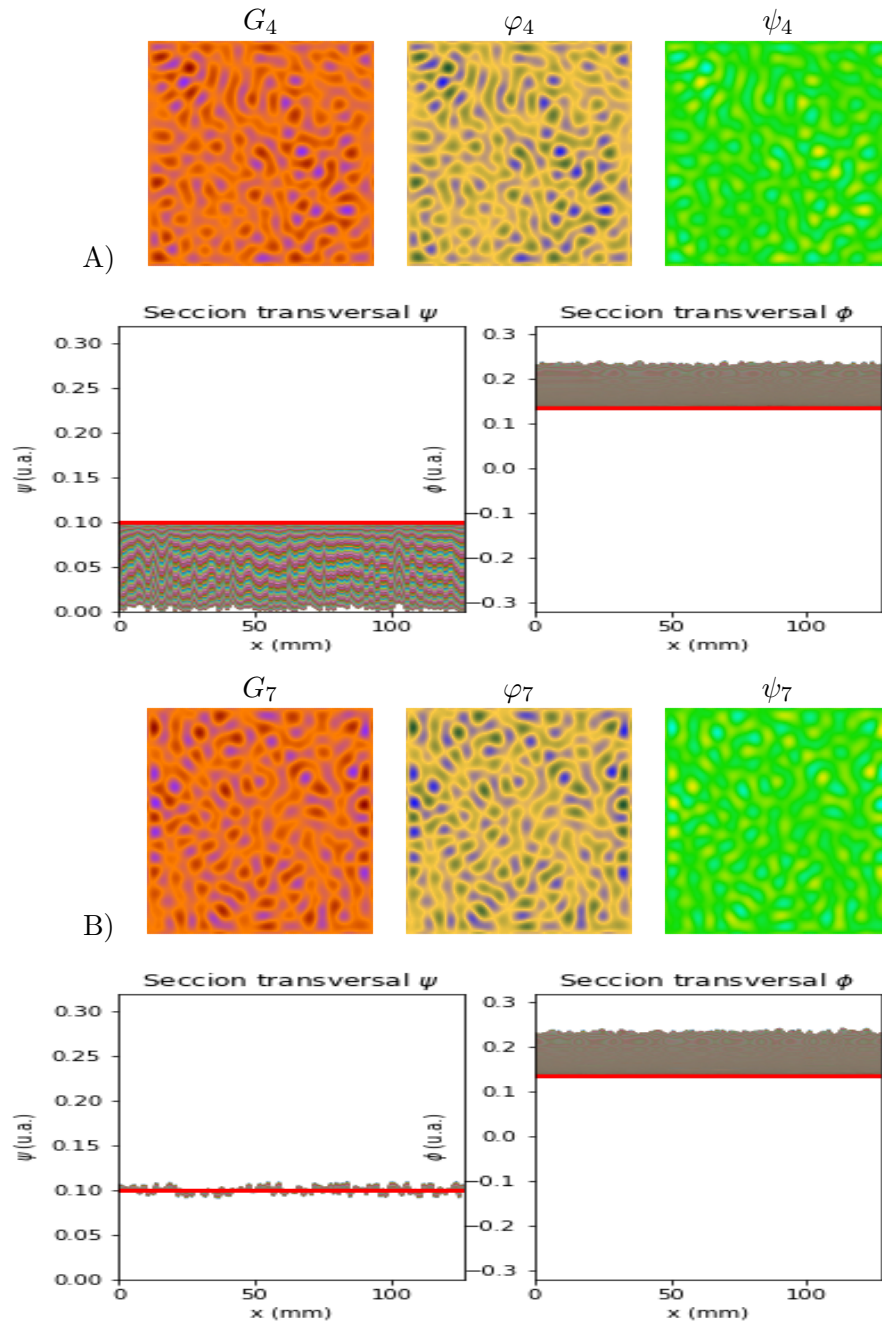


Figura B.22: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 15.0$; B) $r_3 = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

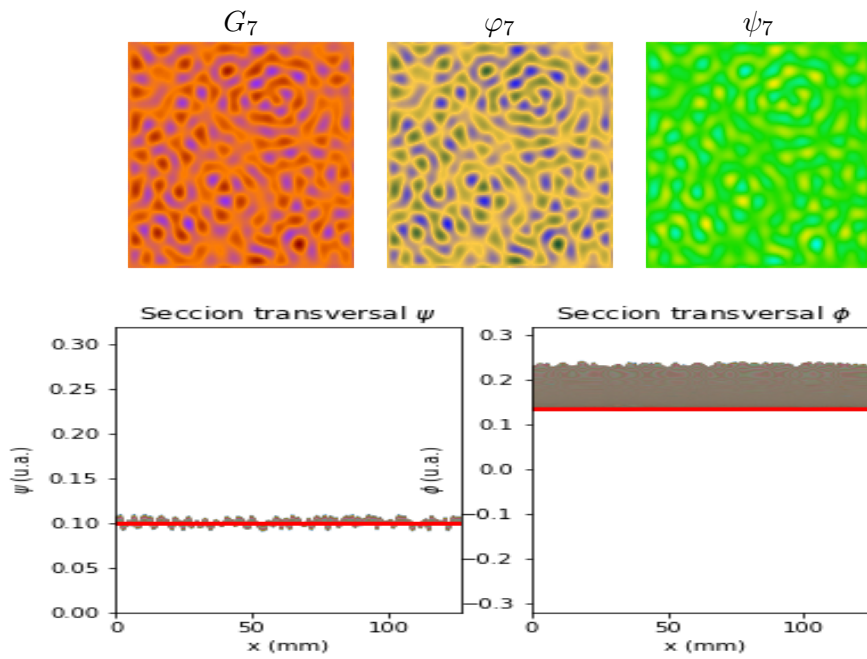


Figura B.23: solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

Patrones similares a la Figura 3.9-B)

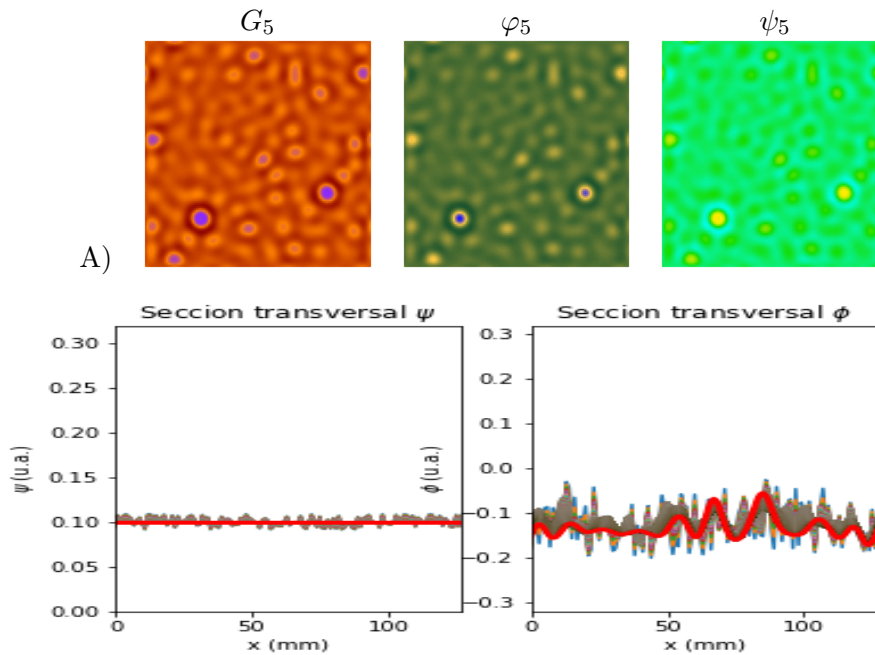


Figura B.24: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8 \times 10^8$, $P_\psi = 15.0$; B) y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

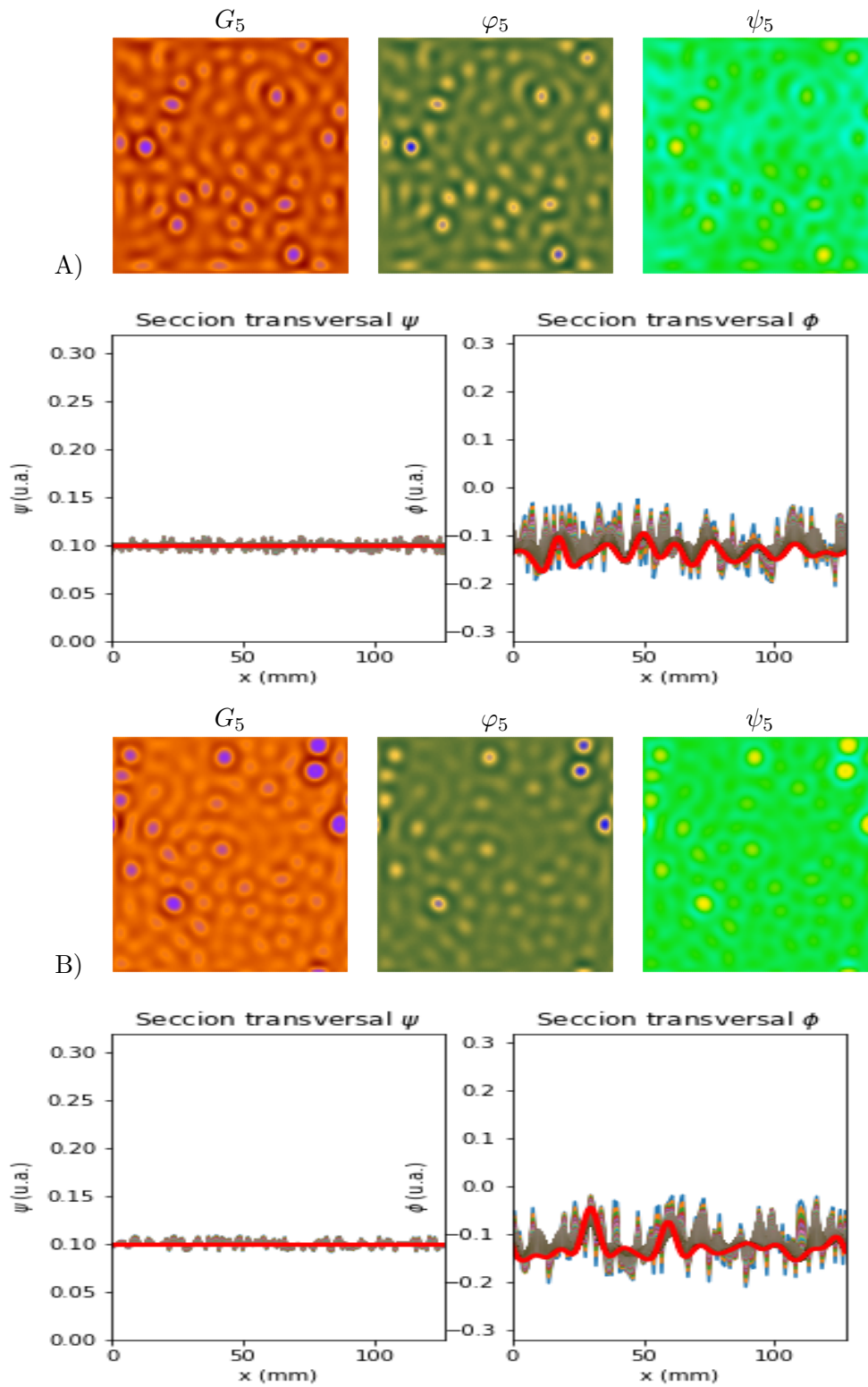


Figura B.25: A) Solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 0.5$; B) $r_3 = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 15.0$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

Patrones similares a la Figura 3.10

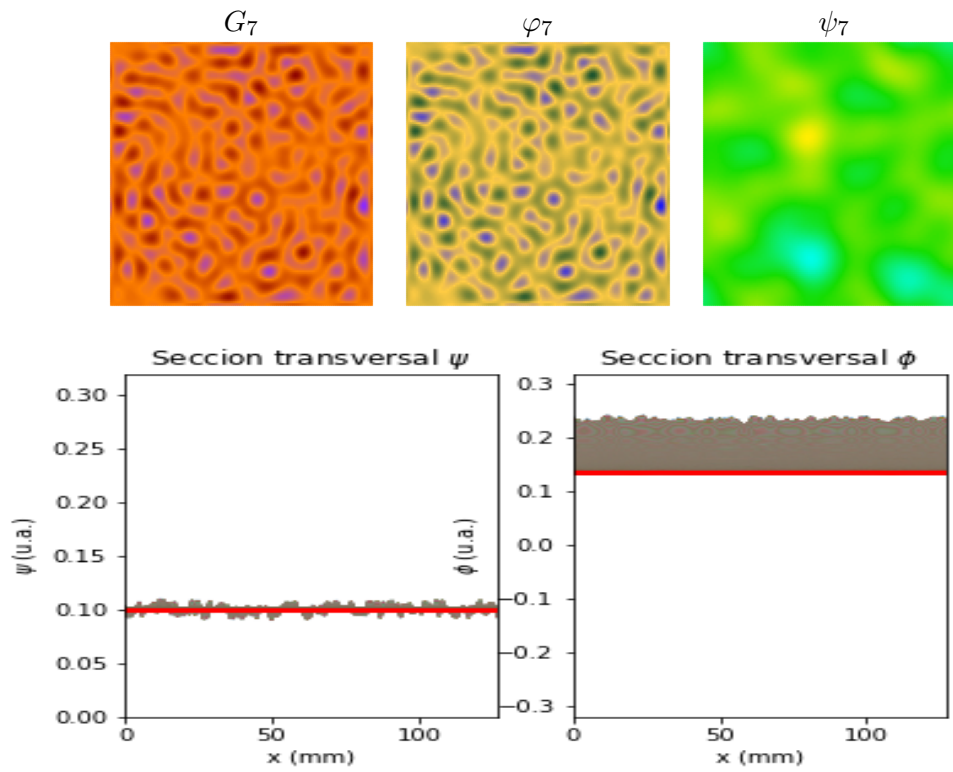


Figura B.26: solución numérica de las ecuaciones 2.1 para $r_3 = 8.1 \times 10^9$, $P_\psi = 0.5$ y el resto de los valores de los parámetros se encuentra en la Tabla 2.1.

Bibliografía

- [1] A. M. Turing. The chemical basis of morphogenesis. *University of Manchester*, pages 37–72, aug 1952.
- [2] P. K. Maini. Using mathematical models to help understand biological pattern formation. *C. R. Biologies*, pages 225–234., 2004.
- [3] P. K. Maini & H. G. Othmers K. J. Painter. Stripe formation in juvenile pomacanthus explained by a generalized turing mechanism with chemotaxis. *Developmental biology*, pages 5549–5554., 1999.
- [4] J. A. Sherratt. Spatially varying equilibria of mechanical models: application to dermal wound contraction. *Mathematical biosciences*, pages 113–129., 1997.
- [5] J. A. Sherratt & B. Marchant L. Olsen, P. K. Maini. Simple modelling of extracellular matrix alignment in dermal wound healing i. cell flux induced alignmet. *Journal of theoretical medicine*, 1998.
- [6] J. A. Sherratt & P. K. Maini J. C. Dallon. Modeling the effects of transforming growth factor-beta on extracellular matrix alignment in dermal wound repair. *Wound, repair and regeneration*, pages 278–286., 2001.
- [7] J. M. García Aznar & M. J. Gomez Benito C. Valero, E. Javierre. Numerical modelling of the angiogenesis proces in wound contraction. *Biomech Model Mechanobiol*, pages 349–360., 2013.
- [8] Philip K. Maini Scott W. McCue. & D.L.McElwain Kelly E. Murphy, Cameron L. Hall. Afibrocontractive mechanochemical model of dermal wound closure incorporating realistic growth factor kinetics. *Bull Math Biol*, pages 1143–1170, 2012.
- [9] Ricardo Agustín-Serano Andrés Anzo Marco A. Morales, Irving Fernández-Cervantes and Mercedes P. Sampetro. Condensed matter and complex systems. *European Physics Journal B.*, 2016.
- [10] Jhoana Licetd Barranco Díaz. ModelaciÓn de la dinÁmica quÍmica y celular en el proceso de cicatrizaciÓn en la piel sana. Master's thesis, BenemÉrita Universidad AutÓnoma de Puebla, 2017.
- [11] B. Kandasubramanian & P. Govindaraj. Peeling model for cell adhesion on electrospun polymer nanofibres. *Journal of Adhesion Science and Technology*, pages 171–185., 2013.

- [12] C. Bianca. Mathematical modeling for keloid formation triggered by virus: malignant effects and immune system competition. *Mathematical models and methods in applied sciences*, pages 389–419., 2011.
- [13] C. Bianca & L. Fermo. Bifurcation diagrams for the moments of a kinetic type model of keloid-immune system competition. *Computers and mathematics with applications*, pages 277–288., 2011.
- [14] Hugo Enrique Romero Sánchez. Efecto de membranas de pla/pva obtenidas por electrohilado y extracto acuoso de quercus ilex en el tratamiento de heridas pos-quirúrgicas en piel de rata de la cepa wistar. *Facultad de medicina. BUAP*, 2018.
- [15] P. Pardo et al M. Cárdenas, G. P. Perea. Wound healing effect of aqueous extracts of quercus ilex. *INDIAN JOURNAL OF APPLIED RESEARCH*, 4:474–475, 2014.
- [16] et al. Claribeth Guarín-Corredor, Paola Quiroga-Santamaría. Proceso de cicatrización de heridas de piel, campos. *Rev. Fac. Med.*, pages 441–448., 2013.
- [17] Gopinathan K. Menon. *Skin Basics; Structure and Function, Lipids and skin health*. 9-18, 2015.
- [18] Jaime Martínez Fraga. *Anatomía y fisiología de la piel*. 2011.
- [19] Abul K. Abbans & Jon C. Aster Vinary Kuma. *Basic Pathology*. Robbins, 2018.
- [20] B. L. Graumlich J. Healing pressure ulcers with collagen or hydrocolloid: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.*, pages 147–154, 2003.
- [21] Cuddigan J. Ayello E. Debridement: controlling the necrotic/cellular burden. *Adv Skin Wound Care.*, pages 66–75, 2004.
- [22] S. Pichón. Diseño y fabricación de un equipo de electrohilado: elaboración de fibras nanométricas. *Colegio de Ingeniería en Materiales. BUAP*, 2017.
- [23] Basford J. Low intensity laser therapy: still not an established. *Lasers Surg Med.*, pages 331–342, 1995.
- [24] Dyson M. Non-thermal cellular effects of ultrasound. *Br J Cancer.*, pages 165–171, 1982.
- [25] Eaglstein W. Weiss D, Kirsner R. Electrical stimulation and. *Arch Dermatol.*, pages 222–225, 1990.
- [26] P. Pardo J. E. Rodríguez et al M. Cárdenas, G. P. Perea. Wound healing effect of aqueous extract of quercus ilex. *Ind. J. Appl. Res.*, 4:474–475., 2014.
- [27] P. A. Hirt et al E. S. Darwin, J. A. Jaller. Comparison of 3-dimensional wound measurement with laser-assisted and hand measurements: A retrospective chart review. *WOUND MANAGEMENT AND PREVENTION*, 65:36–41., 2019.
- [28] S. E. Castel et al. F. Aguet, A. A. Brown. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*, 550:204–213, 2017.

- [29] H. Meinhardt A. Gierer. A theory of biological pattern formation. *Kybernetik*, 12:30–39, 1972.
- [30] D. Thomas. *Artificial enzyme membranes, transport, memory and oscillatory phenomena*. Berlin, 1975.
- [31] S.K. Scott P. Gray. Autocatalytic reactions in the isothermal, continuous stirred tank reactor: oscillations and instabilities in the system $a + 2b \rightarrow a + 3b$, $b \rightarrow a + c$.. *Chemical Engineering Science*, 39:1087–1097, 1984.
- [32] J.E. Pearson H.L. Swinney K.-J. Lee, W.D. McCormick. Experimental observation of self-replicating spots in a reaction-diffusion system. *Nature*, 369:215–218, 1994.
- [33] I.R. Epstein I. Lengyel. Modeling of turing structures in the chlorite-iodide–malonic acid-starch reaction system. *Science*, 251:650–652, 1991.
- [34] A.K. Harris G.F. Oster, J.D. Murray. Mechanical aspects of mesenchymal morphogenesis. *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 78:83–125, 1983.
- [35] P.K. Maini G.A. Ngwa. Spatio-temporal patterns in a mechanical model for mesenchymal morphogenesis. *J. Math. Biol.*, 33:489–520, 1995.
- [36] J. D. Murray. *Mathematical biology*. 2001.
- [37] H. Meinhardt. *The Algorithmic Beauty of Sea Shells*. 1995.
- [38] H.F. Nijhout. A comprehensive model for colour pattern formation in butterflies. *Proc. R. Soc. Lond. B*.
- [39] T. Tsujikawa M. Mimura. Aggregating pattern dynamics in a chemotaxis model including growth. *Physica A*, 230:499–543., 1996.
- [40] T. Sakurai T. Tsujikawa K. Kuto, K. Osaki. Spatial pattern formation in a chemotaxis–diffusion–growth model. *Physica D*, 241:1629–1639., 2012.
- [41] J. A. Sherrat A. Bianchi, K. J. Painter. A mathematical model for lymphangiogenesis in normal and diabetic wounds. *Journal of Theoretical Biology*, 383:61–86, 2015.
- [42] M. R. MYERSCOUGH. Analysis of propagating pattern in a chemotaxis system. *Bulletin of Mathematical Biology*, 54(1):77–94, 1992.
- [43] N. Landinez & D. Garzon J. Venegas. Analisis of turing instability in biological models. *Dyna*, 76:123., 2009.
- [44] D. Hernández & R. A. Barrio C. Varea. Soliton behavior in a bistable reaction diffusion model. *Journal of mathematical biology*, 54:797., 2007.
- [45] C. H. Taubes. *Modeling differential equations*. Cambridge university press, N. York, 2008.
- [46] A. Sakaji I. Licata. *physics of the emergence an organization*. New Jersey, 2008.

- [47] S. Bulent Binner. *Programing phase field modeling*. Switzerland, 2017.
- [48] Hiroya Nakao & Alexander S. Mikhailov Shigefumi Hata. Sufficient conditions for wave instability in three-component reaction-diffusion systems. *Progress of Theoretical and Experimental Physics*, pages 1–17, 2014.
- [49] José Antonio Ezquerro Fernández. *INICIACIÓN A LOS MÉTODOS NUMÉRICOS*. Universidad de la Rioja, 2012.
- [50] Bengt Fornberg. Generation of finite difference formulas on arbitrarily spaced grids. 51:699–706, 1988.
- [51] I. T. Shadi et al K. A. Hollywood, M. Maatje. Phenotypic prowling of keloid scars using ft-ir microspectroscopy reveals a unique spectral signature. *Arch Dermatol Res*, 302:705–715., 2010.