



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE FÍSICA

Tesis presentada para optar al grado de Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas

"Estudio computacional de la dinámica del crecimiento celular: buscando el comportamiento universal."

Lic. Belén Moglia

Director: Dr. Ezequiel V. Albano

Co-Director: Dra. Nara Guisoni

Año 2015

ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA
DINÁMICA DEL CRECIMIENTO
CELULAR: BUSCANDO EL
COMPORTAMIENTO UNIVERSAL.

*Dedicado a mis amores:
Nicolás y Juani*

Agradecimientos

A mi director Ezequiel Albano y mi codirectora Nara Guisoni. Gracias por incentivarne a que elija seguir el doctorado, por enseñarme a investigar y guiarme hasta lograrlo. Gracias!

A mi gran amor, Nicolás. Gracias por aguantar, compartir, comprender, alentar... Gracias por estar incondicionalmente.

A mi familia, toda, gracias.

A la gente del Iflysis, especialmente los compañeros del segundo piso, los nuevos, los viejos, los que se fueron. Gracias por los almuerzos, las discusiones científicas, las charlas... Gracias por estar!

A Federico, por las discusiones y aportes en algunas cuestiones de la tesis.

Quisiera agradecer a CONICET, por las becas doctorales otorgadas para poder realizar esta tesis. Gracias a la Facultad de Ciencias Exactas y la UNLP, por brindarme la posibilidad de realizar este doctorado.

Resumen

En este trabajo se propuso un modelo de crecimiento celular, el cual considera tanto la proliferación como la difusión. A través de experimentos *in silico* del modelo propuesto, se estudió la dinámica de la interfaz del cultivo creciendo, obteniéndose que ésta pertenece a la clase de universalidad Kardar-Parisi-Zhang (KPZ) (exponente de rugosidad: $\alpha = 0,48(3)$, $\alpha = 0,46(4)$ y $\alpha = 0,51(4)$, para diferentes valores de la probabilidad de crecimiento; exponente de crecimiento: $\beta = 0,32(3)$). Los resultados obtenidos concuerdan con datos experimentales de cultivos *in vitro* realizados por otros autores. Además, para analizar la velocidad de la interfaz y los perfiles de ocupación de las células, se realizó una comparación de los resultados de los experimentos *in silico* del modelo con una aproximación de campo medio de una ecuación maestra. Una vez comprendido el comportamiento del modelo, se aplica una modificación, incorporando un ruido congelado en la matriz de crecimiento. Se estudia nuevamente su dinámica de crecimiento y se concluye que para bajos valores de ruido, la dinámica de la interfaz sigue perteneciendo a la clase de universalidad KPZ. A medida que el ruido toma relevancia, la velocidad de la interfaz va disminuyendo hasta que finalmente, en cierto valor crítico, la interfaz se congela experimentando una transición de fase de segundo orden. El exponente del parámetro de orden obtenido es $\theta = 0,20(2)$. En el punto crítico, se verificó que el término no lineal de la ecuación KPZ tiende a cero, obteniéndose los exponentes $\alpha = 1,03(4)$ y $\beta = 0,81(3)$, pertenecientes a la clase de universalidad Edwards-Wilkinson congelado (QEW). En forma complementaria, se estudió la resolución numérica de la ecuación KPZ con ruido congelado para ciertos valores controversiales del término no lineal, es decir $\lambda < 0$ y $\lambda = 0$.

Índice general

| | |
|--|------------|
| Agradecimientos | III |
| Resumen | V |
| Capítulo 1: Introducción | 1 |
| Capítulo 2: Marco teórico | 5 |
| 2.1 Aspectos relevantes de la biología | 5 |
| 2.1.1 Ciclo celular | 5 |
| 2.1.2 Puntos de control | 6 |
| 2.1.3 Crecimiento celular tumoral | 8 |
| 2.2 Aspectos relevantes de la física | 9 |
| 2.2.1 Interfaz de crecimiento | 9 |
| 2.2.2 Modelos de crecimiento discretos: teoría de escalado dinámico | 10 |
| 2.2.3 La dinámica Kardar-Parisi-Zhang (KPZ) | 19 |
| 2.2.4 Interfaz con inclinación inicial | 23 |
| 2.2.5 Fenómenos críticos y transiciones de fase | 24 |
| 2.2.6 Ruido congelado: quenched Kardar-Parisi-Zhang QKPZ | 26 |
| Capítulo 3: Modelo de crecimiento celular | 31 |
| 3.1 El modelo | 32 |
| 3.2 Experimentos <i>in silico</i> | 34 |
| 3.2.1 Descripción de la implementación del modelo | 34 |
| 3.2.2 Geometría rectangular | 36 |
| 3.2.2.1 Detalles de las simulaciones realizadas | 37 |
| 3.2.2.2 Medidas y Resultados | 38 |
| 3.2.2.3 Variante simplificada del modelo | 60 |
| 3.2.3 Geometría circular | 63 |
| 3.2.3.1 Detalles de las simulaciones realizadas | 63 |
| 3.2.3.2 Medidas y resultados | 64 |

| | | |
|--|---|------------|
| 3.2.3.3 | Nuevos ingredientes para el modelo: núcleo necrótico | 66 |
| 3.3 | Estudio analítico: Ecuación Maestra | 68 |
| 3.3.1 | Descripción detallada del análisis | 68 |
| 3.3.2 | Resolución numérica | 76 |
| 3.3.3 | Medidas y resultados | 76 |
| 3.3.3.1 | Ecuación Maestra para el modelo de células con tres estados | 76 |
| 3.3.3.2 | Ecuación Maestra para el modelo de células con un estado | 83 |
| 3.3.3.3 | Ecuación de Fisher-Kolmogorov | 83 |
| Capítulo 4: Modelo de crecimiento celular en presencia de ruido congelado | | 87 |
| 4.1 | Experimentos <i>in silico</i> : Modelo lineal con ruido congelado . . . | 88 |
| 4.1.1 | Descripción de la implementación del modelo | 89 |
| 4.1.2 | Medidas y resultados | 89 |
| 4.1.2.1 | Concentración de sustancia $\mu = 0,1$ | 90 |
| 4.1.2.2 | Concentración de sustancia $\mu = 0,4$ | 94 |
| 4.1.2.3 | Transición de fase congelado-descongelado | 99 |
| 4.1.3 | Estudio del modelo con una superficie inicial inclinada | 110 |
| 4.1.3.1 | Velocidad de la interfaz | 112 |
| 4.2 | Estudio analítico | 115 |
| 4.2.1 | Descripción detallada del análisis | 115 |
| 4.2.2 | Ecuación Q-KPZ | 116 |
| 4.2.2.1 | Medidas y resultados | 117 |
| 4.2.3 | Ecuación Q-EW | 124 |
| 4.2.3.1 | Medidas y resultados | 125 |
| Conclusión | | 133 |
| Trabajos originados durante el desarrollo de la presente tesis | | 137 |
| Bibliografía | | 139 |

Capítulo 1

Introducción

El estudio y la comprensión de los procesos involucrados en el crecimiento celular son temas de interés interdisciplinario que han atraído la atención de la comunidad científica [1]. Por supuesto, el comportamiento colectivo de la interacción de las células es un fenómeno complejo que está lejos de ser bien entendido. En particular, un comportamiento muy interesante se observa en la interfaz entre las colonias de células y el medio de cultivo en experimentos *in vitro* con condiciones controladas [2, 3]. En dicha interfaz se sitúa la mayor actividad, ya sea proliferación o difusión de las células. En el caso, por ejemplo, del crecimiento de tumores avasculares, la actividad de máxima proliferación se produce en la interfaz de crecimiento [4, 5, 6, 7], y los nutrientes llegan a través de la interfaz del tumor. En este sentido, el estudio y caracterización de la interfaz de crecimiento es muy relevante. En las últimas décadas se ha utilizado la teoría de escalado dinámico para investigar los mecanismos de crecimiento de una variedad de sistemas biológicos. Dicha teoría es una herramienta poderosa para la caracterización de interfaces de crecimiento [8, 9]. De hecho, el desarrollo de tratamientos teóricos para describir interfaces autoafines [8, 9, 10, 11] permite racionalizar dichas interfaces en términos de exponentes críticos que, como en el caso de transiciones de fase de segundo orden [12], permiten la identificación de algunas clases de universalidad. Los sistemas que pertenecen a una misma clase de universalidad comparten las propiedades interfaciales independientemente de su complejidad intrínseca. Por esta razón, un tema de interés permanente es la búsqueda y comprensión de los modelos mínimos que representan el comportamiento universal antes mencionado, ya que contribuyen a la identificación de los mecanismos microscópicos subyacentes responsable del comportamiento colectivo macroscópico de la interfaz. En vista de estas ventajas y utilidad, no es sorprendente que la teoría de escalado dinámico de interfaces [8, 9, 10, 11] se haya aplicado a muchos sistemas biológicos, tales como el crecimiento del

tumor [4, 13], cultivos de células [2, 3], y colonias de bacterias [14, 15].

Desde el punto de vista teórico, como es habitual en física y ciencias afines, se puede profundizar en los procesos complejos involucrados en el crecimiento celular con la ayuda de modelos computacionales, también conocidos como experimentos *in silico*. Para este propósito, existen tres enfoques principales:

(i) la formulación de modelos continuos utilizando ecuaciones diferenciales que se resuelven por medio de técnicas numéricas y/o analíticas [16, 17, 18],

(ii) un enfoque discreto, donde la dinámica se implementa a nivel de la célula individual [5, 19, 20, 21],

y (iii) los modelos multiescala, que implican simultáneamente enfoques continuos y discretos [22, 23, 24]. Por ejemplo, los nutrientes y la difusión de oxígeno se pueden tratar por medio de ecuaciones diferenciales de campo medio, mientras que la dinámica de la proliferación celular y la difusión se estudian de una manera discreta.

Por lo tanto, el enfoque teórico permite el uso de técnicas y herramientas bien establecidas, desarrolladas en los ámbitos de la física estadística y simulaciones computacionales de sistemas complejos. Un ejemplo es la teoría de escalado dinámico antes citada.

A pesar de los esfuerzos, se está lejos de alcanzar el objetivo final de desarrollar modelos realistas, capaces de ayudar no sólo a entender las características de extensión en la cicatrización de heridas o el proceso de crecimiento del tumor, sino también a diseñar terapias adecuadas en cada caso. Por lo tanto, resulta muy útil estudiar modelos mínimos capaces de capturar las características relevantes de este sistema complejo.

Dentro de este amplio contexto, el objetivo general de este trabajo es proponer un modelo de crecimiento celular discreto sencillo y brindar una aproximación del comportamiento dinámico del crecimiento celular [21, 25] a través de un estudio detallado de las propiedades interfaciales. Este modelo está inspirado tanto en un modelo de crecimiento tumoral propuesto por Drasdo et al. [5, 26], como en el crecimiento de colonias de células tumorales de experimentos *in vitro* de Huergo et al [2, 3], las cuales han perdido la característica de tener un número fijo de divisiones. Esta es una de las principales características de las células tumorales.

A su vez, en los sistemas biológicos se pueden utilizar las condiciones de crecimiento como una herramienta de control de la dinámica de crecimiento. Sin embargo, estas condiciones no permiten grandes variaciones, debido a que el ambiente rápidamente se vuelve inviable para las células. Por este motivo, para estudiar como se ve afectada la dinámica de crecimiento de los cultivos debido a las propiedades del medio, Huergo et al [27] proponen la utilización de metilcelulosa, un polímero hidrosoluble que permite incrementar la viscosidad del medio de cultivo sin cambiar drásticamente las condiciones

experimentales. En tal sentido y con el objeto de lograr un mayor entendimiento de los procesos involucrados, se modifican las propiedades de la matriz de crecimiento del modelo y se estudia como se ve afectada la dinámica de dicho modelo.

Por lo tanto, dentro de los objetivos específicos, se plantea primero estudiar la caracterización de la interfaz de una colonia de células en crecimiento mediante un modelo discreto, en el cual están presente la proliferación y la difusión. Esto fue abordado en el capítulo 3, sección 3.2. Asimismo, como segundo objetivo, se busca caracterizar el frente de crecimiento en forma analítica mediante la aproximación de campo medio de una ecuación maestra, y comparar con los resultados de los modelos desarrollados *in silico* así como con los resultados de la ecuación de Fisher-Kolmogorov. Dicho análisis se realiza en el capítulo 3, sección 3.3. Posteriormente, y teniendo en cuenta la motivación de los resultados experimentales de colonias *in vitro* donde perturban el medio incorporando metilcelulosa, se propone estudiar como afecta en la dinámica del modelo la presencia de dicha sustancia, la cual es interpretada como un ruido congelado. Este estudio se desarrolla en el capítulo 4. Para una mayor generalidad del tratamiento, se planteó estudiar analíticamente la ecuación KPZ generalizada con ruido congelado, para los casos más controversiales del término no lineal, los cuales son $\lambda < 0$ y $\lambda = 0$. Finalmente, se realiza una conclusión general de los resultados obtenidos.

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Aspectos relevantes de la biología

Se realiza a continuación una breve introducción de algunos conceptos biológicos relevantes para la formulación de los modelos desarrollados en la tesis.

2.1.1. Ciclo celular

La reproducción celular ocurre por una serie de eventos llamado ciclo celular, en la cual los cromosomas y otros componentes son duplicados y luego distribuidos en dos células hijas [28]. Una compleja red de proteínas regulatorias gobiernan la progresión a través del ciclo celular, el cual se divide en dos etapas: Interfase y Fase M.

Interfase

Se denomina así al período que transcurre entre dos Fases M o divisiones sucesivas. Es la fase más larga del ciclo celular, ocupando casi el 90 por ciento del ciclo, y comprende tres etapas:

Fase G_1 (del inglés Growth o Gap 1): Es la primera fase del ciclo celular, y transcurre entre el fin de una mitosis y el inicio de la síntesis de ADN. Durante esta etapa la célula aumenta de tamaño, expresa su ADN sintetizando proteínas y lleva a cabo sus demás funciones celulares. Al final de esta etapa se encuentra lo que se denomina *checkpoint* o punto de control, en el cual se comprueba que la célula cumple los requisitos necesarios para pasar a la siguiente fase. Una vez llegado a este punto, en la célula pueden ocurrir 2 cosas, que la célula continúe su ciclo con intención de dividirse o puede ocurrir también que la célula entre en un estado de *latencia* y se aparte del

ciclo, de manera que quedaría en un estado funcional expresando su ADN y realizando funciones de forma indefinida o con posibilidad de retomar el ciclo celular más adelante (Esto depende de cada célula y tejido). Esta fase tiene una duración de entre 6 y 12 horas.

Fase S (del inglés Synthesis): Es la segunda fase del ciclo. En esta etapa tiene lugar la duplicación/replicación del ADN. El ADN por medio de mecanismos moleculares duplica el número de cromátidas en cada cromosoma de manera que ahora tiene el mismo número de cromosomas pero cada cromosoma tiene 2 cromátidas idénticas (hermanas) que son las que serán segregadas luego a cada célula hija en la división. Con la duplicación del ADN, el núcleo contiene el doble de proteínas nucleares y de ADN que al principio. Tiene una duración de unas 6-8 horas.

Fase G₂ (del inglés Growth o Gap 2): Es la tercera fase de crecimiento del ciclo celular en la que continúa la síntesis de proteínas y ARN. La célula sigue llevando a cabo sus funciones celulares, y aumenta de tamaño. Al final de esta etapa hay una comprobación del ADN para saber si la célula es apta para dividirse. Si la célula detecta un daño o error en el ADN, esta fase se alarga y se intenta reparar el defecto. Si lo consigue, la célula entrará en Fase M y se dividirá, si no se logra reparar se manda a una muerte celular programada, llamada apoptosis. Esta fase tiene una duración entre 3 y 4 horas, y termina cuando la cromatina empieza a condensarse al inicio de la mitosis.

Fase M (mitosis y citocinesis)

Es la división celular en la que una célula se divide en dos células hijas idénticas. Esta fase incluye la mitosis, a su vez dividida en: profase, metafase, anafase, telofase; y la citocinesis, que se inicia ya en la telofase mitótica. Si el ciclo completo durara 24 horas, la fase M duraría alrededor de media hora.

Luego de transcurrido un número limitado de divisiones celulares, las células mueren. Es necesario señalar que existen excepciones a este ciclo, ya que no en todas las células los períodos tienen la misma duración. Incluso si consideramos una población celular homogénea (células del mismo tipo), existen variaciones particulares.

2.1.2. Puntos de control

El ciclo celular es controlado por un sistema que vigila cada paso realizado. En puntos concretos del ciclo, la célula comprueba que se cumplan las condiciones para pasar a la etapa siguiente. Si no se cumplen estas condicio-

nes, el ciclo se detiene. El sistema de control del ciclo celular está compuesto por un conjunto de proteínas reguladoras interactivas: las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclinas que inducen y coordinan los procesos básicos del ciclo, como la duplicación de ADN y la división celular, a los que denominan procesos subordinados. Durante un ciclo típico, el sistema de control está regulado por factores de retraso que pueden frenar el ciclo en puntos determinados denominados puntos de control. En estos puntos, las señales de retroalimentación que contienen información sobre los procesos subordinados pueden detener momentáneamente el avance del ciclo, evitando el inicio del proceso siguiente antes que el precedente haya terminado. Sobre dichos factores también actúan señales del entorno como puede ser una hormona o un factor de crecimiento.

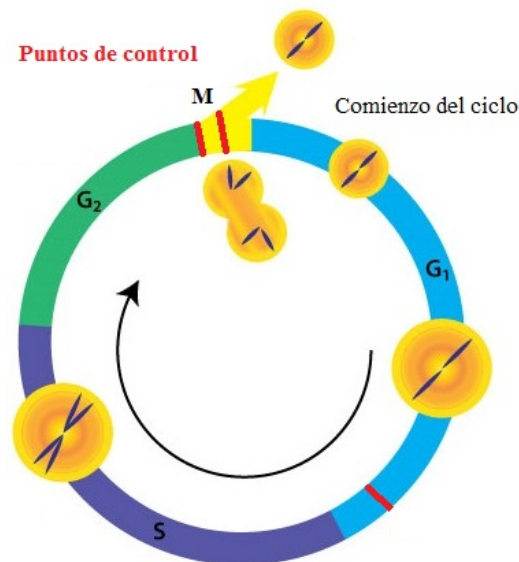


Figura 2.1: Representación esquemática del ciclo celular, donde se especifican las fases y los puntos de control (línea rojo).

Durante el ciclo celular, la célula pasa al menos tres puntos de control (checkpoints):

Punto de control G₁: en este punto el sistema de control de la célula pondrá en marcha el proceso que inicia la fase S. El sistema evaluará la integridad del ADN (que no este dañado), la presencia de nutrientes en el entorno y el tamaño celular. Aquí es donde generalmente actúan las señales que detienen el ciclo (arresto celular) .

Punto de control G₂: en este punto se pone en marcha el proceso que

inicia la fase M. El sistema de control verificará que la duplicación del ADN se halla completado, si es favorable el entorno y si la célula es lo suficientemente grande para dividirse.

Punto de control de la Metafase o del Huso: se verifica si los cromosomas están alineados apropiadamente en el plano metafásico antes de entrar en anafase. Este punto protege contra pérdidas o ganancias de cromosomas.

Todos los tejidos maduros, excepto los formados principalmente por células no divisibles, contienen una mezcla de células que están multiplicándose constantemente, de células quiescentes, y de células diferenciadas. Las células en división constante recorren el ciclo celular desde una mitosis a la siguiente y siguen proliferando, reemplazando a las células que se van destruyendo continuamente. Sin embargo, la mayoría de las células no se dividen constantemente sino que detienen su ciclo celular en la fase G_1 , temporal o permanentemente. Detener el ciclo celular supone que la célula se va a diferenciar, a quedar quiescente, a sufrir un periodo de senescencia o a morir. Las células quiescentes se encuentran en un estado fisiológico llamado G_0 . Desde los estados de quiescencia y de célula diferenciada, en algunos tipos celulares, se puede volver a retomar el ciclo celular. Por lo tanto, en la fase G_1 se debe tomar una decisión. Esta decisión depende de complejos moleculares. Por supuesto, el camino por defecto de la célula es completar el ciclo celular. Sin embargo, la entrada al ciclo celular no es una decisión que la célula toma individualmente; se requiere de las señales adecuadas ya sea del medio extracelular o de otras células.

2.1.3. Crecimiento celular tumoral

Se cree que muchos tumores son el resultado de una multitud de pasos, de los que una alteración mutagénica no reparada del ADN podría ser el primer paso. Las alteraciones resultantes hacen que las células inicien un proceso de proliferación descontrolada e invadan tejidos normales. El desarrollo de un tumor maligno requiere de muchas transformaciones genéticas. La alteración genética progresa, reduciendo cada vez más la capacidad de respuesta de las células al mecanismo normal regulador del ciclo. Los genes que participan de la carcinogénesis resultan de la transformación de los genes normalmente implicados en el control del ciclo celular, la reparación de daños en el ADN y la adherencia entre células vecinas. Por lo tanto, las células que sufrieron dicha transformación se dividen descontroladamente, evitando la muerte. En este caso se dice que las células son oncogénicamente transformadas o simplemente transformadas.

En muchos tumores, una parte considerable de células son quiescentes. En la geometría del tumor, se observa que las células alejadas de un vaso sanguíneo tienen mayor probabilidad de ser quiescentes que las cercanas a los vasos. Además, la razón con que las células quiescentes vuelven a proliferar decrece al aumentar el tamaño del tumor. Cuando la cantidad de nutrientes en el interior del tumor disminuye de manera significativa, las células tumorales mueren, convirtiéndose en células necróticas. Estas células se ubican en el centro del tumor formando el denominado núcleo necrótico. [29]

2.2. Aspectos relevantes de la física

2.2.1. Interfaz de crecimiento

Muchas veces se utiliza la palabra interfaz como sinónimo de superficie. Se puede definir el término superficie como el límite de un cuerpo que lo separa y distingue de lo que no lo es. Sin embargo, desde el punto de vista microscópico, es difícil decidir a que fase pertenece un punto particular en la región superficial. En un modelo realista, esta característica se refleja en la aparición de agujeros, y proyecciones (overhangs), que hacen incómodo definir la superficie. De hecho, estas fluctuaciones causan la sinuosidad de la superficie, que suele ser analizada en el límite a largas distancias [30]. En efecto, la morfología de la mayoría de las superficies puede parecer bastante diferente según la distancia a la que se observe. Sin embargo algunos objetos, llamados fractales, son idénticos si se los observa a distintas distancias. Es decir, la estructura básica de estos objetos se repite en diferentes escalas, por lo tanto no están caracterizadas por ninguna longitud, y se los denomina invariantes de escala. A los objetos fractales, que son autosimilares bajo transformación isotrópica, se las llama *similares a si mismos*. Existen otros objetos, llamados *autoafines*, que son intermedios entre los objetos fractales y los no fractales. Cuando se aplica un cambio de escala que es igual en todas las direcciones, el objeto auto-afín cambia morfológicamente. Pero si el cambio en la escala es diferente para cada dirección, la superficie no cambia morfológicamente [9]. Un ejemplo de un objeto autoafín no determinista se muestra en la figura 2.2.

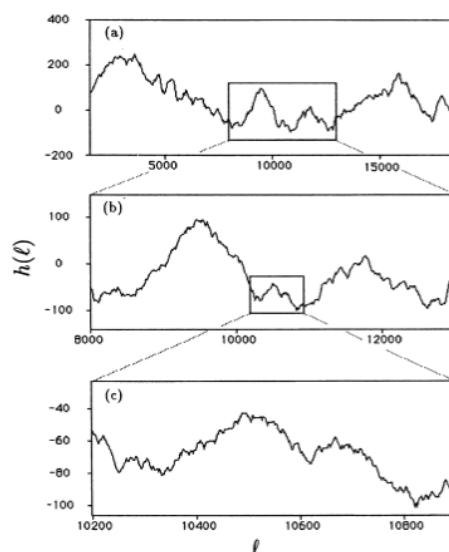


Figura 2.2: *Re-escalado de una función autoafín $h(l)$* . Sólo si los dos factores de magnificación M_l y M_h , con los cuales son re-escalados las direcciones l y h respectivamente, son elegidos correctamente la porción aumentada tendrá las mismas propiedades que la original [9].

2.2.2. Modelos de crecimiento discretos: teoría de escalado dinámico

El comportamiento de la interfaz en un sistema creciendo está influenciado por un gran número de factores, y es casi imposible distinguirlos a todos. Sin embargo, en numerosas ocasiones es posible comprobar que existe un número pequeño de “leyes” básicas que determinan la morfología y la dinámica de crecimiento. La acción de estas leyes se puede describir en detalles microscópicos a través de modelos de crecimiento discreto, modelos que capturan la física esencial evitando algunos detalles. A continuación, se detallan los modelos más sencillos.

Deposición Aleatoria (RD)

El modelo de crecimiento más simple es el llamado Deposición Aleatoria (RD, del inglés *Random Deposition*) [9]. Se define el sistema como un arreglo unidimensional discreto de longitud L , comenzando con una superficie plana. Sus reglas de crecimiento son las siguientes:

- 1) Se elige una posición aleatoria sobre la superficie y se libera una partícula a una distancia mayor que la altura máxima de la interfaz
- 2) La partícula cae en forma recta hasta depositarse sobre el sitio más

alto de la columna que se encuentra debajo de él.

Una vez pegada la partícula, se comienza nuevamente con el paso 1). En este modelo las columnas crecen independientemente, por lo tanto es no correlacionado. Un esquema de dicho modelo se muestra en la figura 2.3.

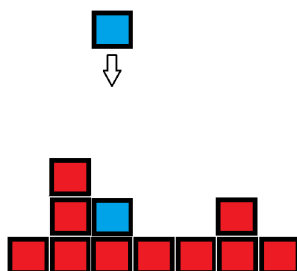


Figura 2.3: *Deposición Aleatoria (RD)*. Representación esquemática de una interfaz creciendo siguiendo las reglas del modelo llamado Deposición Aleatoria (RD).

Existe una variante del modelo, que se llama Deposición Aleatoria con relajación superficial (RDsr) [31]. En este modelo, la interfaz se vuelve más suave al permitir que la partícula difunda luego de caer. Para lograr este efecto, se suma una nueva regla de crecimiento al modelo RD:

3) La partícula depositada difunde a lo largo de la superficie hasta una distancia finita, deteniendo su difusión cuando encuentra la posición con la menor altura.

El proceso que hace la partícula de comparar las alturas vecinas y decidir donde pegarse genera correlación.

Deposición Balística (BD)

Otro modelo muy sencillo es el modelo de Deposición Balística BD (del inglés *Balistic Deposition*), el cual fue introducido como un modelo de agregados coloidales [32, 33, 34]. Sus reglas de crecimiento son las siguientes:

1) Se elige una posición aleatoria sobre el arreglo y se libera una partícula a una distancia mayor que la altura máxima de la interfaz.

2) La partícula cae en forma recta hasta alcanzar la interfaz de crecimiento. La partícula se queda pegada en el primer sitio a lo largo de su trayectoria que tenga un primer vecino (NN) ocupado (ver figura 2.4 a). Existe una versión en la cual la partícula también mira a sus segundos vecinos (NNN), y la partícula puede quedar pegada en diagonal con la superficie (ver figura 2.4 b).

Una vez pegada la partícula, se comienza nuevamente con el paso 1). En este modelo, la superficie es llamada “interfaz de no equilibrio”, debido a que

se desprecia la posibilidad de que las partículas depositadas se reestructuren para alcanzar un estado de menor energía.

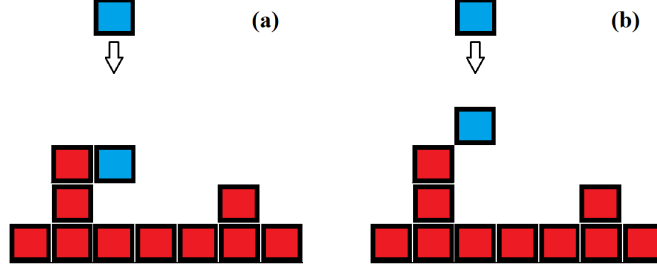


Figura 2.4: *Deposición Balística (BD)*. Configuración de partículas agregadas mediante las reglas del modelo llamado “Deposición Balística”. (a) La nueva partícula liberada (azul), sólo considera primeros vecinos. (b) La partícula también considera segundos vecinos.

Existen varios modelos de crecimiento discreto similares, como por ejemplo el Modelo de Eden [35], MBE (del inglés *Molecular Beam Epitaxy*), entre otros. Con el fin de estudiar los procesos de rugosidad de modelos de crecimiento se utiliza el concepto de escalado, que tiene un gran poder de predicción y permite conectar cantidades y exponentes aparentemente independientes.

Utilizando como ejemplo el modelo BD, se define la superficie o interfaz de crecimiento de un sistema discreto como el conjunto de partículas que están en lo más alto de cada columna. En efecto, para describir el crecimiento cuantitativamente, se utilizan dos definiciones [9]. Por un lado, la altura o posición media de la interfaz, definida como

$$\langle h(t) \rangle = \frac{1}{L} \sum_{i=1}^L h(i, t), \quad (2.1)$$

donde $h(i, t)$ es la altura de la columna i al tiempo t . Si la tasa de deposición, es decir el número medio de partículas que llegan a un sitio, es constante, la altura media aumenta linealmente con el tiempo:

$$\langle h(t) \rangle \sim t, \quad (2.2)$$

Por otro lado, el ancho de la interfaz, que caracteriza la rugosidad de la interfaz, y se define como la raíz cuadrática media (rms) de las fluctuaciones de la altura:

$$W = \sqrt{\frac{1}{L} \sum_{i=1}^L (h(i, t) - \langle h \rangle)^2}. \quad (2.3)$$

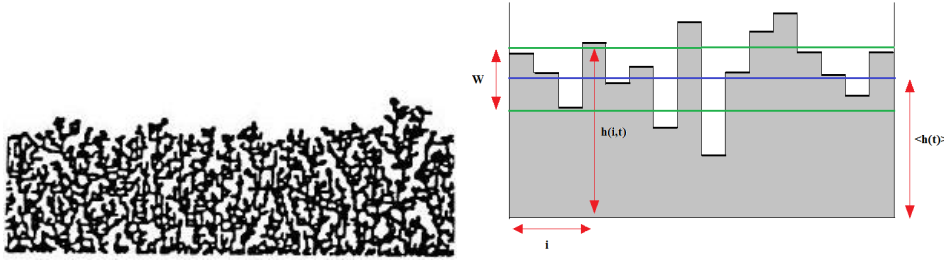


Figura 2.5: *Deposición Balística (BD)*. Izquierda: Representación esquemática de una interfaz ya crecida siguiendo las reglas del modelo llamado “Deposición Balística” [36]. Derecha: Esquema de la altura o posición media de la interfaz $\langle h(t) \rangle$, y el ancho de la interfaz W .

Si el crecimiento comienza desde una línea horizontal, al tiempo $t = 0$ la interfaz es una línea recta con ancho cero. A medida que las partículas se depositan en la superficie, la interfaz se vuelve gradualmente rugosa, y el ancho aumenta como una potencia del tiempo:

$$W \propto t^\beta \quad (2.4)$$

donde β es el *exponente de crecimiento*. Este exponente caracteriza la dinámica del proceso de rugosidad dependiente del tiempo.

Durante el proceso de crecimiento se espera que comiencen a desarrollarse correlaciones entre las partículas. Esto implica que los diferentes sitios de la superficie no son completamente independientes sino que dependen de la altura de los sitios vecinos. Como se explicó en el modelo DB, una partícula se pega al primer sitio vecino que encuentra quedando en una altura igual o mayor que la de sus vecinos. Las fluctuaciones de la altura se extenderán lateralmente, porque la próxima partícula depositada cerca tendrá una altura igual o mayor. Aunque el proceso de crecimiento es local, a través de este crecimiento lateral la información de la altura de cada vecino se expande globalmente. La distancia sobre la cual las alturas se conocen entre sí, es decir, la distancia característica a la cual están correlacionados, se llama longitud de correlación típica ($\xi_{\parallel}(t)$), donde el símbolo \parallel denota que son correlaciones que se propagan en la dirección paralela a la interfaz. Al comienzo del crecimiento los sitios no están correlacionados. Durante el crecimiento, $\xi_{\parallel}(t)$ aumenta con el tiempo

$$\xi_{\parallel}(t) \propto t^{\frac{1}{z}} \quad (2.5)$$

donde z es el *exponente dinámico*.

Los párrafos anteriores esencialmente describen el comportamiento dinámico esperado de una interfaz de crecimiento en una muestra infinita. Sin embargo, tanto en los experimentos como en las simulaciones, se trabaja con muestras finitas de un ancho dado L . Por lo tanto, $\xi_{\parallel}(t)$ no puede crecer indefinidamente, como lo expresa la ecuación 2.5. Para un sistema finito, $\xi_{\parallel}(t)$ no puede crecer más que el tamaño del sistema L . Cuando $\xi_{\parallel}(t)$ alcanza este tamaño, toda la interfaz se encuentra correlacionada, resultando en la saturación del ancho de la interfaz

$$\xi_{\parallel}(t_c) \propto L \propto t_c^{\frac{1}{z}} \quad (2.6)$$

donde t_c es el tiempo al cual ocurre la saturación.

Por lo tanto, a medida que $t \rightarrow t_c$, se observan desviaciones en la predicción de la ecuación 2.4. El crecimiento del ancho de la interfaz se convierte en más lento, y, finalmente, fluctúa en torno a un valor de saturación (o estacionario) W_S cuando $t > t_c$. Para el caso de muestras finitas, la figura 2.6 ejemplifica el comportamiento de W en función del tiempo.

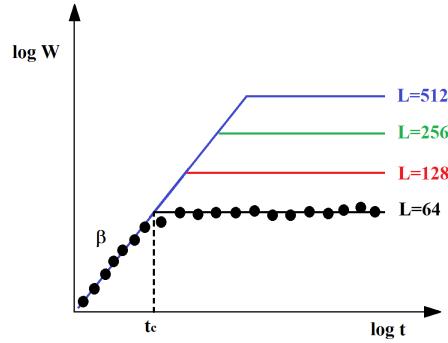


Figura 2.6: Representación esquemática del crecimiento del ancho de la interfaz W en función del tiempo, para muestras finitas de diferentes tamaños L .

Una herramienta útil para la caracterización de las interfaces es la teoría de escalado dinámico, desarrollada por Family y Vicsek [8, 9, 10]. La metodología se basa en la evaluación del ancho de la interfaz (W) y su racionalización en términos de exponentes. Dicha teoría afirma que el ancho de la interfaz es una función homogénea de dos longitudes características ($W(L, \xi)$). ξ refleja

las propiedades del sistema en estudio, y L es fijado por las condiciones experimentales o de simulación. Por lo tanto, se formula el siguiente escalado *Ansatz* de la forma:

$$W(L, \xi_{\parallel}) = W(L, t) = t^{\beta} f\left(\frac{L}{\xi_{\parallel}}\right) = t^{\beta} f^*\left(\frac{L}{t^{\frac{1}{z}}}\right), \quad (2.7)$$

donde $f^*(u)$ es una función de escalado adecuada, siendo $u = \frac{L}{t^{\frac{1}{z}}}$. En particular, se tiene que

$$f^*(u) = \begin{cases} \text{constante} & \text{si } u \rightarrow \infty \\ u^{\alpha} & \text{si } u \rightarrow 0 \end{cases}, \quad (2.8)$$

donde α es el *exponente de rugosidad*.

De esta manera, a tiempos tempranos $t \rightarrow 0$ (es decir, $u \rightarrow \infty$), se recupera la ecuación 2.4, mientras que para tiempos largos $t \rightarrow \infty$ (es decir, $u \rightarrow 0$), se tiene que el ancho de la interfaz satura a valores dependientes de L según:

$$W_S(L) \propto L^{\alpha}, \quad (2.9)$$

donde la relación se satisface cuando

$$z = \frac{\alpha}{\beta}, \quad (2.10)$$

Por lo tanto, sólo dos de los exponentes son realmente independientes.

La relación de escalado de Family Vicsek se puede testear numéricamente. Graficando sobre el eje horizontal t/L^z y sobre el eje vertical $W(L, t)/L^{\alpha}$. Las diferentes curvas colapsan en una única curva que exhibe las propiedades de la función de escala $f^*(u)$, verificando la hipótesis de escalado (ver figura 2.7).

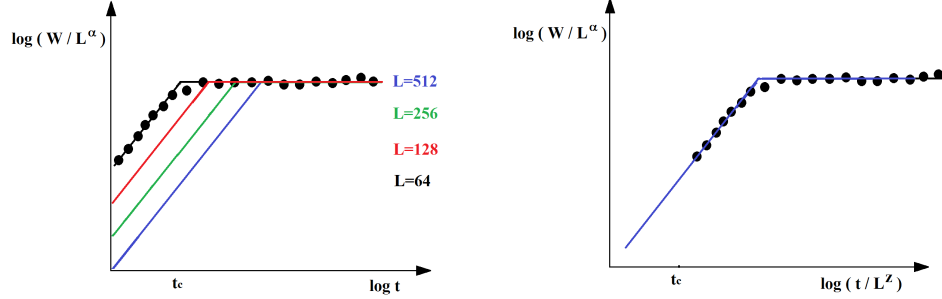


Figura 2.7: Colapso de las curvas presentadas en la figura 2.6 aplicando la relación de escalado de Family-Vicsek.

| Modelo | α | β | Referencia | Exactos |
|--------|----------|---------|------------|--------------------------------|
| BD | 0,42 | 0,30 | [8] | $\alpha = 1/2, \beta = 1/3$ |
| | 0,47 | 0,30 | [36] | |
| | — | 0,33 | [38] | |
| RD | ∞ | 0,50 | [37] | $\alpha = \infty, \beta = 1/2$ |
| RDsr | 0,48 | 0,24 | [31] | $\alpha = 1/2, \beta = 1/4$ |
| Eden | 0,50 | 0,30 | [39, 40] | $\alpha = 1/2, \beta = 1/3$ |
| | 0,51 | 0,32 | [41] | |
| KPZ | 0,50 | 0,33 | [42] | $\alpha = 1/2, \beta = 1/3$ |

Cuadro 2.1: Resumen de los valores obtenidos de los exponentes para varios modelos, en (1+1) dimensiones. También se muestran los resultados exactos [9].

El cuadro 2.1 presenta los resultados numéricos de los exponentes para varios modelos, para 1+1 dimensiones. Se puede observar, por ejemplo, que para RD el exponente de rugosidad α no está definido, aunque varios autores toman $\alpha = \infty$. Esto es debido a que en este modelo no existe correlación entre las columnas, por lo tanto el ancho la interfaz W nunca satura. Por el contrario, en la variante del modelo donde existe una relajación superficial (RDsr), se generan correlaciones entre las columnas, las cuales llevan a la saturación de la interfaz. Los exponentes de algunos modelos, como el modelo RD, se pueden calcular de manera exacta usando reglas de crecimiento microscópicas [37]. Para otros modelos, esto no es posible y por lo tanto se

buscan métodos alternativos para estudiarlos analíticamente. El método más utilizado es asociar el proceso de crecimiento con una ecuación de crecimiento estocástica. Este método se verá desarrollado más adelante.

En ciertos modelos de crecimiento, es importante distinguir entre las propiedades de rugosidad *local* y *global*. El ancho de la interfaz *local* $w(l, t)$ se define como

$$w^2(l, t) \equiv \langle [h(x, t) - h_l(x, t)]^2 \rangle_x. \quad (2.11)$$

El subíndice l significa que se selecciona una porción de longitud l (ventana) sobre la interfaz y se mide el ancho y la altura media $h_l(x, t)$ en esta ventana. $\langle \rangle$ denota promedios espaciales y conjuntos, es decir se eligen diferentes ventanas a lo largo de la superficie y se promedia sobre los resultados obtenidos.

El ancho de la interfaz *local* $w(l, t)$ satisface la siguiente relación

$$w(l, t) = t^\beta f_A\left(\frac{l}{\xi(t)}\right), \quad (2.12)$$

donde β es el exponente de crecimiento y ξ la longitud de correlación. La función de escalado puede ser anómala, es decir

$$f_A(u) = \begin{cases} u^{\alpha_{loc}} & \text{si } u \ll 1 \\ \text{constante} & \text{si } u \gg 1 \end{cases}, \quad (2.13)$$

donde α_{loc} es un nuevo exponente independiente llamado *exponente de rugosidad local*, el cual no necesariamente debe coincidir con su contraparte global α .

Existe una relación de escalado dinámico más general que el propuesto por Family-Vicsek, el cual fue introducido por Ramasco et al [11], e incluye todas las formas previamente conocidas de la relación de escalado dinámico como casos particulares (véase también las citas [43, 44, 45]). En esta relación está implícita la hipótesis de que la interfaz puede presentar dos tipos diferentes de comportamiento en escalas cortas y largas, respectivamente. El análisis se basa en el factor de estructura o espectro de potencia $S(q, t)$ [11, 9, 2, 3, 46], el cual se define de la siguiente manera:

$$S(q, t) = \left\langle \left| \frac{1}{\sqrt{L}} \sum_{n=1}^L h_n(t) e^{-iqn} \right|^2 \right\rangle, \quad (2.14)$$

donde $q = 2\pi n/L$, con $n = 1, \dots, L/2$.

El factor de estructura brinda una medida de la correlación entre las posiciones de las partículas. En la física de la materia condensada y cristalografía, el factor de estructura es una descripción matemática de cómo un

material dispersa la radiación incidente. Es una herramienta particularmente útil en la interpretación de los patrones de interferencia obtenidos en los experimentos de rayos X, electrones y difracción de neutrones [47]. Esta nueva relación predice la existencia de una nueva clase de modelos de crecimiento con propiedades de escalado anómalas, e introduce un nuevo exponente α_S , el cual se conoce como *exponente de rugosidad espectral*. Una característica clave de esta teoría es que el nuevo tipo de rugosidad anómala sólo puede ser detectado considerando el comportamiento de escala del factor de estructura. El escalado genérico *Ansatz* del factor de estructura propuesto por Ramasco et al [11] está dado por:

$$S(q, t) = q^{-(2\alpha+1)} s(qt^{1/z}), \quad (2.15)$$

y la función de escalado tiene la forma

$$s(u) \sim \begin{cases} u^{2(\alpha-\alpha_S)} & \text{if } u \gg 1 \\ u^{2\alpha+1} & \text{if } u \ll 1 \end{cases}, \quad (2.16)$$

donde α_S es el ya mencionado *exponente de rugosidad espectral*.

El cálculo del factor de estructura provee una forma alternativa para estimar los exponentes críticos. Este tiene la ventaja sobre el método del espacio real que sólo contribuyen los modos de longitudes de ondas largas para su escalado, generando un menor efecto de tamaño finito. En el régimen estacionario, por supuesto, el factor de estructura es independiente del tiempo [11], y escala como:

$$S(q, t) = q^{-(2\alpha+1)} (qt^{1/z})^{2(\alpha-\alpha_S)}, \quad (2.17)$$

Reemplazando la relación $t^{1/z} = L$, se obtiene

$$S(q, L) \propto q^{-(2\alpha_S+1)} L^{2(\alpha-\alpha_S)}. \quad (2.18)$$

Por supuesto, existe una relación entre el factor de estructura 2.14 y el ancho de la interfaz 2.3 [11] dada por

$$W^2(L, t) = \frac{1}{L} \sum_q S(q, t), \quad (2.19)$$

Si $\alpha_S \neq \alpha$, entonces el escalado es anómalo, mientras que si $\alpha_S = \alpha$ es no anómalo y se recupera el escalado estándar Family-Vicsek. Se puede observar que, como hizo hincapié Ramasco et al [11], α_S no aparece explícitamente en análisis de $W(L, t)$, $w(l, t)$ o función de correlación altura-altura $G(l, t)$, la cual es la Transformada de Fourier de $S(q)$. Por tanto, no se puede deducir α_S a partir de mediciones de estas cantidades, lo que sugiere que se debería

incluir un análisis espectral al estudio de las propiedades de la rugosidad. Un resumen de los resultados analíticos de Ramasco et al [11] se muestran a continuación.

$$si \alpha_S < 1 \Rightarrow \alpha_{loc} = \alpha_S \sim \begin{cases} \alpha_S = \alpha \Rightarrow Family - Vicsek \\ \alpha_S \neq \alpha \Rightarrow Intrinseco \end{cases}, \quad (2.20)$$

$$si \alpha_S > 1 \Rightarrow \alpha_{loc} = 1 \sim \begin{cases} \alpha_S = \alpha \Rightarrow Super - Rugoso \\ \alpha_S \neq \alpha \Rightarrow Nueva clase \end{cases}. \quad (2.21)$$

Por otro lado, para algunos modelos, la convergencia del comportamiento de escalado asintótico se ve afectada por un fuerte efecto de tamaño finito. Este efecto se debe principalmente a la existencia de un ancho intrínseco $W_{intrinseco}$ [9, 48], el cual es independiente del tamaño del sistema. $W_{intrinseco}$ no es una cantidad universal y su presencia y magnitud dependen de detalles microscópicos del modelo. La existencia de sobresalientes (overhangs), o el desarrollo de pendientes locales grandes pueden contribuir a este ancho. Sin embargo, en algunos modelos se puede reducir usando técnicas de reducción del ruido. Para sistemas de tamaño pequeño, el ancho intrínseco puede ser comparable al ancho final, y esto afecta fuertemente al comportamiento de escalado. Por lo tanto, para modelos con ancho intrínseco no nulo, el escalado es de la forma

$$W^2(L, t) - W_{intrinseco}^2 \sim L^{2\alpha} f\left(\frac{t}{L^z}\right). \quad (2.22)$$

donde $W_{intrinseco}$ es el valor del ancho intrínseco.

2.2.3. La dinámica Kardar-Parisi-Zhang (KPZ)

El estudio de las relaciones de escalado y los exponentes críticos lleva a definir clases de universalidad. El concepto clase de universalidad surge en estudios de transiciones de fase en mecánica estadística, y codifica el hecho de que hay sólo unos pocos factores esenciales que determinan los exponentes que caracterizan el comportamiento de escalado. Así, sistemas diferentes que a primera vista puede parecer que no tienen conexión entre ellos, se comportan de manera muy similar.

Una herramienta muy poderosa que se utiliza para entender el comportamiento de varios procesos de crecimiento son las ecuaciones diferenciales. Estas ecuaciones describen la interfaz a escalas de longitudes grandes, despreciando los detalles a escalas de longitud cortas. A partir de un modelo

discreto, se puede derivar la correspondiente ecuación continua de crecimiento, en forma fenomenológica. La dinámica Kardar-Parisi-Zhang (KPZ) representa la más simple y más amplia clase de universalidad de crecimiento de no equilibrio [49]. La dinámica interfacial KPZ se define por la ecuación de Langevin:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \nu \nabla^2 h + \frac{\lambda}{2} (\nabla h)^2 + F + \eta(\mathbf{x}, t), \quad (2.23)$$

donde $h(x, t)$ es la altura local de la interfaz, $F > 0$ es la fuerza impulsora, $\eta(x, t)$ es el ruido gaussiano con media cero. El primer término del lado derecho (proporcional a la constante ν) describe la relajación de la interfaz causada por la tensión superficial y el segundo término es el término no lineal dominante, relacionado al crecimiento lateral.

Para obtener la ecuación 2.23, se puede desarrollar un conjunto de argumentos plausibles usando tanto principios físicos, el cual motiva la suma de términos no lineales, como argumentos de simetría [9]. Se parte de una interfaz univaluada caracterizada por su altura $h(x, t)$, y se propone que la ecuación de crecimiento tenga la forma:

$$\frac{\partial}{\partial t} h(x, t) = G(h, x, t) + \eta(x, t) \quad (2.24)$$

donde $G(h, x, t)$ es una función que depende de la altura de la interfaz, de la posición y del tiempo, y el término $\eta(x, t)$ es el ruido.

Los principios simétricos básicos que la ecuación debe satisfacer son los siguientes:

i) *Invariancia bajo translación en el tiempo.* La ecuación no debe depender de la definición del origen del tiempo. Es decir, la ecuación debe ser invariante bajo la transformación $t \rightarrow t + \delta_t$.

ii) *Invariancia translacional a lo largo de la dirección de crecimiento.* La ecuación no debe depender de donde se define $h = 0$. Es decir, la ecuación debe ser invariante bajo la transformación $h \rightarrow h + \delta_h$.

iii) *Invariancia translacional en la dirección perpendicular a la dirección de crecimiento.* Del mismo modo que a lo largo de la dirección de crecimiento, la ecuación no debe depender del valor actual de x , teniendo la simetría $x \rightarrow x + \delta_x$.

Estas primeras tres reglas permiten la permanencia de términos de tipo diferenciales únicamente, que pueden simbolizarse con derivadas parciales.

iv) *Simetría de inversión y rotación sobre la dirección de crecimiento.* Estas reglas descartan las derivadas de orden impar en las coordenadas. Esto deriva del hecho de que las derivadas de orden impar son antisimétricas res-

pecto del eje de las ordenadas, no admitiendo invarianzas ante rotaciones e inversiones.

v) *Ruptura de la simetría superior/inferior para h* . Cuando las fluctuaciones de la interfaz son similares con respecto a la altura media, se descartan los términos no lineales. Esta simetría está conectada a la naturaleza de equilibrio de la interfaz, por consiguiente esta regla debe romperse cuando se trata de problemas fuera de equilibrio. La causa de la ruptura es la existencia de una fuerza F , perpendicular a la interfaz, la cual selecciona una dirección de crecimiento particular para la interfaz. El crecimiento lateral usualmente implica la presencia de la no linealidad. Por ejemplo, consideremos la adición de una nueva partícula en un modelo de crecimiento, el cual incluye el crecimiento lateral. El crecimiento ocurre localmente normal a la interfaz, generando un incremento δh a lo largo del eje h , el cual, por el teorema de Pitágoras, se define como:

$$\delta h = [(v\delta t)^2 + (v\delta t\nabla h)^2]^{1/2} = v\delta t[1 + (\nabla h)^2]^{1/2} \quad (2.25)$$

Si $|\nabla h| \ll 1$, se puede expandir la ecuación 2.25 de la forma:

$$\frac{\partial h(x, t)}{\partial t} = v + \frac{v}{2}(\nabla h)^2 + \dots \quad (2.26)$$

sugiriendo que un término no lineal de la forma $(\nabla h)^2$ debe estar presente en la ecuación de crecimiento para reflejar el crecimiento lateral.

Para encontrar la forma final de la ecuación de crecimiento, se eliminan los términos que violan los principios expuestos. El término adicional de ruido $\eta(x, t)$ incorpora el carácter estocástico del proceso de fluctuación.

Análisis de los términos de la ecuación KPZ:

$\nu\nabla^2 h$: El efecto de suavizado que genera el término Laplaciano $\nu\nabla^2 h$ (primer término del lado derecho de la ecuación 2.23) es ilustrado en la figura 2.8 (a) a través de una simple interpretación geométrica. El efecto es redistribuir las irregularidades de la interfaz, manteniendo sin cambios la altura media. Por lo tanto, la tensión superficial actúa como un mecanismo de relajación conservativo.

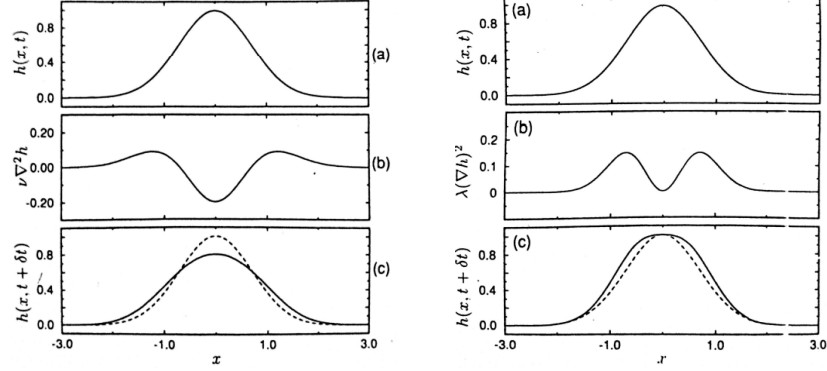


Figura 2.8: *Derecha: Efecto de la tensión superficial sobre la interfaz.* (a) Posición de la interfaz para un cierto t . b) Se muestra el término Laplaciano $\nu \nabla^2 h$. c) Nueva posición de la interfaz al tiempo $t + \delta t$, teniendo en cuenta sólo el efecto del término Laplaciano. La tensión superficial reduce la altura máxima de la interfaz redistribuyendo el material desde los puntos más altos hacia los dos lados. *Izquierda: Efecto del término no lineal.* a) Posición de la interfaz para un cierto t . b) Se muestra el término no lineal $\lambda (\nabla h)^2$. c) Nueva posición de la interfaz al tiempo $t + \delta t$, teniendo en cuenta sólo el efecto del término no lineal. Se muestra que dicho término aumenta la altura de la interfaz agregando material en las partes de la interfaz donde la pendiente local es mayor, generando que la altura media de la interfaz aumenta [9].

$\frac{\lambda}{2} (\nabla h)^2$: Debido a la presencia del término no lineal, la velocidad media de la interfaz es distinta de cero, incluso en ausencia de una fuerza externa (excepto cuando la interfaz es plana, con $h(x,t)=cte$). Una interpretación geométrica de este término se muestra en la figura 2.8 (b). Despreciando el término lineal y el ruido, al tiempo $t + \delta t$ la altura de la interfaz tiene la forma

$$h(x, t + \delta t) = h(x, t) + \frac{\lambda}{2} (\nabla h)^2 \delta t \quad (2.27)$$

Debido a que $(\nabla h)^2$ es positivo, este genera un incremento en altura agregando material a la interfaz (o sacando material si $\lambda < 0$). Esta situación puede ser contrarrestada por el efecto del término lineal, el cual reorganiza la altura de la interfaz de tal manera que la masa total permanece sin cambio. Por lo tanto, el material agregado por el término no lineal genera el exceso de velocidad.

Ecuación Edwards-Wilkinson EW

Cuando el término no lineal de la ecuación KPZ desaparece, es decir $\lambda = 0$, se recupera la simetría superior/inferior para h . De esta manera, la dinámica KPZ se transforma en Edwards-Wilkinson [50]:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \nu \nabla^2 h + F + \eta(\mathbf{x}, t), \quad (2.28)$$

La ecuación Edwards-Wilkinson fue la primer ecuación continua usada para estudiar el crecimiento de interfaces por deposición de partículas. Junto con el modelo discreto Deposición Aleatoria con relajación superficial (RDrs) definen una nueva clase de universalidad. En el siguiente cuadro 2.2 se resumen las ecuaciones matemáticas y los valores de los exponentes críticos de las principales clases universales, las cuales fueron explicadas anteriormente. Los valores expuestos corresponden a (1+1)-dimensiones, la cual se estudiará en este trabajo de tesis. Por supuesto que los valores de los exponentes cambian según la dimensión del sistema. Dentro de la clase *KPZ* encontramos, por ejemplo, el modelo *BD*, y dentro de *EW*, el modelo *RDrs*. Además, se presenta otra clase de universalidad llamada Epitaxia de Haces Moleculares MBE (*del inglés Molecular Beam Epitaxy*) [9, 51]. La clase de universalidad *MBE* se encontró originalmente en el campo de la física de la materia condensada. En esta clase, la interfaz crece por la deposición de partículas que difunden sobre la superficie buscando el sitio energéticamente más favorable. Los principales efectos que determinan la morfología final de la interfaz son la deposición, desorción y difusión superficial.

| Clase universal | Ecuación | Exponentes |
|-----------------|---|-------------------------------|
| RD | $\frac{\partial h}{\partial t} = F + \eta(\mathbf{x}, t)$ | $\alpha = \infty \beta = 1/2$ |
| EW | $\frac{\partial h}{\partial t} = \nu \nabla^2 h + F + \eta(\mathbf{x}, t)$ | $\alpha = 1/2 \beta = 1/4$ |
| KPZ | $\frac{\partial h}{\partial t} = \nu \nabla^2 h + \frac{\lambda}{2} (\nabla h)^2 + F + \eta(\mathbf{x}, t)$ | $\alpha = 1/2 \beta = 1/3$ |
| MBE | $\frac{\partial h}{\partial t} = -K \nabla^4 h + F + \eta(\mathbf{x}, t)$ | $\alpha = 3/2 \beta = 3/8$ |

Cuadro 2.2: Resumen de las ecuaciones matemáticas y los valores obtenidos de los exponentes para varios modelos, en (1+1) dimensiones [9].

2.2.4. Interfaz con inclinación inicial

Para entender el proceso de crecimiento de una interfaz, generada por experimentos o por un modelo, se debe identificar a que clase de universalidad

pertenece. Para ello, se estudia el escalado del ancho de la interfaz y se determina el exponente de rugosidad. Sin embargo, cuando se estudia en una dimensión, el exponente de rugosidad predicho por las ecuaciones KPZ y EW es el mismo ($\alpha = 1/2$) y, por lo tanto, no se puede distinguir entre estas dos posibilidades. Existe otro exponente, el exponente dinámico, que si difiere entre estas dos clase, pero muchas veces no se logra obtener una buena medida. Por lo tanto, un método alternativo para identificar la clase de universalidad es obtener evidencia directa de la presencia de diferentes términos en la ecuación de crecimiento. Uno de ellos es el término no lineal $\lambda(\nabla h)^2$ de la ecuación KPZ (2.23). La determinación del coeficiente λ es de especial interés ya que controla las propiedades de escalado de la interfaz. El método más simple de calcular λ está basado en el hecho que la velocidad de la interfaz promedio depende de la pendiente de la interfaz. Consideremos una interfaz creciendo de acuerdo a la ecuación KPZ con velocidad media

$$v = v_0 + \frac{\lambda}{2} \int d^d x (\nabla h)^2 \quad (2.29)$$

Aquí v denota la velocidad media para una interfaz con condiciones de contorno periódicas, y v_0 la velocidad de deriva, originada por la contribución de una fuerza externa actuando sobre la interfaz. La interfaz tiene una pendiente promedio cero. Para los cálculos del modelo, se puede generar una pendiente $m \equiv \langle (\nabla h) \rangle$ de la interfaz inclinando la superficie [9].

De acuerdo a la ecuación 2.29, la inclinación cambia la velocidad de la interfaz de la forma

$$v(m) = v(0) + \frac{\lambda}{2} m^2 \quad (2.30)$$

Si se mide la velocidad dependiente de la inclinación, se espera encontrar una parábola que provee el coeficiente del término no lineal λ , y de esta manera diferenciar entre un crecimiento en la clase de universalidad *EW* ($\lambda = 0$) o *KPZ* ($\lambda \neq 0$).

2.2.5. Fenómenos críticos y transiciones de fase

En el fenómeno conocido como transición de fase, el sistema como un todo cambia su estructura sin que cambie la identidad de sus constituyentes [52], es decir, la materia se transforma de un estado estructural a otro, como las transiciones que sufre el agua al cambiar entre los estados, sólido, líquido y gaseoso. La transición de fase no se produce en sistemas pequeños sino sólo en sistemas muy grande, teóricamente hablando, en sistemas infinitos. Existen muchos tipos de transiciones de fase. Un ejemplo es la transición de

fase orden-desorden que se produce en aleaciones como el bronce [53]. Los átomos de cobre y zinc del bronce en una red regular ocupan sitios alternados en la fase ordenada, y sitios arbitrarios en la fase desordenada.

En numerosas transiciones de fase, un sistema pasa de un estado ordenado a un estado desordenado, o a la inversa, al variar el parámetro de control. Para caracterizar la variación entre los macroestados, Landau introduce el *parámetro de orden*, una variable macroscópica cuyo valor es finito en la fase ordenada y cero en la fase desordenada. La fase ordenada suele ocurrir a bajas temperaturas, en la cual el sistema exhibe una cierta estructura macroscópica representada por el parámetro de orden finito. En este sistema, el parámetro de control es la temperatura. Al elevar la temperatura, la estructura macroscópica es destruída por el movimiento aleatorio de los constituyentes, y por lo tanto el parámetro de orden se anula. Por ejemplo, en la transición paramagnética-ferromagnética el parámetro de orden es la magnetización, la cual se anula en la fase paramagnética.

En líneas generales, la breve descripción anterior se refiere a transiciones de fase en equilibrio, donde el sistema presenta una energía expresada por un Hamiltoniano. Por otro lado, existen otros sistemas que no admiten una descripción a través de un Hamiltoniano, y cuyas transiciones de fase son fuera del equilibrio. En este caso, la clasificación del orden de las transiciones se hacen por analogía a los casos en el equilibrio, y corresponden a dos tipos (ver figura 2.9) [52]:

-*Transición de primer orden*: son las transiciones de fase discontinuas. El parámetro de orden varía discontinuamente en el punto de transición, siempre manteniendo una diferencia finita entre las dos fases.

-*Transición de segundo orden*: son las transiciones de fase continuas. El parámetro de orden cae continuamente a cero, por lo que en el punto de transición la diferencia entre las dos fases es infinitesimal.

Esta clasificación es muy general. Para detalles más específicos y rigurosos ver referencias [54, 55].

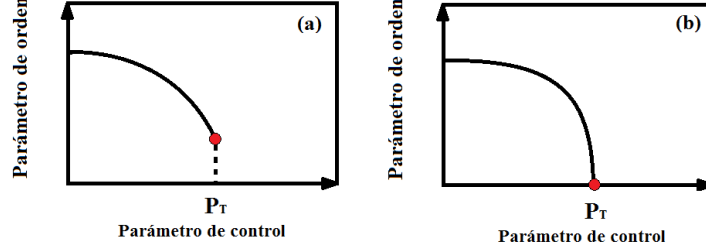


Figura 2.9: Representación esquemática, donde P_T es el punto de transición. (a) Transición de fase de primer orden, (b) Transición de fase de segundo orden.

Los modelos de crecimiento con ruido aleatorio presentan una transición congelado-descongelado de la interfaz. En este trabajo se verá que dicho sistema puede presentar tanto una transición de fase de primer orden (sección 4.2.2) como de segundo orden (sección 4.1.2.3). El parámetro de orden en este sistema es la velocidad de crecimiento de la interfaz, la cual se anula en la fase congelada. Para el caso donde la transición es suave, de segundo orden, la velocidad varía según

$$v \sim f^\theta \quad (2.31)$$

donde θ es el *exponente de velocidad* y f , que se conoce como *fuerza reducida*, tiene la forma

$$f = \frac{(F - F_c)}{F_c} \quad (2.32)$$

donde F es la fuerza impulsora del sistema, la cual juega el papel del parámetro de control y F_c es la fuerza a la cual el sistema se congela.

Para en el caso de una transición congelado-descongelado de primer orden el salto es discontinuo y no se aplica la ecuación 2.31.

2.2.6. Ruido congelado: quenched Kardar-Parisi-Zhang QKPZ

Hasta el momento, se describieron interfaces que crecen y se vuelven rugosas debido a fluctuaciones denominadas térmicas, aunque en los sistemas macroscópicos no tienen porque ser necesariamente generadas por temperatura. El origen de la aleatoriedad deriva de la naturaleza aleatoria de los

procesos de deposición. Sin embargo, existe otra clase de interfaces, las cuales se mueven en un medio desordenado. Cuando la resistencia del medio es diferente punto a punto y no cambia en el tiempo, se lo llama *ruido congelado*. Si el desorden “gana”, la interfaz se queda “congelada”; pero si las fuerzas impulsoras “ganan” la interfaz permanece “no congelada”. La transición desde una interfaz congelada a una moviéndose se llama *transición de descongelado (depinning)*.

El problema de una interfaz moviéndose en la presencia de ruido congelado es otro ejemplo de fenómeno crítico. La ecuación más general que describe el movimiento de una interfaz es la ecuación KPZ [9, 56]. En un medio desordenado, el ruido térmico es reemplazado por el ruido congelado generado por el desorden, el cual depende de x y h , es decir de la posición en el espacio y no del tiempo:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \nu \nabla^2 h + \frac{\lambda}{2} (\nabla h)^2 + F + \eta(\mathbf{x}, h), \quad (2.33)$$

A esta ecuación se la conoce como *quenched Kardar-Parisi-Zhang (QKPZ)*. Al contrario de la ecuación KPZ, la evolución de la interfaz es determinística. Cuando el término no lineal de la ecuación 2.33 se desvanece, se tiene otra clase de universalidad llamada *quenched Edwards-Wilkinson (QEW)*.

Existen tres regiones que predice la ecuación de crecimiento QKPZ:

a) *Fase congelada*: en ausencia de un campo externo, la interfaz se mueve hasta la configuración más cercana donde la energía tiene un mínimo local, después de la cual se congela. Si se agrega una pequeña fuerza impulsora F , la interfaz tiende a moverse en la dirección de F , pero con el tiempo se volverá a congelar por las impurezas del medio.

b) *Fase crítica de movimiento*: Si aumentamos la fuerza impulsora, la interfaz sobrepasa la fuerza de congelado de las impurezas del medio a una fuerza crítica F_c , y comienza a moverse con una velocidad finita. En la vecindad de F_c , la velocidad cae. El movimiento de la interfaz justo por encima del umbral no es uniforme. En un dado momento, la interfaz consiste de regiones congeladas y no congeladas. Una vez que el efecto combinado de la fuerza impulsora y elástica sobrepase la fuerza de congelado en una región particular, la interfaz salta hacia delante, pero con el tiempo se vuelve a congelar en otra región de sitios con impurezas. Por lo tanto, la interfaz presenta un movimiento lento y suave, intercalado con saltos.

c) *Régimen de gran velocidad*: Si $F \gg F_c$, la interfaz siente un ruido que fluctúa rápidamente, por lo tanto la velocidad aumenta linealmente con F . En este régimen, el movimiento puede ser descrito con la ecuación KPZ.

Teniendo en cuenta el ruido congelado, los modelos discretos se pueden

dividir, en principio, en dos clases de universalidad, ambas clases descritas por la ecuación QKPZ 2.33. Para la primera clase, el coeficiente $\lambda = 0$ (o $\lambda \rightarrow 0$ cuando $f \rightarrow 0$), mientras que para la segunda, λ diverge en la transición de descongelado [9]

$$\lambda \sim f^{-\phi} \quad (2.34)$$

con un exponente $\phi > 0$. Como se comentó en párrafos anteriores, para tener evidencia de la existencia del término no lineal se puede medir la velocidad dependiente de la inclinación, la cual cae en una parábola si λ es distinta de 0. Cuando nos acercamos a la transición de descongelado, la curvatura de la parábola cambia según la clase de universalidad: si la curvatura aumenta, indica un incremento de λ (de acuerdo a la ecuación 2.34, con $\phi > 0$), mientras que si la curvatura decrece, es porque $\lambda \rightarrow 0$ (de acuerdo a la ecuación 2.34, con $\phi < 0$ [57]). Teniendo en cuenta las ecuaciones 2.30 y 2.31 se obtiene la relación

$$v(m, f) \sim f^\theta + f^{-\phi} m^2 \quad (2.35)$$

la cual permite verificar dichos exponentes, y por lo tanto el comportamiento del sistema, a través del colapso de curvas con diferentes valores de f .

Una explicación posible del origen de las dos clases de universalidad es la anisotropía del medio desordenado. Para un sistema anisotrópico para el cual el ruido congelado tiene diferentes correlaciones en la dirección perpendicular y paralelo a la dirección de crecimiento, incluso si comienza sin término no lineal, λm^2 será generado por el desorden. Por el contrario, si el sistema es isotrópico la no linealidad no será generada. En este caso, la no linealidad en la ecuación de crecimiento es cinemáticamente generada, y se desvanece a la transición de descongelado.

Sorprendentemente, en *la fase crítica de movimiento* donde λ diverge ($\phi > 0$), el caso en el que la no linealidad se mueve en la misma dirección que la fuerza impulsora ($\lambda > 0$) parece diferir cualitativamente de aquel en el que estas dos fuerzas se oponen entre sí ($\lambda < 0$). Para los valores positivos de λ (es decir, QKPZ positivo o ecuación P-QKPZ) la transición de descongelado es suave (segundo orden), mientras que para λ negativos (es decir, QKPZ negativo o ecuación N-QKPZ) es brusca (primer orden). En este último caso se observa una solución facetada cerca del punto de transición, es decir la interfaz está caracterizada por la presencia de facetas. Sin embargo, un cálculo de grupo de renormalización reveló que no hay ninguna diferencia entre los casos positivos y negativos [58], aunque la situación a este nivel teórico no se ha aclarado hasta ahora. Desde el lado computacional, la dinámica QKPZ ha sido muy estudiada tanto para no linealidades positivas como negativas en

una dimensión espacial. Tang et al. [59] proponen que la ecuación P-QKPZ puede ser descrita de manera efectiva por el modelo llamado *directed percolation depinning (DPD) model* [60]. Este modelo de crecimiento presenta reglas sencillas desarrolladas en la figura 2.10 [9]. El comportamiento del modelo DPD queda definido por la fracción de sitios bloqueados p . Cuando $p > p_c$, el crecimiento es detenido por un camino que se extiende sobre un cluster de percolación dirigida. Tal camino es caracterizado por la longitud de correlación paralela a la interfaz ξ_{\parallel} y la longitud de correlación perpendicular a la interfaz ξ_{\perp} . Es decir, los sitios bloqueados forman caminos dirigidos cuya longitud promedio es ξ_{\parallel} y ancho ξ_{\perp} . Las dos longitudes de correlación divergen en la vecindad de p_c , de la forma $\xi_{\parallel} \sim |p - p_c|^{-\nu_{\parallel}}$ y $\xi_{\perp} \sim |p - p_c|^{-\nu_{\perp}}$. Para que la interfaz se bloquee totalmente, ξ_{\perp} debe ser igual al tamaño del sistema L . En ese caso se tiene que $W \sim \xi_{\perp} \sim |p - p_c|^{-\nu_{\perp}} \sim \xi_{\parallel}^{\frac{\nu_{\parallel}}{\nu_{\perp}}} \sim L^{\frac{\nu_{\parallel}}{\nu_{\perp}}} = L^{\alpha}$. De esta manera, el exponente de rugosidad está dado por la relación de los dos exponentes de longitud de correlación, en la dirección paralela y perpendicular del cluster de percolación dirigida, es decir, $\alpha = \nu_{\perp}/\nu_{\parallel}$ ($\simeq 0,63$). Además se desprende que $z = 1$ y, por lo tanto, $\beta = \alpha$. Estos resultados están de acuerdo con cálculos numéricos y simulaciones de un modelo autómatas realizado por Leschhorn [61], quien también reporta que $\alpha \simeq 0,63$ para la ecuación P-QKPZ.

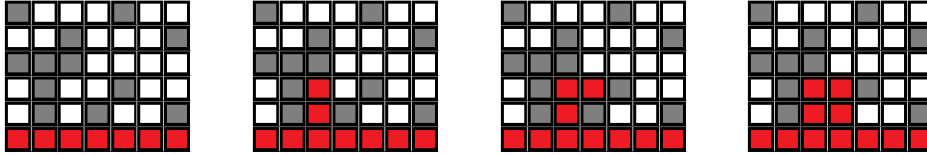


Figura 2.10: *Reglas de crecimiento del modelo DPD.* 1) Se inicia con una interfaz plana y se bloquea una fracción de sitios p . 2) Se elige al azar un sitio (no bloqueado) que sea primer vecino de la interfaz. 3) Se vuelve parte de la interfaz dicho sitio y todo sitio que esté por debajo en la misma columna, como se observa en el último recuadro. El punto 3) excluye overhangs. Finalmente se genera un camino que va de izquierda a derecha, subiendo y bajando, pero nunca volviendo hacia la izquierda. A este camino se lo conoce como *camino dirigido*.

Por otra parte, los estudios numéricos de diferentes modelos con no linealidad negativa confirmaron la formación de facetas y la existencia de un salto

en la transición [11, 62, 63]. Modelos auto-organizados, en los que las interfaces se auto-sintonizan en el punto de transición [64], han sido propuestos y estudiados en este contexto. Sneppen [65] propuso dos modelos de crecimiento auto-organizados para estudiar la dinámica de interfaces aleatorias en medios aleatorios. Basándose en medidas del comportamiento de escalado estandar del ancho de la interfaz, Sneppen consideró que el primer modelo (llamado modelo A) exhibía un comportamiento bastante trivial, con $\beta = 1$ y $\alpha = 1$ [65]. Sin embargo, medidas del factor de estructura revelan que el modelo no tiene características triviales con $\alpha = \alpha_{loc} = 1$ pero $\alpha_s = 1,35(3)$ [11]. Los valores de estos exponentes están relacionados con la formación de facetas en las interfaces saturadas. Viendo estos resultados, se cree que el modelo A está descrito por la ecuación N-QKPZ. El segundo modelo de Sneppen (llamado modelo B) con $\alpha \simeq 0,63$ parece estar descrito por la ecuación P-QKPZ [65]. Del mismo modo, Choi et al.[66] formularon otros dos modelos auto-organizados similares, con no linealidades positivas y negativas. Basándose en medidas del comportamiento de escala del ancho de la interfaz, contrariamente llegaron a la conclusión de que el signo del término no lineal no afecta a la clase de universalidad, y por lo tanto N-QKPZ y P-QKPZ pertenecen a la misma clase de universalidad. Ante esta situación, se decidió realizar un estudio detallado, abordado en la sección 4.2.2.

Capítulo 3

Modelo de crecimiento celular

El objetivo de este trabajo es proponer un modelo de crecimiento celular discreto simplificado, el cual permite un estudio detallado de su dinámica a través de las propiedades interfaciales. Se decide proponer un modelo simplificado dado que se intenta captar la dinámica dominante del sistema.

El modelo propuesto está inspirado tanto en un modelo de crecimiento tumoral desarrollado por Drasdo et al. [5, 26], como en células transformadas de experimentos *in vitro* de Huergo et al [2, 3], las cuales han perdido la característica de tener un número fijo de divisiones. Esta es una de las principales características de las células tumorales. Cabe aclarar que en el modelo es la única característica específica que se emplea. Para modelar la dinámica de crecimiento, las células interactúan siguiendo reglas muy sencillas. Dichas reglas capturan algunas características esenciales observadas experimentalmente, las cuales fueron discutidas en diversas publicaciones [2, 3, 25]. Por otro lado, las cantidades macroscópicas derivadas del modelo microscópico propuesto, como los perfiles de densidad de células en crecimiento y la velocidad de crecimiento, son descriptos por medio de estudios analíticos a través de una ecuación maestra.

Las simulaciones de modelos simplificados permiten “apagar” o “prender” algunos efectos bajo estudio mediante una adecuada selección de los parámetros relevantes del modelo, y de ese modo determinar las consecuencias particulares de cada parámetro. En este sentido, se realiza una simplificación sobre el modelo. La variante simplificada del modelo permite no sólo determinar dichas consecuencias particulares sino también hacer un desarrollo analítico con menos aproximaciones. Por supuesto que trabajar con ambos modelos lleva a una mejor comprensión por separado de los ingredientes que los componen.

3.1. El modelo

Se propone un modelo que considera tres posibles estados diferentes de una célula, según la fase del ciclo celular en la que se encuentra:

- I_1 representa el estado de la célula recién dividida entrando al ciclo celular,

- I_2 representa el estado de la célula atravesando la fase G_1 . La célula en este estado lleva a cabo sus funciones celulares y comprueba las condiciones externas e internas para decidir si continuar con el ciclo celular o no.

- M representa el estado de la célula atravesando las fases S, G_2 y fase M .

Por lo tanto, cada célula puede estar en tres estados diferentes: I_1 , I_2 y M . La figura 3.1 muestra un esquema del ciclo celular, donde se representan los tres estados del modelo.

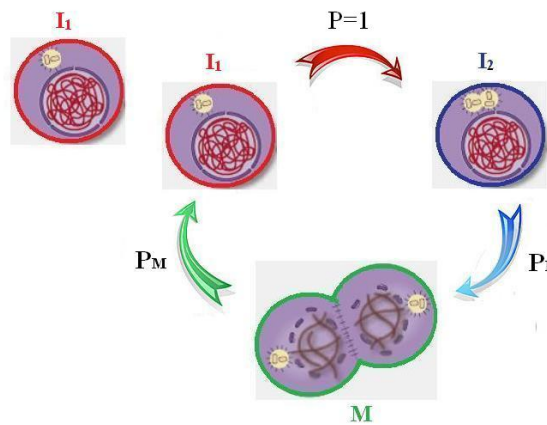


Figura 3.1: *Modelo*. Representación esquemática del ciclo de proliferación celular, con los tres estados definidos en el modelo y sus probabilidades de transición.

Reglas Dinámicas

Las reglas para la evolución dinámica del sistema, las cuales dependen del estado de cada célula en particular, se definen de la siguiente manera:

(i) Una célula en estado I_1 comienza a realizar el ciclo celular. Debido a que se encuentra recién dividida, la célula en este estado no difunde. Permaneciendo en el mismo sitio, se convierte en una célula en estado I_2 con probabilidad de transición 1.

(ii) Una célula en estado I_2 puede difundir a un sitio vecino más cercano, o atravesar el punto de control y crecer convirtiéndose en una célula en es-

tado M . La probabilidad de difusión se denomina P_I^D y la probabilidad de transición del estado I_2 a M se denomina P_I^T . Dado que una célula en estado M ocupa dos lugares adjuntos, el proceso de transición sólo puede ocurrir si un sitio seleccionado al azar, entre los sitios vecinos al sitio original de la célula en estado I_2 , está realmente vacío. De la misma manera, la difusión de una célula en estado I_2 sólo se permite hacia un sitio vecino vacío.

(iii) Finalmente, una célula en estado M puede atravesar los últimos puntos de control y dividirse en dos células en estado I_1 con probabilidad de transición P_M^T , ocupando los mismos sitios que la célula original. También este tipo de célula puede difundir o rotar (en pasos de $\pi/2$ grados en la red cuadrada) con probabilidad de difusión P_M^D y probabilidad de rotación P_M^R respectivamente. Por supuesto, estos dos últimos procesos implican seleccionar sitios vecinos al azar y están limitados por volumen excluido.

Variante simplificada

Se propone una variante simplificada del modelo, donde la célula se representa solamente en un estado. En este caso, la dinámica del modelo es muy sencilla. La célula puede difundir a un sitio vecino más cercano, o atravesar los puntos de control y dividirse en dos células iguales. La probabilidad de difusión se denomina P_S^D y la probabilidad de transición, que en este caso representa la duplicación de la célula, se denomina P_S^T . Ambos procesos pueden ocurrir si un sitio vecino seleccionado al azar se encuentra vacío.

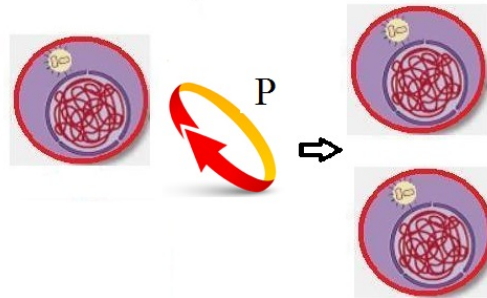


Figura 3.2: *Variante simplificada del modelo*. La célula presenta solamente un estado. Con cierta probabilidad de transición, se duplica hacia un sitio vecino vacío.

Con el objetivo de caracterizar el modelo de crecimiento completo y su variante simplificada, se realizaron dos tipos de análisis: por un lado, se realizaron experimentos *in silico*, y por el otro, y en forma complementaria, se realizaron estudios analíticos.

3.2. Experimentos *in silico*

Para realizar un estudio completo del modelo de crecimiento propuesto, se comenzó desarrollando experimentos *in silico* por medio de simulaciones numéricas de Monte Carlo.

3.2.1. Descripción de la implementación del modelo

Para realizar la simulación, se define una muestra bi-dimensional discreta dada por una red cuadrada de lados $D \times L$ (ver figura 3.3). La muestra bi-dimensional, en donde se simula el crecimiento de las células, se representa con una red discreta por razones de simplicidad, para facilitar la ubicación de las células en el espacio. Cada sitio de la red cuadrada tiene 4 sitios primeros vecinos y 4 sitios segundos vecinos. Si el parámetro de red, es decir la distancia constante entre las celdas unitarias en la red, es d , se definen *sitios primeros vecinos* a los sitios que se encuentran a una distancia d y *sitios segundos vecinos* a los que se encuentran a una distancia $2\sqrt{d}$ (ver figura 3.4). Se definen las líneas del sistema a lo largo de la dirección D (es decir, en la dirección vertical) y se identifica la localización espacial de una célula en una dada línea por el índice i ($0 \leq i \leq D - 1$). En forma similar, se definen las columnas a lo largo de la dirección L (es decir en la dirección horizontal) y se localiza a una célula en una dada columna por el índice j ($0 \leq j \leq L - 1$). De esta manera, cada sitio de la red con coordenadas (i, j) puede estar ocupado o vacío. Las células en estado I , ya sea I_1 o I_2 ocupan sólo un sitio de la red; mientras que las células en estado M , las cuales tienen un volumen mayor, con duplicación del ADN y de organelas, ocupan dos sitios adyacentes en la red. (Ver figura 3.1.)

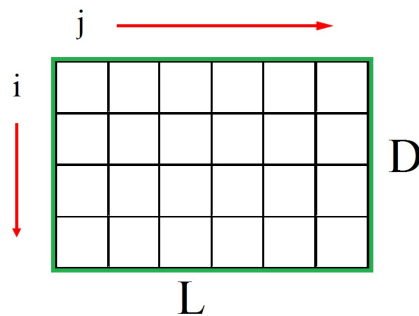


Figura 3.3: Red discreta cuadrada de lados $D \times L$. Las líneas se identifican por el índice i , donde $0 \leq i \leq D - 1$, y las columnas por el índice j , donde $0 \leq j \leq L - 1$. Dicha red representa la muestra bi-dimensional en donde se simula el crecimiento de las células.

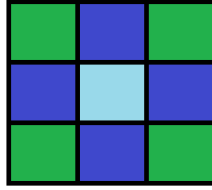


Figura 3.4: *Sitios de una red cuadrada.* Los *sitios primeros vecinos* del sitio celeste están representados en azul, y los *sitios segundos vecinos* están representados en verde.

Uno de los factores fundamentales para que las células puedan crecer son los nutrientes. Se asume una distribución homogénea de los nutrientes con independencia del estado del sitio (i, j) -ésimo. La suposición anterior se apoya en la configuración experimental utilizada en las referencias [2, 3], donde el gradiente de concentración de los nutrientes es insignificante. Por supuesto, esta suposición es menos realista en el caso de crecimiento de tumores *in vivo*.

Con el fin de implementar las simulaciones, una célula se selecciona al azar y, en función de su estado, se procede de acuerdo con las reglas dinámicas definidas anteriormente. Después de cada selección aleatoria, independientemente de si la acción ha podido ser realizada o no, se incrementa el tiempo de simulación t_s de forma tal que $t_s^{nuevo} = t_s^{viejo} + 1/N_{total}$, donde $N_{total} = N_{I_1} + N_{I_2} + N_M$ es el número total de células en el sistema. De esta manera, cuando pasa un tiempo Monte Carlo, se sortearon N_{total} células. Al ser aleatorio, algunas células serán sorteadas más de una vez y algunas otras no serán sorteadas. Debido a que el número de células aumenta con el tiempo, con esta definición de incremento del tiempo se logra garantizar que la probabilidad de que una célula sea sorteada en un paso Monte Carlo sea constante.

Dado que se busca simular el crecimiento de células *in vitro* en dos dimensiones, sería lógico asumir la geometría observada en experimentos de crecimiento, la cual suele ser circular. Por el contrario, para estudiar determinadas propiedades sobre la interfaz de crecimiento es conveniente forzar a que la geometría del experimento sea rectangular, generando una interfaz lineal. Esto es debido a que las teorías aplicadas para dicho estudio están definidas para sistemas lineales. Dependiendo de las condiciones de contorno elegidas en la simulación, se logra obtener un cultivo creciendo en forma circular o rectangular. Por lo tanto, según las propiedades que se quieran estudiar, se definen las condiciones de contorno, y de este modo, la geometría del sistema.

3.2.2. Geometría rectangular

Una de las principales propiedades del sistema que se quieren estudiar es el comportamiento de la interfaz de crecimiento. Por lo tanto, la elección de la condición inicial es bastante natural. Sólo la primer columna ($j = 0$) de la red se encuentra ocupada por células (ver figura 3.5), las cuales por simplicidad se encuentran todas en estado I_2 . Por supuesto que no es relevante que sean todas iguales, ya que interesa estudiar la interfaz cuando el cultivo está creciendo y esto es independiente del estado inicial de las células. De esta manera, el cultivo puede crecer a lo largo de la dirección L , estableciéndose naturalmente una interfaz de crecimiento lineal paralela a la dirección D . Para poder dar una idea de la forma del cultivo en crecimiento simulado, la figura 3.7(a) de la próxima sección muestra una típica configuración instantánea obtenida por la simulación.

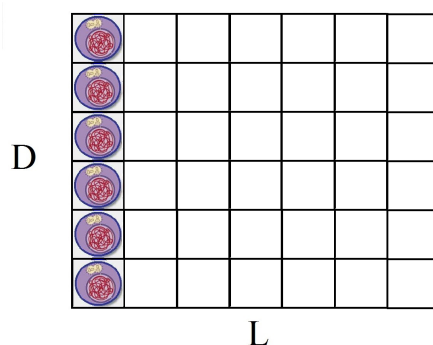


Figura 3.5: *Geometría rectangular*. Configuración inicial de la simulación. La primer columna de la red se encuentra ocupada por células en estado I_2 .

Las condiciones de contorno se definen periódicas en la dirección D . Esto es debido a que la simulación representa un sector de un cultivo, el cual está rodeado por células que pueden entrar o salir de dicho sector. Por el contrario, en la dirección L , que corresponde a la dirección del crecimiento del sistema, existen dos situaciones distintas en los extremos. En el extremo izquierdo, donde se encuentra inicialmente sólo una columna de células, se supone que existen más células por detrás, y por lo tanto las células no se pueden mover a sitios ocupados. El extremo derecho de la red nunca es alcanzado debido a que la simulación se termina antes de que esto suceda.

La geometría obtenida es observada en los experimentos realizados por Huergo et al [2]. La red bi-dimensional definida en la simulación representaría un sector de la cápsula de Petri utilizada en dichos experimentos (ver figura 3.6).

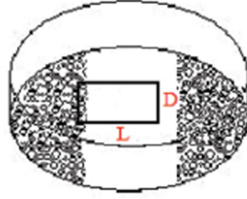


Figura 3.6: Boceto de la configuración estándar experimental utilizada en los trabajos de Huergo et al [2, 25]. Se esquematizó sobre el boceto experimental, la red utilizada en algunas simulaciones del presente trabajo. La geometría rectangular del modelo propuesto representa un sector del cultivo $D \times L$, de tal manera que se desarrolla un crecimiento a lo largo del eje horizontal L y se establece una interfaz paralela a la dirección perpendicular D . Más detalles en el texto.

3.2.2.1. Detalles de las simulaciones realizadas

Para la realización de los experimentos *in silico*, se utilizaron muestras bi-dimensionales ($D \times L$) de diferentes tamaños, tomando valores $1000 \leq L \leq 10000$ y $64 \leq D \leq 512$. Esto es debido a que, para estudiar las propiedades de la interfaz, es necesario conocer la dependencia con el tamaño del sistema. Además, se promediaron sobre un número n_s de diferentes muestras, donde típicamente se tiene $1000 \leq n_s \leq 5000$.

En las reglas dinámicas presentadas en la sección 3.1 se definió que, según su estado (I_1 , I_2 o M), la célula puede realizar distintas acciones, cada una con una dada probabilidad. Para disminuir la cantidad de variables independientes, y de esa manera simplificar el análisis del comportamiento del sistema, se definen relaciones entre las probabilidades de la siguiente manera:

- las probabilidades de transición son iguales para los estados I_2 y M . Es decir, $P_I^T = P_M^T$. De ahora en más se utiliza la denominación probabilidad de crecimiento P_C , dicho nombre resulta más intuitivo en el desarrollo del trabajo.

- las probabilidades de difusión se relacionan con la probabilidad de crecimiento de la siguiente forma: $P_I^D = 1 - P_C$ para el caso de células en estado I_2 y $P_M^D + P_M^R = 1 - P_C$ para el caso de células en estado M . Para mayor simplicidad, se fija el valor de P_M^R en 0,01, obteniéndose finalmente que $P_M^D = 1 - P_C - 0,01$. De esta forma, sólo queda una variable independiente para estudiar P_C y las demás variables quedan definidas según el valor de P_C .

3.2.2.2. Medidas y Resultados

(1) Estudio de la interfaz de crecimiento

A lo largo de gran parte de esta sección se centra la atención en las propiedades de la interfaz de crecimiento del cultivo celular. Dado que es posible obtener la interfaz a partir de diferentes definiciones, se detallan a continuación dos definiciones de interfaces que son relevantes para el presente estudio, las llamadas interfaz monovaluada (SVI, del inglés *single-valuated interface*) e interfaz multivaluada (MVI, del inglés *multivaluated interface*). Con el fin de localizar estas interfaces, se debe determinar primero el grupo mayor de células que, por un lado, se encuentren unidas por medio de primeros vecinos, y por otro, que estén en contacto con la primer columna del cultivo inicialmente ocupada. A este grupo se lo conoce como *cluster de percolación* [67, 68, 69, 70], y se lo puede observar en la figura 3.7 (b) representado con círculos de color negro. En este caso, el cluster de percolación representará a la tierra. Por otro lado, los sitios vacíos en contacto con la última columna vacía de la matriz, están vinculados a través de sitios primeros y segundos vecinos (ver figura 3.3) y forman un gran grupo que se denomina el mar. Los sitios pertenecientes a este grupo son dejados en blanco en la figura 3.7 (b). Las células que no están conectadas con la tierra por primeros vecinos se las denomina islas, mientras que a los sitios vacíos que no están conectados al mar, es decir que se encuentran aislados, rodeados por tierra, se los denomina lagos (véase también la figura 3.7 (b)). En las definiciones de interfaz que se utilizan en este trabajo, tanto las islas como los lagos son irrelevantes. De hecho, la interfaz está dada por la orilla del mar, donde la tierra y el mar están en contacto [67, 68, 69, 70]. Esta interfaz se puede observar en la figura 3.7 (c) luego de la eliminación de lagos e islas. Por lo tanto, se llamará interfaz multivaluada (MVI) al conjunto de los sitios h_k , con $k = 1, \dots, N_{int}$, donde h_k es la coordenada horizontal del sitio k-ésimo que pertenece a la MVI (es decir, $0 \leq h_k \leq L - 1$), y N_{int} es el número de sitios ocupados por células que forman la MVI. La interfaz MVI del cultivo representado en la figura 3.7 (a) se muestra en la figura 3.7 (c). Por otro lado, para el caso de la SVI, la interfaz tiene una definición muy simple: luego de eliminar las islas y partiendo del mar, el primer sitio de tierra encontrado forma parte de la interfaz SVI (para una definición similar, véase [70]), como se muestra en la figura 3.7 (d). Por lo tanto, la interfaz SVI está dada por el conjunto de sitios h_k , con $k = 1, \dots, N_{int}$. En este caso, $N_{int} = D$, el valor del lado vertical de la muestra bi-dimensional. Se debe tener en cuenta que para la interfaz MVI se tiene $N_{int} \geq D$.

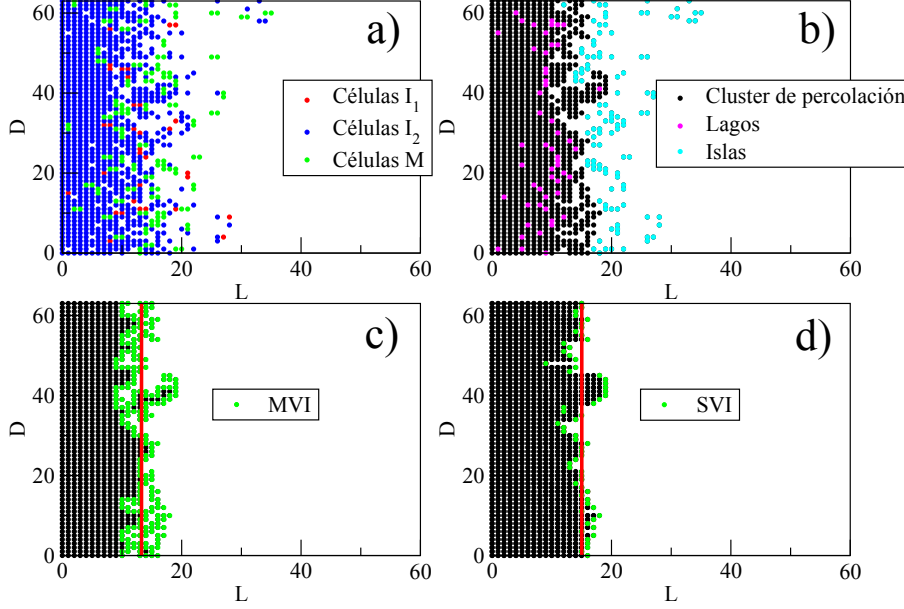


Figura 3.7: (a) Típica configuración instantánea obtenida para un sistema de lado vertical $D = 64$ y la probabilidad de crecimiento $P_C = 0,10$. Las células están representadas por medio de círculos rellenos de diferentes colores dependiendo del estado de la célula (como es indicado), mientras que los sitios vacíos se dejan en blanco. Las instantáneas posteriores ilustran el procedimiento utilizado para localizar las interfaces de los cultivos: (b) Por medio de círculos negros, se muestra el cluster de percolación que se encuentra unido a la columna inicialmente llena de células I_2 , en el lado izquierdo de la muestra. También, los lagos e islas se muestran por medio de círculos fucsias y turquesas, respectivamente. (c) Para una mayor claridad se quitan islas y lagos y se muestra la MVI (círculos verdes), cuya posición media se representa por medio de una línea roja vertical. (d) Como en (c), pero para la SVI. Más detalles en el texto.

Una vez definida la interfaz, se calcula la posición media de la interfaz $\langle h \rangle$ como el valor medio de h_k , de la forma:

$$\langle h \rangle = \frac{1}{N_{int}} \sum_{k=1}^{N_{int}} h_k, \quad (3.1)$$

donde para la interfaz SVI se tiene que $N_{int} = D$, mientras que para la interfaz MVI $N_{int} \geq D$. En la figura 3.8 se muestra una interfaz en la cual se especifican los sitios k , con los cuales se calcula $\langle h \rangle$.

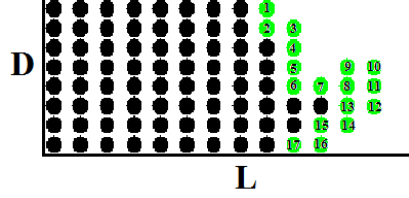


Figura 3.8: Interfaz en la cual se especifican los sitios k , con los cuales se calcula $\langle h \rangle$.

(a) *Análisis de la velocidad de propagación de la interfaz*

La figura 3.9 (a) muestra la dependencia de la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ con el tiempo, para diferentes valores de la probabilidad de crecimiento P_C . La posición de la interfaz se estudió utilizando la definición MVI, en todos los casos mencionados.

La velocidad de avance de la interfaz, en cada muestra en particular, puede tener fluctuaciones y acelerarse o frenarse. Por ejemplo, si por difusión se agrega una isla, la interfaz se acelera; o si por difusión una península se corta y se hace isla, la interfaz se frena. Este efecto se puede observar cuando la probabilidad de difusión es alta. Sin embargo, los valores medios de las velocidades son constantes. En efecto, las líneas rectas mostradas en la figura 3.9 (a), las cuales son el promedio de 1000 realizaciones, indican que las interfaces avanzan a velocidades constantes. Sólo se grafica el promedio para una mejor visualización. Los errores son obtenidos calculando la desviación estandar del conjunto de medidas. Esta metodología se repite para el cálculo de los errores de todos los análisis de este trabajo. Es importante aclarar que para las probabilidades más bajas, la posición media de la interfaz $\langle h \rangle$ comienza a medirse para $t > 0$, ya que en los primeros tiempos no se logra formar la interfaz. A partir de las pendientes de dichas rectas, se determinan las velocidades de crecimiento (v_c), las cuales se muestran en la figura 3.9 (b). Aquí se observan dos comportamientos claramente marcados para la velocidad de crecimiento. Por un lado, los resultados de la simulación muestran que para valores bajos de P_C ($P_C < 0,1$), es decir, cuando la difusión desempeña un papel clave en el comportamiento global del cultivo ($P_I^D = 1 - P_C$), se obtiene un comportamiento de línea recta que es consistente con una dependencia de ley de potencia de la forma

$$v_c \propto P_C^\gamma, \quad (3.2)$$

donde, desde el mejor ajuste de los datos, se obtiene el exponente $\gamma = 0,47(4)$ (véase la línea discontinua en la figura 3.9 (b)).

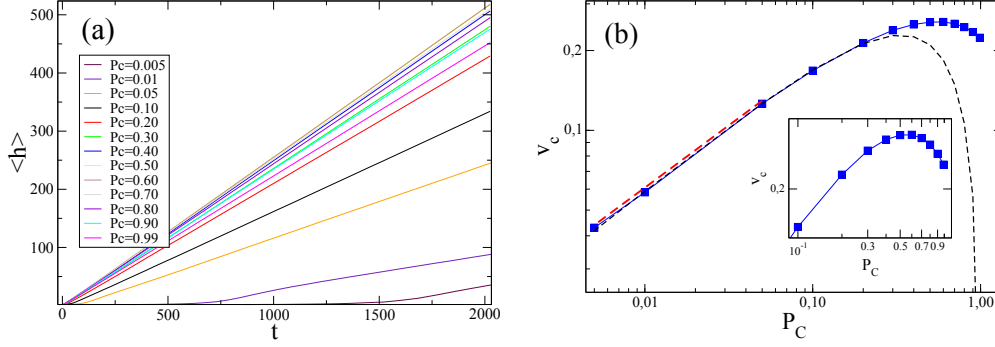


Figura 3.9: (a) Gráfico en escala lineal de la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ en función del tiempo, obtenida para diferentes valores de la probabilidad de crecimiento P_C ($0,005 \leq P_C \leq 0,99$). El comportamiento es independiente del tamaño de la muestra. Para probabilidades más pequeñas, los valores de $\langle h \rangle$ fueron medidos para tiempos más largos que los mostrados en la figura. (b) Gráfico doble logarítmico de la velocidad de crecimiento (v_c) versus P_C , obtenida de las pendientes de las líneas rectas mostradas en (a). Del mejor ajuste de los datos para $P_C < 0,10$, se obtiene la línea punteada roja con una pendiente $\gamma = 0,47(4)$, de acuerdo a la ecuación (3.2). Además, se muestra el ajuste de la expresión completa $v \sim (1 - P_C)\sqrt{P_C}$. En el recuadro se muestra un aumento de la región donde v_c exhibe un máximo. Más detalles en el texto.

Una estimación del exponente medido puede realizarse utilizando argumentos sobre la difusión de un caminante aleatorio. En efecto, en el límite de $P_C \rightarrow 0$, la distancia recorrida por una partícula que difunde con probabilidad $P_D = (1 - P_C)$ es igual a $r(t) = (1 - P_C)\sqrt{t}$, ya que se puede pensar que es un caminante aleatorio con igual probabilidad de saltar a la derecha o a la izquierda. Si el tiempo que la partícula difunde hasta proliferar es $\Delta t \sim 1/P_C$, y la distancia que ésta recorre es $r(\Delta t) = (1 - P_C)/\sqrt{P_C}$, su velocidad será $v = r(\Delta t)/\Delta t \sim (1 - P_C)\sqrt{P_C}$. En el límite de $P_C \rightarrow 0$, se obtiene

$$v = \sqrt{P_C}, \quad (3.3)$$

Por lo tanto, el valor de $\gamma = 0,47(4)$ de la ecuación 3.2, concuerda con la aproximación de dicha velocidad, donde $\gamma = 0,5$. Además, la expresión

completa $v \sim (1 - P_C)\sqrt{P_C}$ extiende su validez hasta $P_C \sim 0,2$, tal como se muestra en líneas de puntos en la figura 3.9.

Por otro lado, al aumentar P_C se observa que v_c sigue creciendo, pero con una pendiente monótonamente decreciente, hasta alcanzar un valor máximo (véase el recuadro de la figura 3.9 (b)) y luego disminuir ligeramente. Este comportamiento no es intuitivo. Se esperaba que a mayor probabilidad de crecimiento, la velocidad de propagación del frente sea mayor. Sin embargo, existe una relación óptima entre crecimiento y difusión para obtener la máxima velocidad de la interfaz. Se podría inferir que al disminuir la difusión, el cultivo se vuelve más compacto y esto influye tanto en el crecimiento de las células I_2 (las cuales necesitan un sitio vecino vacío para pasar al estado M) como en la difusión de células M (las cuales ocupan dos lugares, dificultándose el movimiento), generando que la interfaz avance más lento. Para lograr un mayor entendimiento de cómo influyen los ingredientes del modelo, en la sección 3.2.2.3 se vuelve a retomar la discusión comparando estos resultados con los obtenidos en el estudio del modelo simplificado.

(b) *Estudio y caracterización del ancho de la interfaz*

En la búsqueda de determinar a que clase de universalidad pertenece el modelo propuesto, se realiza un estudio del comportamiento del ancho de la interfaz. En la figura 3.10 se muestran imágenes de las interfaces de los cultivos generadas como resultado de la simulación del modelo, para diferentes valores de probabilidades de crecimiento P_C . Se puede observar claramente que, a medida que disminuye P_C , la interfaz se vuelve más rugosa. En color azul se representa la matriz, en rojo las células I_1 , en celeste las células I_2 , y en rosa las células M .

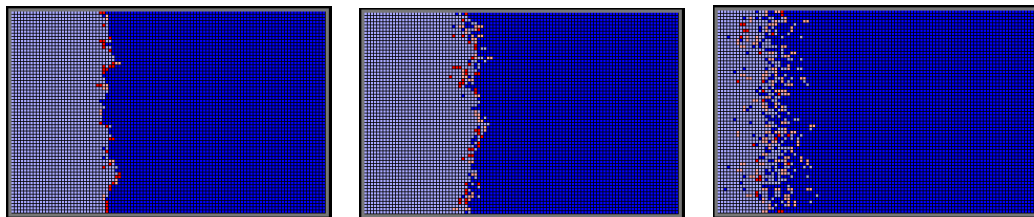


Figura 3.10: Imágenes de las interfaces de los cultivos generadas como resultado de la simulación del modelo, para un dado tiempo y diferentes valores de probabilidades de crecimiento, de izquierda a derecha, $P_C = 0,99$, $P_C = 0,50$, y $P_C = 0,10$. En color azul se representa la matriz, en rojo las células I_1 , en celeste las células I_2 , y en rosa las células M .

Las figuras 3.11 (a), (b), y (c) muestran gráficos doble logarítmicos del ancho de la interfaz W en función del tiempo, el cual fue calculado utilizando la ecuación 2.3. En este caso, la posición de la interfaz para dicho cálculo se obtuvo utilizando las dos definiciones, SVI y MVI, desarrolladas anteriormente. Los resultados de ambas definiciones concuerdan. Para caracterizar el ancho de la interfaz se analizaron redes de diferentes tamaños, especificados en los gráficos, y probabilidades de crecimiento $P_C = 0,99$; $0,50$ y $0,10$, respectivamente. Se seleccionaron tres probabilidades de crecimiento representativas en el rango de máximas velocidades de crecimiento, las cuales se encuentran en el intervalo amplificado en el recuadro de la figura 3.9 (b). Además se estudiaron las interfaces en el extremo de bajas probabilidades ($P_C = 0,01$). Dicho estudio se discutirá más adelante.

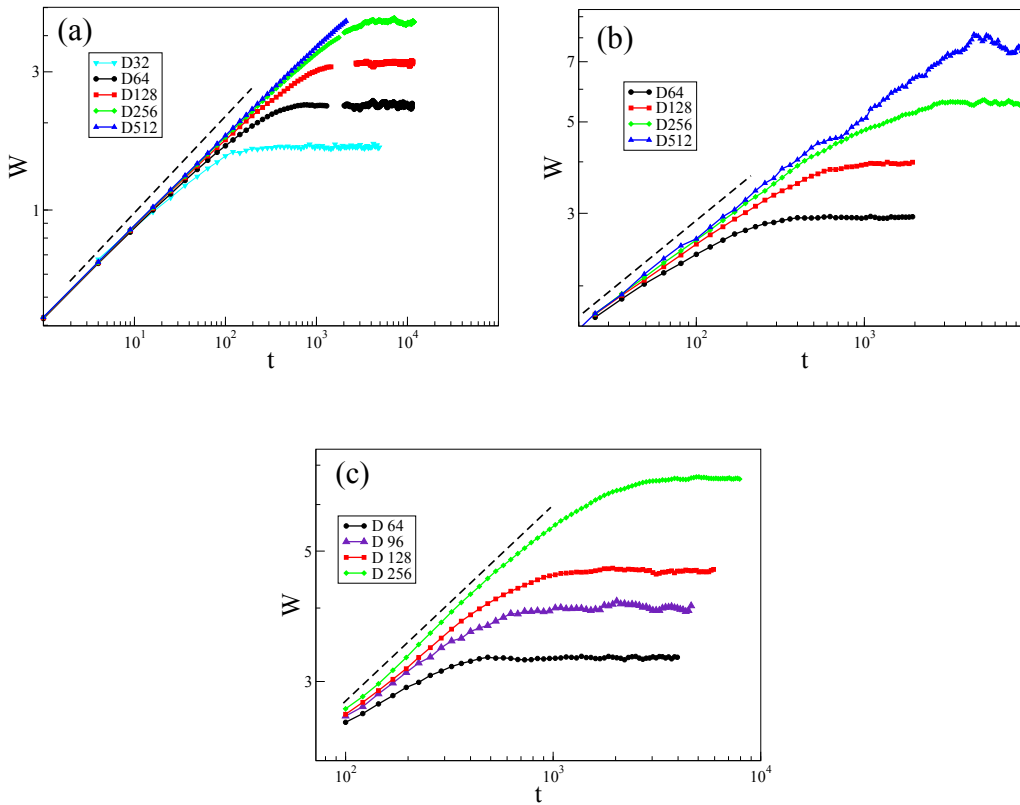


Figura 3.11: Gráficos doble logarítmicos del ancho de la interfaz W en función del tiempo, obtenido para redes de diferentes tamaños, como se indica, y para diferentes probabilidades de crecimiento: (a) $P_C = 0,99$, (b) $P_C = 0,50$, y (c) $P_C = 0,10$. Las líneas punteadas tienen una pendiente $\beta = 1/3$ y han sido corridas para permitir una mejor comparación. Más detalles en el texto.

Vale la pena mencionar que la figura 3.11 (a) combina los resultados obtenidos durante el régimen de tiempo temprano ($t < 2 \times 10^3$) y el régimen estacionario ($t > 2 \times 10^3$), los cuales fueron obtenidos por medio de simulaciones diferentes. En el caso del régimen estacionario, la simulación comienza con una configuración inicial en la cual el cultivo ya creció y el ancho de la interfaz alcanzó el valor de saturación. Por supuesto que dicha configuración es la configuración final obtenida para algunas simulaciones iniciadas con la configuración inicial para los regímenes de tiempos cortos. (Sobre una configuración inicial dada se realizan 1000 simulaciones. Se utilizaron 5 configuraciones iniciales distintas.) Esta forma de ejecutar por partes se realiza con el fin de ahorrar tiempo de CPU y lograr mejores estadísticas.

En todos los casos mostrados en la figura 3.11 se observa un aumento inicial de W según la ecuación 2.4, que es seguido por un comportamiento de transición a un valor de saturación, como se espera de acuerdo con la discusión de la ecuación 2.9 en la sección 2.2.2. A continuación, mediante el ajuste del comportamiento del ancho de la interfaz para tiempos tempranos se obtiene $\beta = 0,32(3)$ para todos los valores estudiados de P_C (ver las líneas de trazos en las figuras 3.11 (a-b-c)). Para los mismos casos pero en tiempos tardíos, se estudió el valor de W_S para los distintos tamaños del sistema. Utilizando la ecuación 2.9, se ajustaron los resultados mostrados en la figura 3.12 obteniendo un exponente de rugosidad $\alpha = 0,48(3)$, $\alpha = 0,46(4)$ y $\alpha = 0,51(4)$, para los casos $P_C = 0,99$, $P_C = 0,50$, y $P_C = 0,10$, respectivamente.

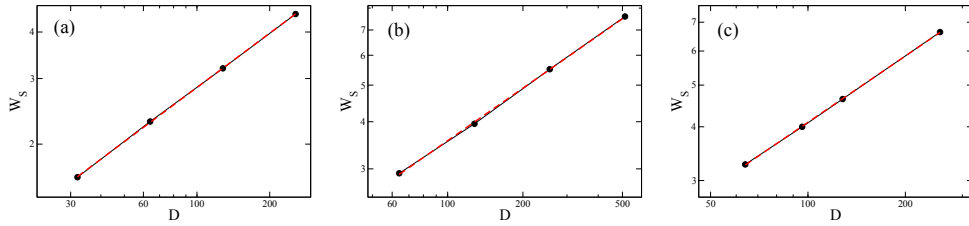


Figura 3.12: Gráficos doble logarítmicos del ancho de saturación de la interfaz W_S en función del tamaño del sistema D , para diferentes probabilidades de crecimiento: (a) $P_C = 0,99$, (b) $P_C = 0,50$, y (c) $P_C = 0,10$. La línea punteada representa el ajuste según la ecuación 2.9, y tiene una pendiente (a) $\alpha = 0,48(3)$, (b) $\alpha = 0,46(4)$ y (c) $\alpha = 0,51(4)$ en cada caso. Más detalles en el texto.

También se estudió el factor de estructura $S(q)$ para el régimen estacionario de la interfaz, a través de la ecuación 2.14. A manera de ejemplo, se muestra en la figura 3.13 el caso $P_C = 0,99$. En el gráfico (a) de dicha figura,

se observa que $S(q)$ es independiente de D , de manera que $\alpha = \alpha_S$ según la ecuación 2.18. Se recuerda que α es el *exponente de rugosidad* y α_S es el *exponente de rugosidad espectral*. Asimismo, utilizando dicha ecuación y desde el mejor ajuste de los datos, se obtuvo $-(2\alpha_S + 1) = -1,97(5)$, es decir, $\alpha_S = \alpha = 0,49(3)$. Como se describe en [11], si se obtiene que $\alpha = \alpha_S$, entonces el factor de estructura exhibe un comportamiento no anómalo (véanse las ecuaciones 2.15 y 2.16). Además, el comportamiento de escala de $S(q)$ está muy bien verificado por el colapso de los datos, siguiendo la ecuación 2.18, como se muestra en la figura 3.13 (b).

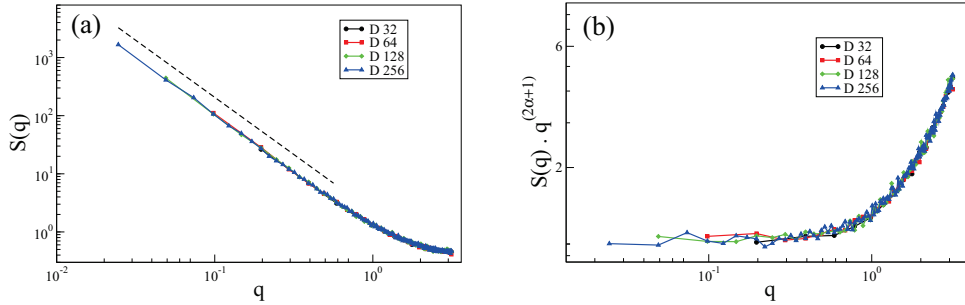


Figura 3.13: (a) Gráfico doble logarítmico del factor de estructura $S(q)$ en función de q , obtenido durante el régimen de saturación de la interfaz, para $P_C = 0,99$ y diferentes tamaños del sistema D , como se indica. Los datos son promediados sobre 1000 muestras diferentes. La línea punteada es el mejor ajuste de los datos y tiene una pendiente igual a $-(2\alpha + 1) = -1,97(5)$. (b) Gráfico doble logarítmico del colapso de los datos mostrados en (a), de acuerdo a las ecuaciones (2.15) y (2.16), y utilizando $\alpha = 1/2$. Más detalles en el texto.

Después de determinar tanto β como α , se prueba el escalado dinámico dado por la ecuación 2.7, donde se debe obtener el colapso de las curvas correspondientes a diferentes tamaños del sistema sólo graficando W/D^α en función de t/D^z en escala doble logarítmica. Estos colapsos de datos se muestran en las figuras 3.14 (a), (b) y (c) para $P_C = 0,99, 0,50$ y $0,10$, respectivamente. Vale la pena mencionar que los mejores colapsos se obtuvieron suponiendo los exponentes correspondiente a la clase de universalidad KPZ, es decir $\alpha = 1/2$, $\beta = 1/3$, $z = 3/2$, como se sugiere en la previa evaluación de los exponentes de las figuras 3.11 y 3.12. Por lo tanto, se pueden descartar con seguridad otras clases de universalidades tales como Edwards-Wilkinson ($\alpha = 1/2$, $\beta = 1/4$, $z = 2$) [50, 71], y el modelo MBE ($\alpha = 3/2$, $\beta = 3/8$, $z = 4$) [4, 51]. Es muy importante recalcar que los resultados obtenidos están

de acuerdo con los exponentes determinados para cultivos *in vitro*, cuyos valores obtenidos son $\alpha = 0,5(5)$ y $\beta = 0,33(2)$ [2, 3, 25]. Por otro lado, se ha observado una interfaz rugosa de un cultivo inicialmente homogéneo para el movimiento colectivo tanto de una monocapa epitelial [72] como de células tumorales del cerebro [73], pero no se ha informado de intentos por determinar los exponentes de rugosidad.

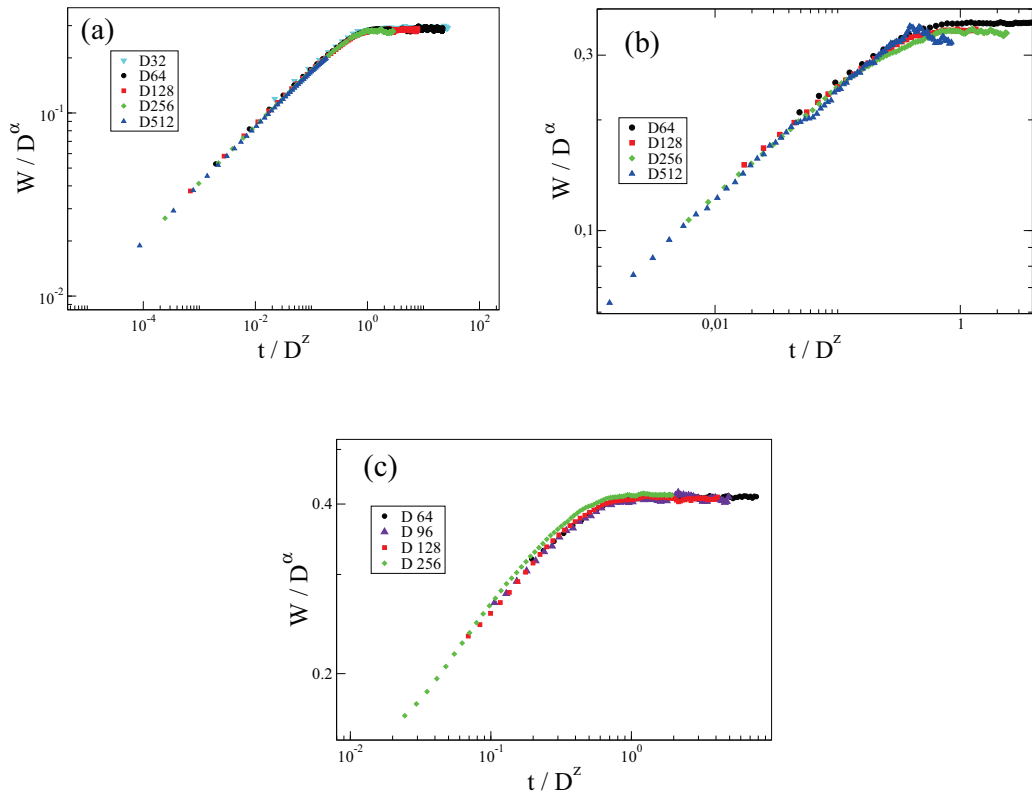


Figura 3.14: Gráficos doble logarítmicos del ajuste del ancho de la interfaz, $\frac{W}{D^\alpha}$ versus $\frac{t}{D^z}$, siguiendo la ecuación 2.7, y utilizando los datos mostrados en la figura 3.11. En todos los casos, se consigue el colapso de los datos mediante el uso de los exponentes de la clase de universalidad KPZ, es decir, $\alpha = 1/2$, y $z = 3/2$. Más detalles en el texto.

En forma complementaria, resulta interesante estudiar cual es el comportamiento al seguir disminuyendo la probabilidad de crecimiento y aumentando la difusión, aunque este comportamiento no sea el más observado en los cultivos celulares. Al contrario de los resultados obtenidos en el modelo con probabilidades de crecimiento mayores ($P_C \geq 0,1$), se encuentra que el ancho

de la interfaz (W) en función del tiempo correspondiente a $P_C = 0,01$ no presenta a simple vista un escalamiento KPZ (véase las figuras 3.15). Esto sugiere un análisis particular de la situación. Para $P_C = 0,01$, cuando la difusión celular es lo suficientemente grande, se observan tanto la formación de sobresalientes (overhangs) como de clusters de células desprendidos del cultivo principal, que luego pueden ser incorporados debido al proceso de crecimiento (véase por ejemplo, las instantáneas de la figura 3.7). Cuando los overhangs de la interfaz no son relevantes, los resultados utilizando las definiciones SVI y MVI están en acuerdo. Sin embargo, cuando los overhangs son más importantes se necesitan muestras más grandes para entrar en régimen de escala. Bajo estas circunstancias, la definición SVI no proporciona una descripción realista del sistema, de modo que en este caso se analizaron los resultados obtenidos mediante la medición de MVI.

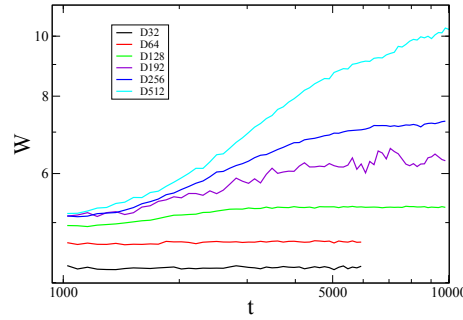


Figura 3.15: Gráfico doble logarítmico del ancho de la interfaz W versus el tiempo, obtenido para redes de diferentes tamaños y una probabilidad de crecimiento $P_C = 0,01$.

En la figura 3.15 ya no se observa un tiempo de crossover t_x para todos los tamaños de matrices, sólo comienza a observarse a partir de tamaños $D > 128$. Esto sugiere que, si bien para tamaños grandes podría satisfacerse la relación de Family-Vicsek, en sistemas pequeños la presencia de overhangs podría contribuir a la existencia de un *ancho intrínseco* que comienza a tener mayor relevancia.

Con el fin de demostrar la existencia de dicho ancho intrínseco, analizamos el ancho de la interfaz saturada para $P_C = 0,99$, $P_C = 0,50$, $P_C = 0,10$, y $P_C = 0,01$. Utilizando la relación 2.22, se tiene que

$$W^2(D) = W_{intrinseco}^2 + c * D^{2\alpha}. \quad (3.4)$$

donde c es una constante arbitraria.

Ajustando la relación 3.4 a las curvas presentadas, se obtienen los valores del ancho intrínseco $W_{intrinseco}$ y los valores del exponente de rugosidad α , para las distintas probabilidades de crecimiento estudiadas P_C . En cada caso y para el menor tamaño del sistema estudiado en todos los casos, es decir $D = 64$, se compara el ancho intrínseco con el ancho saturado de las interfaces, y se comprueba que sólo cuando $P_C = 0,01$ el ancho intrínseco no puede ser despreciable (ver cuadro 3.1). En la figura 3.16 para el caso $P_C = 0,01$, se grafica el cuadrado del ancho de la interfaz ($W^2(D)$) en función de $D^{2\alpha}$, para distintos valores de α . La recta esperada, según la relación 3.4, se obtiene para $\alpha = 0,82$, en el cual el ancho intrínseco tiene un valor $W_{intrinseco} = 4,1(1)$. Por lo tanto, al existir un ancho intrínseco que no puede ser despreciable frente al tamaño de los muestras utilizadas, el valor del exponente de rugosidad $\alpha = 0,82$ no es confiable. Se deben estudiar redes mayores para obtener el comportamiento asintótico esperado del sistema.

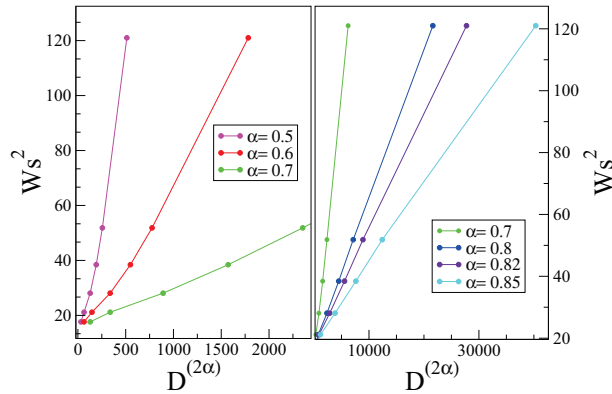


Figura 3.16: Caso $P_C = 0,01$: Gráficos en escala lineal del comportamiento del ancho de saturación la interfaz W_S en función del tamaño del sistema D , para distintos valores de α . Más detalles en el texto.

| P_C | $W_S (D = 64)$ | $W_{intrinseco}$ |
|-------|----------------|------------------|
| 0,99 | 2,3(1) | 0,5(1) |
| 0,50 | 2,92(4) | 1,0(1) |
| 0,10 | 3,28(4) | 0,9(1) |
| 0,01 | 4,64(3) | 4,1(1) |

Cuadro 3.1: Resumen de los valores del ancho de saturación W_S (para $D = 64$) y del ancho intrínseco $W_{intrinseco}$, para las distintas probabilidades de crecimiento estudiadas P_C .

(2) Estudio de la distribución de agregados de células

Un *cluster* o *agregado* hace referencia a una agrupación de partículas. Como se explica en la definición de la interfaz MVI y SVI (inciso (1) de esta misma sección), los agregados están compuestos por células unidas a través de primeros vecinos. Se define la masa de un agregado como el número de células que lo componen. En la figura 3.17 se muestran imágenes de un cultivo obtenido para una simulación a diferentes tiempos. Se puede observar que a medida que pasa el tiempo los agregados comienzan a unirse.

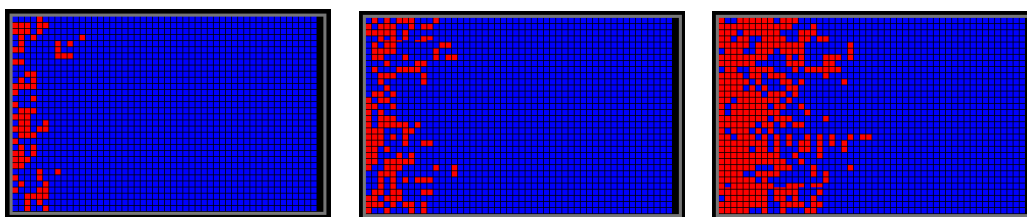


Figura 3.17: Imágenes de la formación de agregados (clusters) en diferentes tiempos, para una probabilidad de crecimiento $P_C = 0,10$ y tamaño del sistema $D = 32$.

Para estudiar el comportamiento de los agregados durante el crecimiento del cultivo simulado, se analizó tanto el número de agregados de células como su distribución de masa. Dichos análisis se realizaron para probabilidades de crecimiento $P_C = 0,99$, $P_C = 0,50$, $P_C = 0,10$, $P_C = 0,01$ y $P_C = 0,001$.

Exceptuando el caso de $P_C = 0,99$, el cual se trata por separado, para el resto de las probabilidades de crecimiento estudiadas se observa que el número de agregados presenta el mismo comportamiento en el tiempo. Es decir, el número de agregados aumenta, alcanza un máximo, y luego disminuye hasta llegar a un valor en el cual se vuelve constante, llamado valor de saturación. A modo de ejemplo, se muestran los resultados obtenidos para $P_C = 0,10$ (figura 3.18 (a)) para diferentes tamaños de sistema promediando sobre 1000 realizaciones. Además, en el caso $D = 256$, se muestra una sola realización de ejemplo.

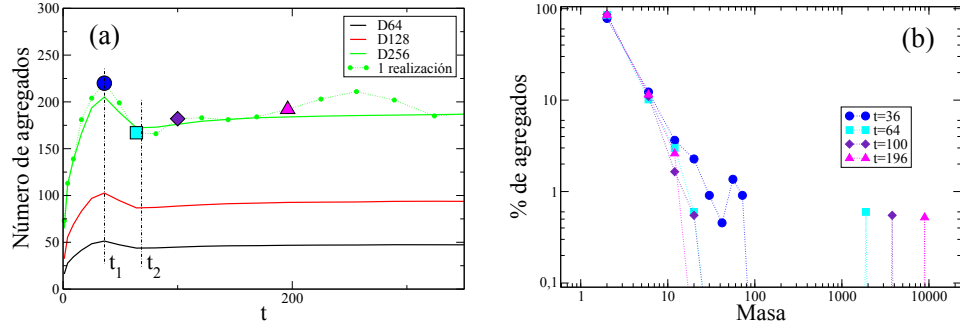


Figura 3.18: Estudio de la distribución de agregados de células para $P_C = 0,10$. (a) Número de agregados variando en el tiempo, para diferentes tamaños de matriz D , promediado sobre 1000 realizaciones. También se muestra una sola realización para $D = 256$. Los símbolos de colores señalan los tiempos que se tomaron para realizar el gráfico (b). (b) Histograma de la masa de los agregados del sistema, para distintos tiempos. Se analizaron los datos de la realización presentada en (a), para el tamaño de sistema $D = 256$.

Para cada probabilidad P_C , el número máximo de agregados se obtiene a un tiempo característico (t_1). Este tiempo está relacionado al tiempo en el cual en el sistema co-existen el mayor número de agregados de diferentes masas, donde a medida que aumenta la masa de los agregados disminuye el porcentaje de agregados con dicha masa (como se muestra en la figura 3.18 (b) para una sola realización). Para $t > t_1$, los agregados comienzan a unirse hasta que finalmente, para un tiempo t_2 , el sistema presenta un sólo agregado grande (llamado *cluster de percolación*, según la definición de la interfaz) con varios pequeños cercanos a la interfaz. En ese momento, el sistema alcanza el estado estacionario del número de agregados. A medida que pasa el tiempo, el agregado mayor aumenta su masa, pero el número y la masa de los agregados de menores tamaños se mantienen constantes, en promedio. El valor máximo del número de agregados y el valor estacionario del número de agregados aumentan con el tamaño del sistema, como es de esperarse. Sin embargo los valores de t_1 y t_2 son independientes de dicho tamaño. Si se analiza este comportamiento para distintas probabilidades, se encuentra que a medida que disminuye la probabilidad de crecimiento aumentan tanto el valor máximo del número de agregados como el tiempo en el que se obtiene.

Por el contrario, para $P_C = 0,99$, en la figura 3.19 (a) se muestran los datos de una sola realización, para cada tamaño de sistema estudiado. En dicha figura se observa que el número de agregados se mantiene muy cercano

a uno. Esto es debido a que existen sólo algunas células desprendidas del agregado principal, pero son prácticamente despreciables. Por supuesto, es lo que se espera, ya que la probabilidad de difusión es prácticamente nula. La figura 3.19 (b) muestra un histograma de la masa de los agregados para $D = 256$ de la realización analizada en el gráfico (a) de la misma figura, en diferentes tiempos. Por ejemplo, para el tiempo $t = 225$ de esa realización en particular, se puede ver que el 66 % de los agregados tienen una masa 2, y el 33 % una masa 15000. Mirando el gráfico (a) se ve que para ese tiempo dicha realización presenta 3 agregados. Se concluye entonces, que hay dos agregados de masa 2 y el agregado mayor que sigue creciendo en el tiempo.

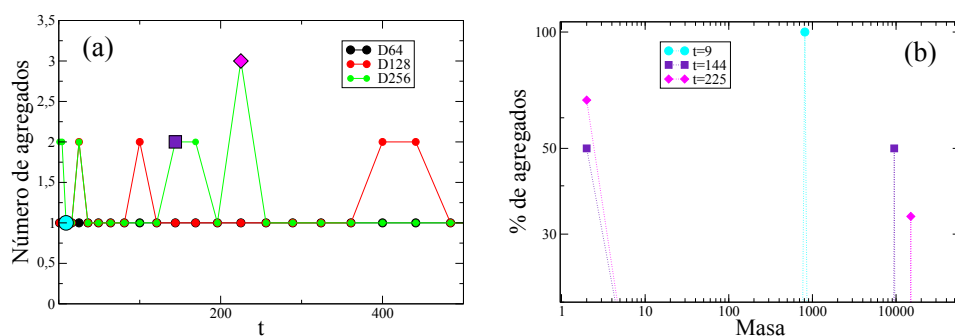


Figura 3.19: Estudio de la distribución de agregados de células para $P_C = 0,99$. (a) Número de agregados variando en el tiempo, para diferentes tamaños de matriz D , para una sola realización. Los símbolos de colores señalan los tiempos que se tomaron para realizar el gráfico (b). (b) Se muestra el porcentaje de agregados en el sistema que tienen determinada masa en un determinado tiempo. Se graficó la realización que se muestra en (a) para el tamaño de sistema $D = 256$, en diferentes tiempos.

En general, para $P_C < 0,99$ y luego de cierto tiempo, el sistema presenta un agragado mayor y pequeños agregados. A medida que transcurre el tiempo, estos pequeños agregados se unen al agregado mayor, debido tanto a la difusión de los pequeños agregados como al avance de la interfaz del agregado mayor generado por el crecimiento de nuevas células. Pero a su vez se forman nuevos agregados, debido a que células del agregado mayor difunden. Por lo tanto, el número promedio de agregados pequeños se mantiene constante en el tiempo, alcanzandose el estado estacionario. La presencia de agregados, es decir células separadas del frente de la colonia, son observadas en diversos experimentos *in vitro* [74].

(3) Estudio de la distribución de células en distintos estados

(a) Estudio del número de células en cada estado

Para realizar un estudio completo del estado de las células que componen el cultivo simulado, se comienza analizando el número total de células en cada estado en función del tiempo. En la figura 3.20, donde $P_C = 0,1$ y $D = 64$, se observa que mientras el número de células en estado I_2 crece, el número de células en estado I_1 y M , luego de un tiempo, se mantiene constante. Este comportamiento se repite para las distintas P_C y tamaños de muestras D . Tanto el número de células en estado I_1 como en estado M alcanzan un valor constante al tiempo en el cual se logra el estado estacionario, donde el sistema está compuesto por un agregado mayor y varios pequeños (inciso (2) de esta misma sección). Por supuesto que el agregado mayor, el cual aumenta su masa en el tiempo, está compuesto principalmente por células en estado I_2 , como se observa en las imágenes de las interfaces creciendo (ver figura 3.17).

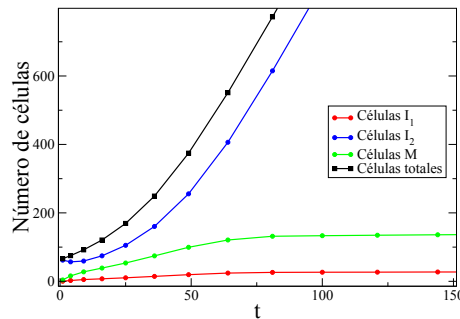


Figura 3.20: Número total de células en cada estado en función del tiempo, para la probabilidad de crecimiento $P_C = 0,1$ y tamaño del sistema $D = 64$.

En la figura 3.21 se muestra el número de células I_2 para la probabilidad de crecimiento $P_C = 0,99$, $P_C = 0,50$ y $P_C = 0,10$. Se observa que para un tiempo dado, el número de células es mayor para $P_C = 0,50$. Este comportamiento concuerda con los resultados observados en la figura 3.9 (b), donde la velocidad máxima es cercana a ese valor. Es decir, para $P_C = 0,50$ el cultivo presenta mayor número de células y su interfaz avanza a mayor velocidad.

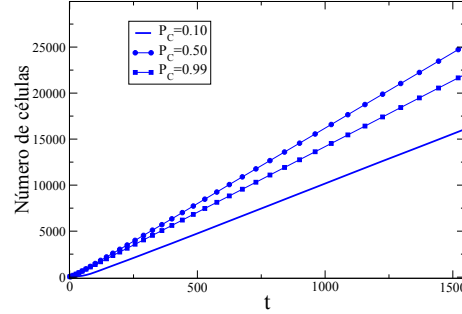


Figura 3.21: Número de células I_2 en función del tiempo para probabilidades de crecimiento $P_C = 0,99$, $P_C = 0,50$ y $P_C = 0,10$, y tamaño del sistema $D = 64$.

En la figura 3.22 (a) se muestra el número de células I_1 y M para las probabilidades de crecimiento $P_C = 0,99$, $P_C = 0,50$ y $P_C = 0,10$. Para el caso de las células en estado M , se observa que a menor probabilidad de crecimiento P_C , y por lo tanto mayor probabilidad de difusión, mayor número de células. Para el caso de las células I_1 , el mayor número se observa para $P_C = 0,50$, aunque la diferencia para las distintas probabilidades es menor que en M .

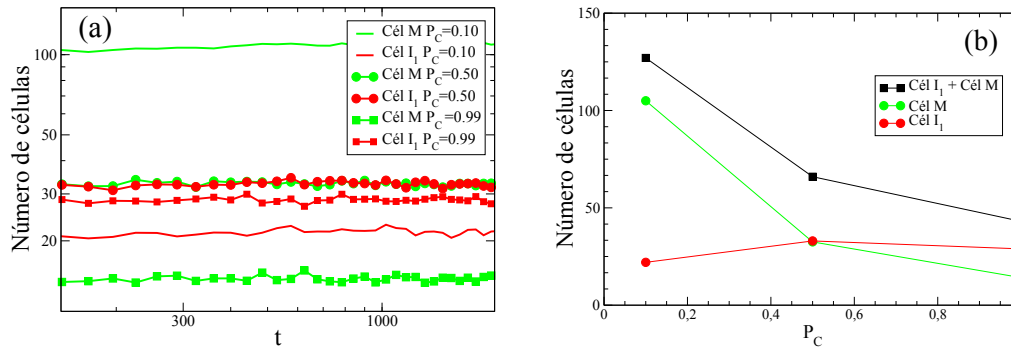


Figura 3.22: (a) Número de células I_1 y M en función del tiempo para probabilidades de crecimiento $P_C = 0,99$, $P_C = 0,50$ y $P_C = 0,10$, y tamaño del sistema $D = 64$. (b) Número promedio de células I_1 y M , y suma del número promedio de células I_1 y M en función de la probabilidad de crecimiento P_C .

En la figura 3.22 (b) se observa que el número total de células en estado I_1 y M es menor a medida que la probabilidad de crecimiento P_C aumenta.

ta, y la cantidad de sitios vecinos vacíos disminuye. A mayor número de sitios vecinos vacíos, mayor número de células en estado I_1 y M . Es decir, el cultivo simulado que se encuentra menos compacto, presenta más células proliferando.

Para realizar un análisis del número de células, se deja de lado las células en estado I_2 , las cuales en general presentan el mismo comportamiento para las distintas probabilidades de crecimiento P_C . A partir de la figura 3.22 (a), se puede concluir:

$P_C = 0,99$: las células en estado M pasan al estado I_1 con probabilidad 0,99, y las células en estado I_1 pasan al estado I_2 con probabilidad 1, siendo las probabilidades prácticamente iguales. Sin embargo, las células en estado I_1 son el doble de las células en estado M , y esto se debe a que una célula en estado M se transforma en dos células en estado I_1 .

$P_C = 0,50$: las células en estado M pasan al estado I_1 con probabilidad 0,50, y las células en estado I_1 pasan al estado I_2 con probabilidad 1. Sin embargo, el número de células de los dos estados es prácticamente igual. En este caso, en promedio, una célula en estado M debe ser sorteada dos veces para pasar al estado I_1 , pero se transforma en dos células en estado I_1 . Las células en estado I_1 deben ser sorteadas una sola vez para salir de dicho estado. Es por esto, que en promedio, el número de células de los dos estados es igual.

$P_C = 0,10$: las células en estado M pasan al estado I_1 con probabilidad 0,10, y las células en estado I_1 pasan al estado I_2 con probabilidad 1. En este caso, en promedio, una célula en estado M debe ser sorteada diez veces para pasar al estado I_1 , transformándose en dos células en estado I_1 . Por lo tanto, es de esperarse que el número de células en estado M sean, en promedio, 5 veces el número de células en estado I_1 .

(b) *Estudio del estado de las células que se encuentran en la interfaz*

Para completar el estudio de la interfaz del cultivo simulado, es interesante conocer el estado de las células que se encuentran en la interfaz. La geometría empleada en el modelo de crecimiento (ver figura 3.6) es adecuada para la evaluación de los perfiles de densidad de sitios ocupados por células en distintos estados ($\rho(j)$) durante el proceso de crecimiento. Considerando un sitio (i, j) de la red (se recuerda que i define la posición vertical, con $0 \leq i \leq D - 1$ y j la posición horizontal, con $0 \leq j \leq L - 1$) se define una variable de ocupación $\eta(i, j)$, con $\eta(i, j) = 0$ si el sitio está vacío y $\eta(i, j) = 1$ si está ocupado por una célula en cierto estado. Por lo tanto, se tiene que

$$\rho(j) = \frac{1}{D} \sum_{i=0}^{D-1} \eta(i, j). \quad (3.5)$$

Para el estudio de dichos perfiles en el tiempo, se representa un ejemplo en la figura 3.23 (a), la cual muestra los perfiles de densidad de sitios ocupados por células en estado I_1 , I_2 , y M , en tres tiempos diferentes, para la probabilidad de crecimiento $P_C = 0,10$.

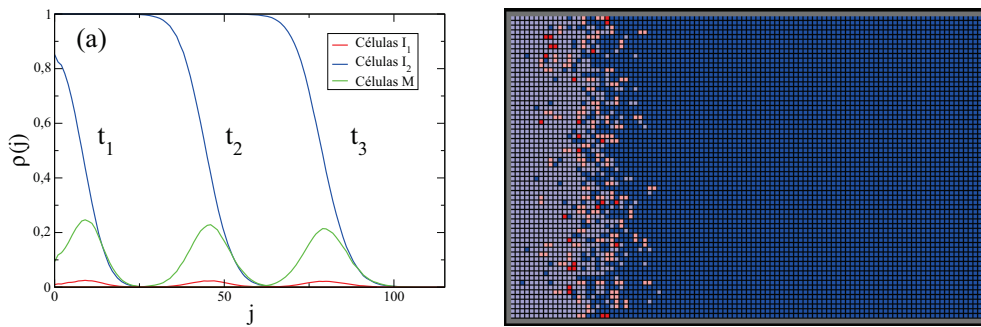


Figura 3.23: (a) Perfiles de densidad de sitios ocupados por células en estado I_1 , I_2 , y M , para probabilidad de crecimiento $P_C = 0,10$, promediando sobre 1000 realizaciones. Se muestran perfiles en tres tiempos diferentes, a medida que pasa el tiempo las curvas avanzan hacia la derecha. (b) Imagen de la interfaz de un cultivo generado como resultado de la simulación del modelo, para $P_C = 0,10$. En color azul se representa la matriz, en rojo las células I_1 , en celeste las células I_2 , y en rosa las células M .

Al analizar las curvas, se observa que el cultivo presenta un crecimiento compacto con células en estado I_2 , es decir $\rho = 1$ hasta antes de alcanzar la posición media de la interfaz. La estructura compacta observada en la mayor parte del cultivo está de acuerdo con la configuración instantánea cualitativa que se muestra en la figura 3.23 (b). Además, dentro de la región interfacial, el perfil disminuye. Por otro lado, los perfiles de densidad de sitios ocupados por células en estado I_1 y M presentan una forma gaussiana, siempre cerca de la interfaz. Este escenario es consistente con la observación experimental: durante la actividad de máxima proliferación, el crecimiento del tumor avascular [4, 5, 6, 7] se produce en la interfaz. En el modelo, dicha actividad está asociada a los estado I_1 y M del ciclo celular.

Debido a las reglas del modelo, las células recién divididas comienzan a transitar el ciclo en estado I_1 , y una vez sorteadas, simplemente pasan al estado I_2 . Las células en este estado I_2 , necesitan un sitio vecino vacío

para poder crecer y pasar al estado M . Al estar rodeadas, las células quedan "atrapadas" en ese estado I_2 y por lo tanto, el número de dichas células aumenta en el tiempo. La célula I_2 que si tenga un sitio vecino libre, puede pasar al estado M , estado del cual la célula saldrá sin necesidad de un sitio vecino libre. Finalmente, el sistema llega a un estado estacionario, donde el número de células en estado I_2 crece, y en la zona de la interfaz, donde las células tienen sitios vecinos vacíos, las células pasan por los estados I_1 y M , manteniéndose, en promedio, un número de células constante.

Por todo lo expuesto hasta aquí, el comportamiento de los perfiles de densidad de las células cambia dependiendo de la probabilidad de crecimiento P_C . En la figura 3.24 se presenta el comportamiento de los perfiles para distintas P_C en un mismo tiempo.

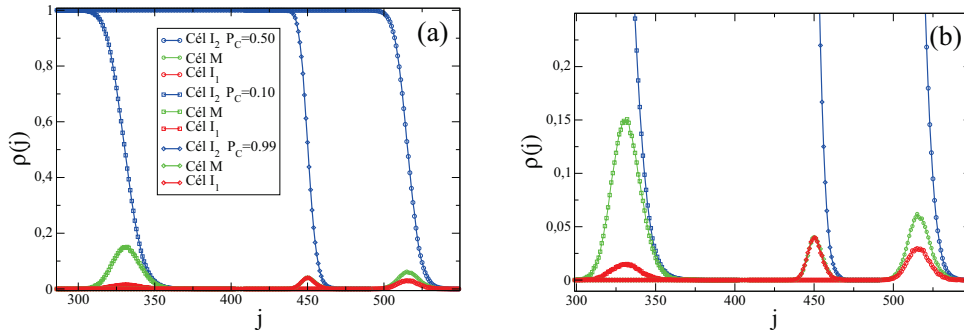


Figura 3.24: (a) Perfiles de densidad de sitios ocupados por células en distintos estados, para diferentes valores de P_C en un mismo tiempo. (b) Zoom sobre la zona de la interfaz de la imagen (a).

A partir de dicha figura, se pueden realizar varias observaciones:

- La interfaz avanza más rápido para $P_C = 0,50$, en concordancia a lo expuesto en la sección de análisis de la velocidad (figura 3.9 (b)).

- Los perfiles de densidad de sitios ocupados por las células en estado I_1 y M son prácticamente iguales para $P_C = 0,99$ (ver 3.24 (b)). Recordemos que estamos estudiando la densidad de sitios de células. Las células M ocupan dos sitios en la red. Por lo tanto, la densidad de sitios ocupados por los dos tipos de células coincide para $P_C = 0,99$, donde el número de células en estado I_1 es el doble que el número de células en estado M . Para el caso $P_C = 0,50$, donde el número de células en estado M es igual al número de células I_1 , se obtiene que la densidad de sitios ocupados por células en estado M es el doble de la densidad de sitios ocupados por células en estado I_1 . Por último, para el caso $P_C = 0,10$, el perfil gaussiano para M tiene una altura aproximadamente de

0,15 y el perfil gaussiano para I_1 tiene una altura aproximadamente de 0,015. Es decir, la altura del caso M es 10 veces la altura del caso I_1 . Teniendo en cuenta que las células M ocupan dos sitios, este resultado concuerda con el análisis realizado para el número total de células en cada estado, donde para este caso el número de células M es 5 veces el número de células I_1 .

Con respecto a los perfiles de densidad de sitios ocupados por las células en estado I_2 se puede observar que a medida que disminuye la probabilidad de crecimiento, el perfil es más suave (ver figura 3.25). Esto concuerda con el hecho de que las células, al tener más difusión, se encuentran más dispersadas sobre la interfaz.

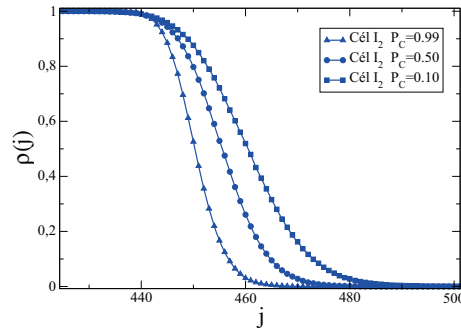


Figura 3.25: Densidades de las células en estado I_2 obtenidas para diferentes probabilidades de crecimiento P_C , para un tamaño de sistema $D = 64$. Las curvas fueron desplazadas para una mejor comparación.

Por otro lado, la figura 3.26 (a) muestra los perfiles de densidad de sitios ocupados por todas las células para muestras de diferentes tamaños, para $P_C = 0,10$ y $t = 2025$. Los perfiles fueron corridos en x , llevando la posición $\langle h \rangle$ de cada perfil a 0 y promediando las distintas realizaciones, como se muestra en la figura 3.26 (b). Aquí, se observa que los perfiles dependen de D , de acuerdo con el hecho de que el ancho de la interfaz W_S se incrementa en forma proporcional a D^α (ver ecuación 2.9).

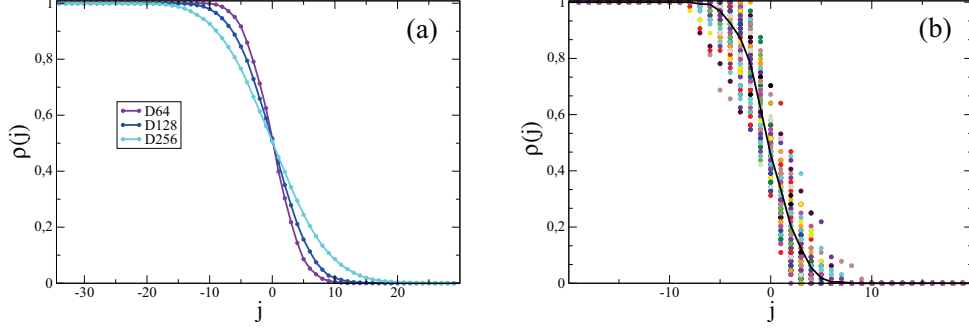


Figura 3.26: (a) Perfiles de densidad de sitios ocupados por todas las células, para tamaño de muestra $D = 64$, $D = 128$ y $D = 256$, y para la probabilidad de crecimiento $P_C = 0,10$, en $t = 2025$, corridas a cero para una mejor comparación. (b) Perfil de densidad de cada realización (100) llevando a 0 su posición media $\langle h \rangle$, para $P_C = 0,99$. La curva presentada es el promedio de las realizaciones.

Cada una de las curvas promedio puede ser ajustada con la función error. Para ello, primero se transforma el eje y de la forma $y = 2y - 1$ y de este modo se obtiene la curva definida entre -1 y 1 . Luego se ajusta la función error (ver figura 3.27 (a)) de la forma

$$y = A_0 \operatorname{erf}\left(\frac{x - A_1}{A_2}\right), \quad (3.6)$$

donde A_0 , A_1 y A_2 son los parámetros que se obtienen del ajuste. A_0 es el valor asintótico para $x \rightarrow -\infty$, es decir $A_0 = 1$, A_1 es el valor de x para el cual $y = 0$, A_2 es el valor del ancho de la curva, lo que llamamos W_{err} . En el recuadro de la figura 3.27 (a) se muestra el ancho de la curva W_{err} en función del tamaño de la muestra D . Se obtiene un comportamiento de ley de potencia con exponente igual a $0,47(2)$, el cual se aproxima al valor obtenido del exponente de rugosidad $\alpha = 0,5$. Una vez obtenido W_{err} de cada curva transformada, volvemos a las curvas originales. Estas se pueden colapsar normalizando correctamente el eje horizontal, tomando $x_N = x - x(\langle h \rangle)/W_{err}$, donde $\langle h \rangle$ es la posición media de la interfaz para el tiempo en el que fueron calculadas dichas curvas. El colapso se muestra en la figura 3.27 (b).

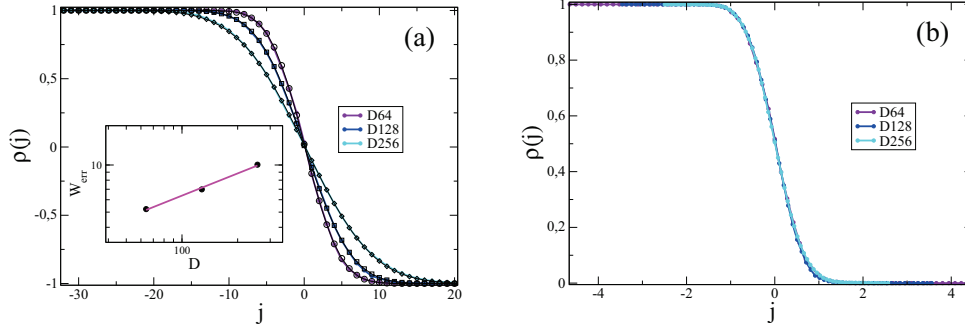


Figura 3.27: (a) Ajuste de la función error sobre las curvas presentadas en la figura 3.26, luego de transformar el eje y . En el recuadro se muestra el ancho de la curva W_{err} en función del tamaño de la muestra D . (b) Colapso de las curvas presentadas en el figura 3.26, luego de transformar el eje x . Ver más detalles en el texto.

(4) Perfil de densidad del cluster de percolación

La figura 3.28 muestra el perfil de densidad del cluster de percolación para $P_C = 0,10$, en un tiempo en el cual el ancho de la interfaz ya alcanzó la saturación y el sistema llegó al estado estacionario (donde el número de células I_1 y M es constante).

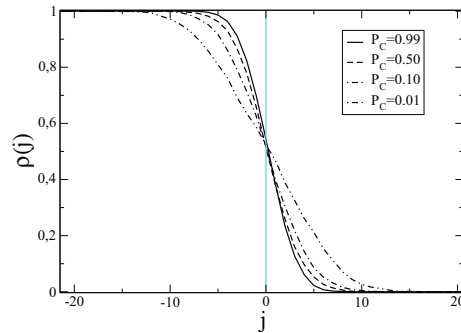


Figura 3.28: Perfil de densidad del cluster de percolación, para diferentes valores de la probabilidad de crecimiento P_C . Se ha desplazado a 0 la posición media de la interfaz $\langle h \rangle$, para lograr un mejor análisis de los datos.

Analizando el cruce de la curva del perfil de densidad con la posición media de la interfaz $\langle h \rangle$ se obtiene la densidad crítica de percolación del

cluster, cuyo valor es, en cada caso, $0,54(1)$ ($P_C = 0,99$), $0,51(1)$ ($P_C = 0,50$), $0,52(1)$ ($P_C = 0,10$) y $0,52(1)$ ($P_C = 0,01$). La densidad crítica de percolación para monómeros es $0,59$ y para dímeros es $0,56$. Analizando el modelo se obtiene un valor por debajo del valor de dímeros. Este comportamiento podría explicarse como un efecto de interacción atractiva, ya que las células no son liberadas al azar sobre el sistema, sino que nacen de otra célula generando dicho efecto [75].

3.2.2.3. Variante simplificada del modelo

Como se comentó al inicio de este capítulo, se presenta una variante simplificada del modelo, la cual permite determinar consecuencias particulares de cada parámetro del modelo.

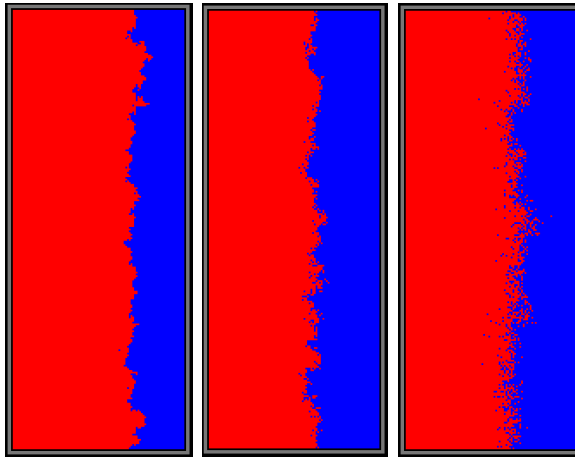


Figura 3.29: Imagen de la interfaz generada por el modelo simplificado para células en solamente un estado: de izquierda a derecha, $P_C = 0,99$, $P_C = 0,50$, y $P_C = 0,10$, para un tamaño de sistema $D = 512$.

Para estudiar el caso del modelo simplificado, donde la célula es considerada solamente en un estado, se utiliza la geometría rectangular con la primer columna ($j = 0$) de la red ocupada por dichas células. Las condiciones periódicas son las mismas que las aplicadas en la simulación del modelo con células en tres estados. Para facilitar las comparaciones con el modelo anteriormente estudiado, se define la relación entre la probabilidad de transición, llamada probabilidad de crecimiento P_C , y la probabilidad de difusión P_D , de la forma: $P_D = 1 - P_C$. De este modo, nuevamente todas las probabilidades quedan definidas a través de P_C .

En la figura 3.29 se muestra la imagen de la interfaz generada por el modelo simplificado para células en solamente un estado, para diferentes valores de probabilidad de crecimiento: $P_C = 0,99$, $P_C = 0,50$, y $P_C = 0,10$. En este caso del modelo simplificado, no se hizo el análisis del ancho de la interfaz en función del tamaño de la muestra, ya que no se estudia la clase de universalidad. El mayor interés es comparar los dos modelos con relación a la velocidad del frente y resultados teóricos, para poder inferir la influencia de los distintos parámetros.

(1) Velocidad de la interfaz

La figura 3.30 (a) muestra la dependencia de la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ con el tiempo. Con este modelo también se estudiaron los resultados numéricos para varios valores de la probabilidad de crecimiento P_C . Como era de esperarse, se obtuvieron líneas rectas, indicando que las interfaces avanzan a velocidades constantes. Dichas velocidades de crecimiento, v_c , se muestran en la figura 3.30 (b).

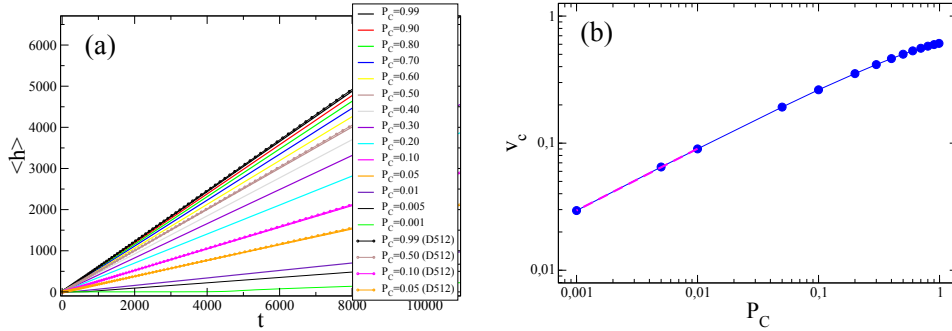


Figura 3.30: (a) Gráfico lineal de la posición media de la interfaz creciendo $\langle h \rangle$ versus el tiempo, obtenido para diferentes valores de la probabilidad de crecimiento P_C ($(0,001 \leq P_C \leq 0,99)$), como está indicado. Las medidas corresponden a un tamaño de sistema $D = 64$ (para algunas probabilidades también se muestran las medidas para $D = 512$, verificando que estas son independientes de D). (b) Gráfico doble logarítmico de la velocidad de crecimiento (v_c) en función de P_C . Estas velocidades son obtenidas de las pendientes de las líneas rectas mostradas en (a). Del mejor ajuste de los datos para $P_C < 0,10$, se obtiene la línea punteada con una pendiente $\gamma = 0,48(2)$, de acuerdo a la ecuación 3.2.

Claramente el comportamiento de las velocidades en función de la probabilidad de crecimiento P_C difiere del modelo de células con tres estados

(ver figura 3.31). En este modelo, donde la célula presenta sólo un estado, la velocidad siempre crece con P_C . Se puede inferir entonces, que las células en estado M podrían estar influyendo en la velocidad de crecimiento de la interfaz, y de forma más importante a medida que aumenta la probabilidad de crecimiento P_C y disminuye la probabilidad de difusión. Debido a que las células M son dobles, al difundir muy poco comienzan a bloquear a la interfaz del cultivo, generando que ésta avance con menor velocidad. Cuanto más denso se encuentra el cultivo (a mayor P_C), es más difícil que las células M puedan difundir y, a su vez, que las células en estado I_2 las puedan evadir. Por lo tanto, el efecto de bloquear a la interfaz se ve aumentado.

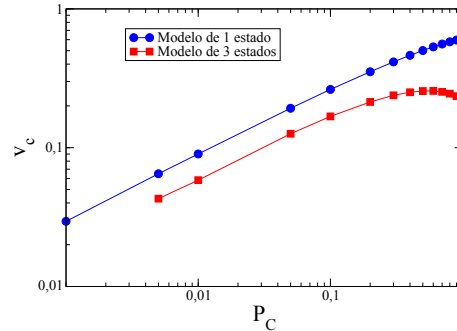


Figura 3.31: Gráfico doble logarítmico de la velocidad de crecimiento (v_c) en función de la probabilidad de crecimiento P_C , obtenidas de la simulación del modelo de células con un estado y del modelo de células con tres estados. Más detalles en el texto.

(2) Estudio de la distribución de agregados de células.

Para comparar el comportamiento de los distintos modelos en forma más general se estudia la distribución de agregados, observándose que el modelo de células con un estado, denominado *Modelo de 1 estado*, presenta un comportamiento muy similar al modelo de células con tres estados, denominado *Modelo de 3 estados*. En la figura 3.32 se comparan los dos modelos. A medida que la probabilidad de crecimiento P_C disminuye, las curvas comienzan a discrepar en los valores. Para el caso $P_C = 0,10$, se observa que la curva del Modelo de 1 estado, $P_C(1) = 0,10$, alcanza valores menores. Es decir, en este modelo se forman menos agregados que en el Modelo de 3 estados, pero el comportamiento general sigue siendo el mismo.

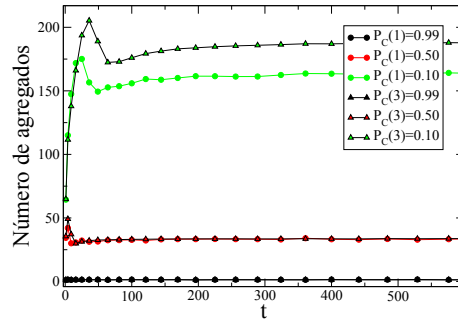


Figura 3.32: Comparación del número de agregados en función del tiempo para el Modelo de 1 estado con el Modelo de 3 estados, analizados para un tamaño de sistema $D = 256$. Las curvas son el promedio de 1000 realizaciones.

Por lo tanto, se puede concluir que el modelo simplificado presenta un comportamiento similar al modelo de células con tres estados con respecto a la distribución de agregados. Sin embargo, el comportamiento de la velocidad de crecimiento de la interfaz en función de la probabilidad de crecimiento P_C difiere a medida que aumenta P_C , llegando a la conclusión de que esto se debe a la presencia de las células en estado M , las cuales obstaculizan el crecimiento.

3.2.3. Geometría circular

En los experimentos de crecimiento de células *in vitro* en dos dimensiones, la geometría del cultivo creciendo suele ser circular. Por lo tanto, para verificar algunas características analizadas en el modelo con geometría rectangular (también llamado lineal), se desarrolló el modelo de células con tres estados aplicando condiciones iniciales que permiten obtener una geometría circular.

3.2.3.1. Detalles de las simulaciones realizadas

Para obtener una geometría circular, la condición inicial de la simulación está dada por una célula en estado I_2 en el centro de la muestra. En este caso, las condiciones de contorno no influyen ya que la simulación termina antes de que alguna célula alcance los extremos. El modelo sigue las mismas relaciones entre las probabilidades que las implementadas en la geometría lineal. Para la realización de los experimentos *in silico*, se utilizaron muestras bidimensionales ($D \times D$) con $D = 10000$, de modo de asegurar que las células no alcancen los extremos. También se promedió sobre un número n_s de diferentes muestras, donde típicamente se tiene $1000 \leq n_s \leq 5000$.

3.2.3.2. Medidas y resultados

Al obtener un crecimiento circular, se puede calcular el radio del cultivo. Una definición posible del radio medio del cultivo, teniendo en cuenta todas las células, es la siguiente:

$$R_{medio}^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N (x_i - x_0)^2 + (y_i - y_0)^2, \quad (3.7)$$

donde N es el número total de células, (x_i, y_i) es la posición de la célula i y (x_0, y_0) es la posición de la célula inicial, lo que sería el centro del cultivo.

La figura 3.33 muestra el radio medio en función del tiempo, para distintas probabilidades de crecimiento P_C . Se observa que, luego de cierto tiempo, el radio aumenta en forma lineal en el tiempo.

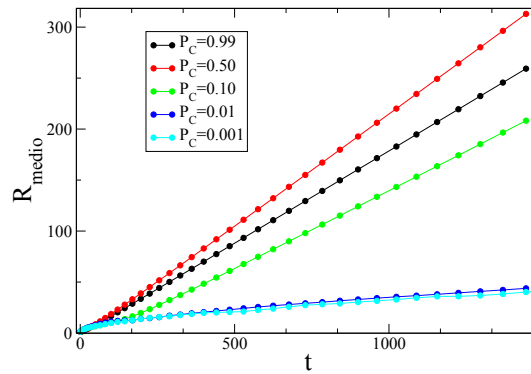


Figura 3.33: Gráfico lineal del comportamiento del radio medio del cultivo en función del tiempo, para distintas probabilidades de crecimiento P_C .

Al estudiar la pendiente de cada curva presentada en la figura 3.33, se obtiene el comportamiento de la velocidad de crecimiento del radio en función de la probabilidad de crecimiento P_C (ver figura 3.34). A modo de comparación, también se muestra la curva de velocidad obtenida en la geometría lineal.

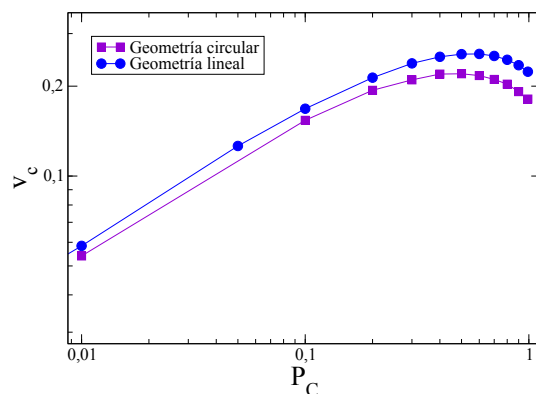


Figura 3.34: Gráfico doble logarítmico de la velocidad de crecimiento del radio medio del cultivo en función de la probabilidad de crecimiento P_C . A modo de comparación, también se muestra la curva de velocidad obtenida en la geometría lineal.

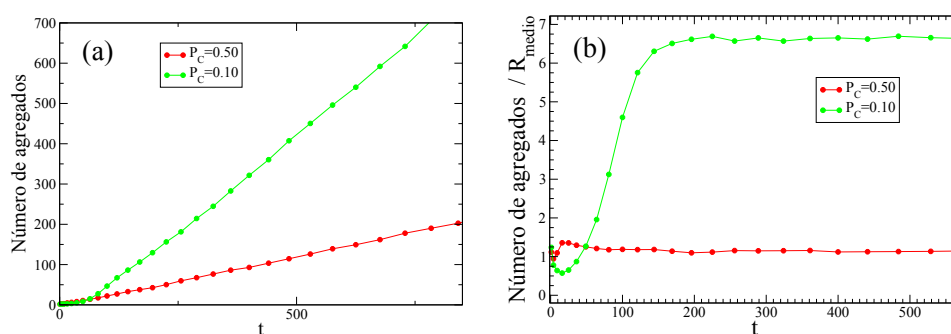


Figura 3.35: (a) Número de agregados en función del tiempo para las probabilidades de crecimiento $P_C = 0,10$ y $P_C = 0,50$. (b) Número de agregados dividido el radio medio, para las probabilidades de crecimiento $P_C = 0,10$ y $P_C = 0,50$.

Al igual que en el modelo lineal, se estudia el número de agregados en función del tiempo para diferentes valores de las probabilidades de crecimiento P_C . La figura 3.35 (a) muestra dos valores de probabilidades $P_C = 0,10$ y $P_C = 0,50$. Como es de esperarse, el número de agregados aumenta con el tiempo, pero para los cultivos circulares no se alcanza la saturación. Esto es debido a que los agregados se forman alrededor del contorno del cultivo. Al crecer el radio, crece el contorno, y por lo tanto, crece la superficie disponible

para la formación de agregados. Si se analiza el número de agregados dividido el radio medio, se obtiene un comportamiento similar al análisis lineal (ver figura 3.35 (b)). Además, analizando las masas de los agregados, se verificó la formación de un agregado mayor que crece su masa en el tiempo y varios agregados de pequeña masa, como era de esperarse.

Por todo lo analizado en esta sección, se puede concluir que el modelo circular presenta el mismo comportamiento que el modelo lineal, con respecto a la velocidad en función de la probabilidad de crecimiento P_C . Analizando la distribución de agregadas, ambos modelos presentan la formación de un agregado mayor que crece en masa con el tiempo. Sin embargo, en el caso circular no se observa la saturación del número de agregados, sino que a medida que pasa el tiempo y aumenta el radio del cultivo, aumenta el número de agregados de pequeña masa. Por supuesto que esto se debe a que la interfaz del agregado mayor aumenta y los agregados de pequeña masa se sitúan rodeando el agregado mayor.

3.2.3.3. Nuevos ingredientes para el modelo: núcleo necrótico

En la dinámica celular modelada se ve reflejado que tanto la migración celular como la reproducción de las células se incrementan cerca del borde del cultivo. El núcleo del sistema, donde hay una alta densidad de células, está compuesto por células I_2 que, debido a la falta de espacio, no logran atravesar el punto de control para poder duplicarse. Esta situación lleva a pensar que el modelo propuesto podría ser utilizado como base para modelar el crecimiento en tres dimensiones (3D). En experimentos *in vitro* en 3D, el cultivo recibe sus nutrientes a través de la interfaz. La división celular se inhibe debido a la capacidad limitada de almacenamiento de nutrientes que posee la célula. A medida que aumenta el volumen del cultivo, en la región central, donde hay una alta densidad poblacional de células y una baja concentración de nutrientes, la división celular se inhibe y la muerte celular se incrementa. Por lo tanto, se plantea una variación del modelo circular, donde se incluyen los estados necróticos y quiescentes de las células. Utilizando como base el modelo de células con tres estado, I_1 , I_2 y M , se realiza una modificación a las reglas dinámicas definidas en la sección 3.1. Las células en estado I_1 , una vez sorteadas, pasan al estado I_2 con probabilidad 1. Por el contrario, las células en estado I_2 o M cambian de estado, difunden o rotan con una cierta probabilidad en cada caso. La modificación se presenta cuando, después de un tiempo sin poder realizar ninguna de estas acciones, las células pasan al estado quiescente, y luego de un tiempo mayor, al estado necrótico. En la simulación, una célula que fue sorteada t_q veces y no concretó ninguna acción

(cambiar de estado, difundir o rotar) pasa a estar quiescente. Luego de un tiempo adicional en el que sigue sin realizar ninguna acción, al que llamamos t_n , la célula pasa a estar necrótica. Las células que están quiescentes, pueden salir del estado de quiescencia y volver a entrar al ciclo celular. Esto sucede cuando la célula quiescente logra concretar la acción sorteada. Las células necróticas no pueden salir de este estado y, por lo tanto, ya no son consideradas en el sorteo. Con estos nuevos ingredientes, la dinámica del modelo circular muestra un núcleo necrótico como así también la formación de capas compuestas por células quiescentes y proliferativas (I_1 , I_2 y M).

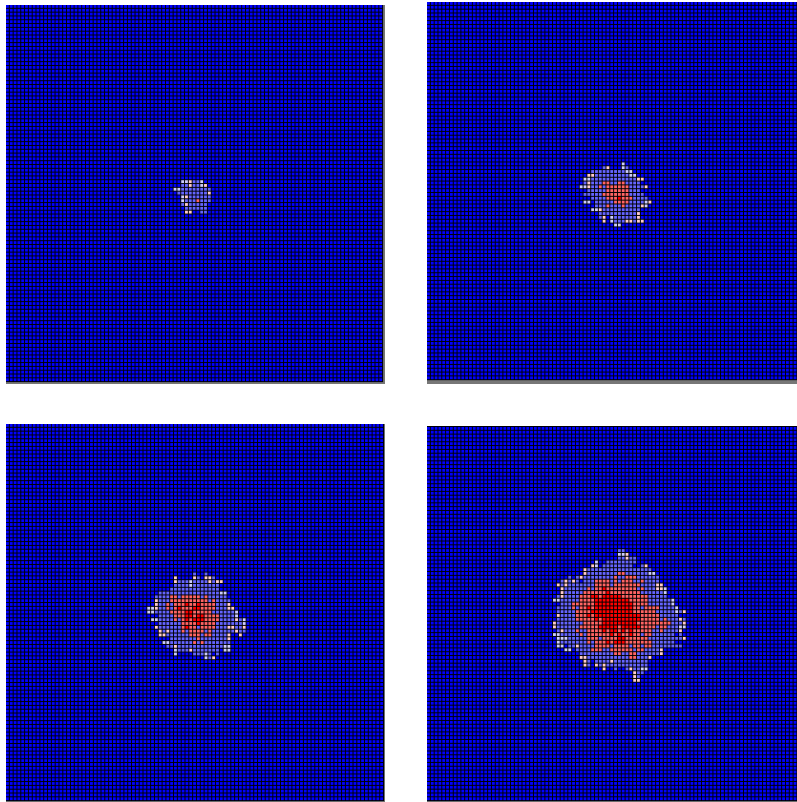


Figura 3.36: Imagen de la simulación de un corte del cultivo en $3D$ en diferentes tiempos, para una probabilidad de crecimiento $P_C = 0,99$, con $t_q = 15$ y $t_n = 20$. Azul oscuro: representa la matriz, Blanco: Célula I_1 , Azul claro: Célula I_2 , Celeste: Célula M , Rosa: Célula Quiescente, Rojo: Célula Necrótica.

La figura 3.36 muestra la imagen de la simulación de un corte del cultivo en $3D$ en diferentes tiempos, para una probabilidad de crecimiento $P_C = 0,99$, con $t_q = 15$ y $t_n = 20$.

Este modelo sólo fue analizado cualitativamente. Se plantea a futuro seguir trabajando en él, sumando más ingredientes, como por ejemplo un gradiente de concentración de nutrientes.

3.3. Estudio analítico: Ecuación Maestra

El crecimiento celular estudiado es un proceso intrínsecamente estocástico. Las cantidades macroscópicas derivadas del modelo microscópico propuesto, como los perfiles de densidad de células en crecimiento y la velocidad de crecimiento, se pueden describir por medio de estudios analíticos a través de una ecuación maestra.

La ecuación maestra se utiliza para describir la evolución temporal de un sistema que puede estar en exactamente un número contable de estados en un momento dado, y donde la conmutación entre los estados se trata probabilísticamente. En realidad, la ecuación maestra no es una única ecuación diferencial, sino un conjunto de ecuaciones diferenciales que describen la variación en el tiempo de las probabilidades de que el sistema ocupe cada uno de los diferentes estados. Su solución proporciona todo lo que interesa conocer del sistema. Pero en general, resolver la ecuación maestra no es posible. Por lo tanto, una de las aproximaciones más sencillas que se realizan es la aproximación de *campo medio*.

Comparar la ecuación maestra con los resultados de la simulación es una manera de verificar que la implementación del modelo es adecuada. La comparación en sí también nos enseña sobre el sistema. Por supuesto que la solución de la ecuación maestra que se obtiene presenta aproximaciones. Las diferencias que hay entre los resultados de las simulaciones y las aproximaciones realizadas en la ecuación permiten alcanzar ciertas conclusiones.

3.3.1. Descripción detallada del análisis

Las reglas locales definidas en el modelo de células con tres estados (sección 3.1) están asociadas a la probabilidad de transición por unidad de tiempo de cada subproceso (crecer, difundir o rotar, según el estado de la célula). Por lo tanto, se puede escribir la ecuación maestra, la cual describe la evolución temporal de la probabilidad de que el sistema esté en una configuración dada.

En esta sección, se seguirá utilizando la descripción matricial desarrollada en los experimentos *in silico*, donde cada sitio está definido por dos variables (i, j) . El vecino del sitio (i, j) se identifica como $(i, j) + \delta$. Se denota el estado de un sitio (i, j) por la variable σ_{ij} . Es decir, $\sigma_{ij} = \beta$ con $\beta = 0, 1, 2, 3$. Un sitio vacío corresponde a $\beta = 0$, mientras que una célula en el estado I_1, I_2 o M corresponde a $\beta = 1, 2$ y 3 , respectivamente. Por lo tanto, la configuración del sistema total queda representada por

$$(\sigma) = (\sigma_{11}, \sigma_{12}, \sigma_{13}, \dots, \sigma_{21}, \sigma_{22}, \sigma_{23}, \dots, \sigma_{NN}), \quad (3.8)$$

donde $N \times N$ es el número total de sitios del sistema.

Dado que el modelo es Markoviano, es decir el estado del sistema en un dado tiempo depende sólo de su estado en el tiempo anterior, la evolución en el tiempo de la probabilidad $P(\sigma, t)$ de una dada configuración en el momento t , se rige por la ecuación maestra

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}P(\sigma, t) = & \sum_{i,j=1}^N \{w_{ij,(ij)+\delta}^c(\sigma_{(ij)+\delta}^{ij})P(\sigma_{(ij)+\delta}^{ij}, t) - w_{ij,(ij)+\delta}^c(\sigma)P(\sigma, t)\} + \\ & + \sum_{i,j=1}^N \{w_{ij,(ij)+\delta}^d(\sigma^{ij,(ij)+\delta})P(\sigma^{ij,(ij)+\delta}, t) - w_{ij,(ij)+\delta}^d(\sigma)P(\sigma, t)\}, \end{aligned} \quad (3.9)$$

donde $w_{ij,(ij)+\delta}^c(\sigma)$ y $w_{ij,(ij)+\delta}^d(\sigma)$ son las tasas de crecimiento y difusión del sitio (i, j) siendo $(i, j) + \delta$ su primer vecino. La notación $\sigma_{(ij)+\delta}^{ij}$ representa la configuración obtenida a partir de σ por las reglas de crecimiento, mientras que $\sigma^{ij,(ij)+\delta}$ representa la configuración obtenida de σ de acuerdo a la difusión y/o las reglas de rotación, tal como se define en el sección 3.1.

De acuerdo con las reglas mencionadas en dicha sección, las tasas de crecimiento y difusión se definen como

$$\begin{aligned} w_{ij,(ij)+\delta}^c &= \frac{1}{2}(3 - \sigma_{ij})(2 - \sigma_{ij})\sigma_{ij} + \\ &+ \frac{1}{2}\alpha(3 - \sigma_{ij})(\sigma_{ij} - 1)\sigma_{ij}\delta_{\sigma_{(ij)+\delta},0} + \frac{1}{6}\alpha(\sigma_{ij} - 2)(\sigma_{ij} - 1)\sigma_{ij} + \\ &+ \frac{1}{6}\alpha(3 - \sigma_{ij})(2 - \sigma_{ij})(1 - \sigma_{ij})\delta_{\sigma_{(ij)+\delta},2}, \end{aligned} \quad (3.10)$$

y

$$w_{ij,(ij)+\delta}^d = \frac{1}{2}D(3 - \sigma_{ij})(\sigma_{ij} - 1)\sigma_{ij}\delta_{\sigma_{(ij)+\delta},0} + \frac{1}{6}(D + R)(\sigma_{ij} - 2)(\sigma_{ij} - 1)\sigma_{ij}\delta_{\sigma_{(ij)+\delta},0}, \quad (3.11)$$

donde α está relacionada a la probabilidad de crecimiento, D a las probabilidades de difusión para las células en estado I_2 y M , y R a la probabilidad de rotación de las células en estado M . Se define que $w_{ij,(ij)+\delta}^c$ y $w_{ij,(ij)+\delta}^d$ son cero si los sitios (i, j) e $(i, j) + \delta$ no son primeros vecinos.

Utilizando la ecuación maestra, se puede obtener un sistema jerárquico de ecuaciones para las funciones de correlación. En efecto, $P_{ij}(\beta)$ es la función de correlación de un sitio o la probabilidad de que el sitio (i, j) esté en estado β . La evolución temporal de las densidades $P_{ij}(\beta) = \langle \delta_{\sigma_{ij}, \beta} \rangle$, donde $\langle \rangle$ denota el valor medio asumiendo todas las configuraciones posibles, está dada por

$$\tau \frac{d}{dt} P_{ij}(1) = \alpha P_{ij}(3) - P_{ij}(1),$$

$$\tau \frac{d}{dt} P_{ij}(2) = P_{ij}(1) - \frac{\alpha}{\xi} \sum_{\delta} P_{ij,(ij)+\delta}(20) + \frac{D}{\xi} \sum_{\delta} [P_{ij,(ij)+\delta}(02) - P_{ij,(ij)+\delta}(20)],$$

y

$$\tau \frac{d}{dt} P_{ij}(3) = -\alpha P_{ij}(3) + \frac{\alpha}{\xi} \sum_{\delta} [P_{ij,(ij)+\delta}(20) + P_{ij,(ij)+\delta}(02)], \quad (3.12)$$

donde la suma se extiende a los ξ sitios primeros vecinos y τ es un intervalo de tiempo arbitrario definido de manera tal de poder trabajar directamente con las probabilidades utilizadas en la simulación P_C y P_D . De aquí en adelante se establece $\tau = 1$, y por lo tanto $\alpha = P_C$ y $D = 1 - P_C$. Para simplificar, no se han considerado la difusión y la rotación de células M . Se recuerda que se estudian los estados de ocupación de los sitios, y no el número de células. Esto es necesario aclararlo debido a que las células en estado M ocupan dos sitios.

$P_{ij,(ij)+\delta}(\beta\gamma) = \langle \delta_{\sigma_{ij}, \beta} \delta_{\sigma_{(ij)+\delta}, \gamma} \rangle$ es la función de correlación de dos sitios o la probabilidad conjunta de que los sitios de (i, j) e $(i, j) + \delta$ estén en estados β y γ , respectivamente. De las ecuaciones 3.12 podemos observar que la evolución de las densidades $P_{ij}(\beta)$ depende de la función de correlación de dos sitios $P_{ij,(ij)+\delta}(\beta\gamma)$. Si hacemos el desarrollo de $P_{ij,(ij)+\delta}(\beta\gamma)$ veremos que ésta depende de la función de correlación de tres sitios $P_{ij,(ij)+\delta,(ij)+\delta'}(\beta\gamma\kappa)$, y así sucesivamente. Con el fin de obtener soluciones aproximadas, el esquema de truncamiento más simple consiste en la obtención de un conjunto cerrado de ecuaciones para las correlaciones de un sitio. Por lo tanto, se aproxima

$$P_{ij,(ij)+\delta}(\beta\gamma) \approx P_{ij}(\beta)P_{(ij)+\delta}(\gamma).$$

De esta manera, considerando las ecuaciones 3.12 en una dimensión (1D), y por lo tanto $\xi = 2$, se obtiene

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}P_i(1) &= \alpha P_i(3) - P_i(1), \\ \frac{d}{dt}P_i(2) &= P_i(1) - \frac{\alpha}{2}P_i(2)[P_{i+1}(0) + P_{i-1}(0)] + \\ &+ \frac{D}{2}P_i(0)[P_{i+1}(2) + P_{i-1}(2)] - \frac{D}{2}P_i(2)[P_{i+1}(0) + P_{i-1}(0)],\end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}P_i(3) &= \frac{\alpha}{2}P_i(2)[P_{i+1}(0) + P_{i-1}(0)] + \\ &+ \frac{\alpha}{2}P_i(0)[P_{i+1}(2) + P_{i-1}(2)] - \alpha P_i(3).\end{aligned}\quad (3.13)$$

Reescribiendo las densidades de ocupación $P_i(1) = x_i$, $P_i(2) = y_i$, $P_i(3) = z_i$ y $P_i(0) = 1 - x_i - y_i - z_i$, se tiene

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}x_i &= \alpha z_i - x_i, \\ \frac{d}{dt}y_i &= x_i - \frac{(\alpha + D)}{2}y_i(2 - x_{i+1} - y_{i+1} - z_{i+1} - x_{i-1} - y_{i-1} - z_{i-1}) + \\ &+ \frac{D}{2}(1 - x_i - y_i - z_i)(y_{i+1} + y_{i-1}),\end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}z_i &= \frac{\alpha}{2}y_i(2 - x_{i+1} - y_{i+1} - z_{i+1} - x_{i-1} - y_{i-1} - z_{i-1}) + \\ &+ \frac{\alpha}{2}(1 - x_i - y_i - z_i)(y_{i+1} + y_{i-1}) - \alpha z_i.\end{aligned}\quad (3.14)$$

Utilizando la aproximación de diferencias finitas para el laplaciano [76],

$$\Delta x = \frac{(x_{i+1} - 2x_i + x_{i-1}))}{h^2},$$

siendo h la discretización de la red, la cual se considera igual a 1, se pueden reescribir las ecuaciones 3.14 como

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}x &= \alpha z - x, \\ \frac{\partial}{\partial t}y &= x - \alpha y(1 - x - y - z) + \frac{(\alpha + D)}{2}y\Delta x + [\alpha y + D(1 - x - z)]\frac{1}{2}\Delta y +\end{aligned}$$

$$+ \frac{(\alpha + D)}{2} y \Delta z,$$

y

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} z = & 2\alpha y(1 - x - y - z) - \frac{\alpha}{2} y \Delta x + \frac{\alpha}{2} (1 - x - 2y - z) \Delta y - \\ & - \frac{\alpha}{2} y \Delta z - \alpha z, \end{aligned} \quad (3.15)$$

donde el índice i fue omitido en x , y y z , debido a que se considera que todos los sitios son iguales. Es decir, se estudia la solución homogénea. De esta manera se obtiene una aproximación de campo medio para la evolución temporal de las densidades de ocupación de los sitios para el modelo de células con tres estados en una dimensión (1D), despreciando la difusión y rotación de células en estado M .

Debido a que el modelo propuesto fue estudiado en una red bidimensional, se plantea la ecuación maestra en dos dimensiones (2D) para obtener una mejor aproximación.

$$\tau \frac{d}{dt} P_{ij}(1) = \alpha P_{ij}(3) - P_{ij}(1),$$

$$\tau \frac{d}{dt} P_{ij}(2) = P_{ij}(1) - \frac{\alpha}{\xi} \sum_{\delta} P_{ij,(ij)+\delta}(20) + \frac{D}{\xi} \sum_{\delta} [P_{ij,(ij)+\delta}(02) - P_{ij,(ij)+\delta}(20)]$$

y

$$\tau \frac{d}{dt} P_{ij}(3) = \frac{\alpha}{\xi} \sum_{\delta} P_{ij,(ij)+\delta}(20) + \frac{\alpha}{\xi} \sum_{\delta} P_{ij,(ij)+\delta}(02) - \alpha P_{ij}(3). \quad (3.16)$$

Tomando las mismas consideraciones que en el caso 1D, es decir los sitios independientes y $\tau = 1$, pero en dos dimensiones ($\xi = 4$) se tiene:

$$\frac{d}{dt} P_{ij}(1) = \alpha P_{ij}(3) - P_{ij}(1),$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} P_{ij}(2) = & P_{ij}(1) - \frac{\alpha}{4} P_{ij}(2) [P_{i+1,j}(0) + P_{i-1,j}(0) + P_{i,j+1}(0) + P_{i,j-1}(0)] + \\ & + \frac{D}{4} P_{ij}(0) [P_{i+1,j}(2) + P_{i-1,j}(2) + P_{i,j+1}(2) + P_{i,j-1}(2)] - \\ & - \frac{D}{4} P_{ij}(2) [P_{i+1,j}(0) + P_{i-1,j}(0) + P_{i,j+1}(0) + P_{i,j-1}(0)], \end{aligned}$$

y

$$\frac{d}{dt} P_{ij}(3) = \frac{\alpha}{4} P_{ij}(2) [P_{i+1,j}(0) + P_{i-1,j}(0) + P_{i,j+1}(0) + P_{i,j-1}(0)] +$$

$$+\frac{\alpha}{4}P_{ij}(0)[P_{i+1,j}(2) + P_{i-1,j}(2) + P_{i,j+1}(2) + P_{i,j-1}(2)] - \alpha P_{ij}(3). \quad (3.17)$$

Renombrando las densidades de ocupación $P_{ij}(1) = x_{ij}$, $P_{ij}(2) = y_{ij}$, $P_{ij}(3) = z_{ij}$ y $P_{ij}(0) = 1 - x_{ij} - y_{ij} - z_{ij}$, y utilizando la aproximación de diferencias finitas para el laplaciano en dos dimensiones [76]:

$$\Delta u_{ij} = [u_{i+1,j} + u_{i-1,j} + u_{i,j+1} + u_{i,j-1} - 4u_{ij}] \frac{1}{h^2},$$

donde h es la discretización de la red, la cual se considera igual 1, se tiene finalmente:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} x &= \alpha z - x, \\ \frac{\partial}{\partial t} y &= x - \alpha y(1 - x - y - z) + \frac{(\alpha + D)}{4} y \Delta x + [\alpha y + D(1 - x - z)] \frac{1}{4} \Delta y + \\ &\quad + \frac{(\alpha + D)}{4} y \Delta z, \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} z &= 2\alpha y(1 - x - y - z) - \frac{\alpha}{4} y \Delta x + \frac{\alpha}{4} (1 - x - 2y - z) \Delta y - \\ &\quad - \frac{\alpha}{4} y \Delta z - \alpha z, \end{aligned} \quad (3.18)$$

donde, nuevamente, el subíndice ij fue omitido en x , y y z , considerando que todos los sitios son iguales. De esta manera se obtiene una aproximación de campo medio para la evolución temporal de las densidades de ocupación de los sitios para el modelo de células con tres estados en dos dimensiones (2D), despreciando la difusión y rotación de células en estado M .

Es importante tener en cuenta que las ecuaciones se han obtenido a partir de las reglas locales del modelo. Estas ecuaciones no son fenomenológicas o propuestas ad-hoc como la ecuación de Fisher-Kolmogorov, la cual se discutirá más adelante. Las ecuaciones obtenidas incluyen términos no lineales de auto-difusión y también términos de difusión cruzada [77, 78], que surgen, por ejemplo, debido a que la probabilidad de que una célula en estado I_2 , identificada con y , se convierte en una célula en estado M , identificada con z , depende de la densidad de sitios vacíos en su entorno.

Modelo de células con un estado: Ecuación maestra en 1D y 2D

Para el caso del modelo que presenta solamente un estado de la célula, la ecuación maestra se vuelve más sencilla. Ahora el estado de un sitio (i, j) ,

es decir $\sigma_{i,j}$, puede tomar sólo dos valores, $\sigma_{i,j} = \beta$ con $\beta = 0, 1$. Un sitio vacío corresponde a $\beta = 0$, mientras que un sitio ocupado por una célula corresponde a $\beta = 1$. Por lo tanto, la ecuación maestra para el modelo de células con un estado tiene la forma:

$$\tau \frac{d}{dt} P_{ij}(1) = \frac{\alpha}{\xi} \sum_{\delta} P_{ij,(ij)+\delta}(01) + \frac{D}{\xi} \sum_{\delta} P_{ij,(ij)+\delta}(01) - \frac{D}{\xi} \sum_{\delta} P_{ij,(ij)+\delta}(10). \quad (3.19)$$

Tomando las mismas consideraciones, $\tau = 1$ y los sitios independientes, es decir

$$P_{ij,(ij)+\delta}(\beta\gamma) \approx P_{ij}(\beta)P_{(ij)+\delta}(\gamma),$$

se tiene en una dimensión ($\xi = 2$)

$$\begin{aligned} \tau \frac{d}{dt} P_i(1) &= \frac{\alpha}{2} P_i(0)[P_{i+1}(1) + P_{i-1}(1)] + \frac{D}{2} P_i(0)[P_{i+1}(1) + P_{i-1}(1)] - \\ &\quad - \frac{D}{2} P_i(1)[P_{i+1}(1) + P_{i-1}(1)]. \end{aligned} \quad (3.20)$$

Si se reescribe $P_i(1) = u_i$ y $P_i(0) = 1 - u_i$, entonces:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} u_i &= \frac{\alpha}{2} (1 - u_i)[u_{i+1} + u_{i-1}] + \frac{D}{2} (1 - u_i)[u_{i+1} + u_{i-1}] - \\ &\quad - \frac{D}{2} u_i[1 - u_{i+1} + 1 - u_{i-1}]. \end{aligned} \quad (3.21)$$

Utilizando la aproximación de diferencias finitas para el laplaciano [76],

$$\Delta u = \frac{(u_{i+1} - 2u_i + u_{i-1}))}{h^2},$$

siendo h la discretización de la red, la cual se considera igual a 1; y eliminando el subíndice i por considerar todos los sitios iguales, se tiene que:

$$\frac{\partial}{\partial t} u = \left[\frac{\alpha}{2} (1 - u) + \frac{D}{2} \right] \Delta u + \alpha u (1 - u) \quad (3.22)$$

De esta manera se obtiene una expresión de campo medio para la evolución temporal de las densidades de ocupación de los sitios para el modelo de células con un estado en una dimensión (1D).

Si ahora se estudia la ecuación en dos dimensiones ($\xi = 4$), utilizando la aproximación

$$P_{ij,ij+\delta}(\beta\gamma) \approx P_{ij}(\beta)P_{ij+\delta}(\gamma),$$

se tiene:

$$\begin{aligned} \tau \frac{d}{dt} P_{ij}(1) &= \frac{\alpha}{4} P_{ij}(0) [P_{i+1,j}(1) + P_{i-1,j}(1) + P_{i,j+1}(1) + P_{i,j-1}(1)] + \\ &\frac{D}{4} P_{ij}(0) [P_{i+1,j}(1) + P_{i-1,j}(1) + P_{i,j+1}(1) + P_{i,j-1}(1)] - \\ &\frac{D}{4} P_{ij}(1) [P_{i+1,j}(0) + P_{i-1,j}(0) + P_{i,j+1}(0) + P_{i,j-1}(0)]. \end{aligned} \quad (3.23)$$

Renombrando las densidades de ocupación $P_{ij}(1) = u_{ij}$ y $P_{ij}(0) = 1 - u_{ij}$ y $\tau = 1$, entonces:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} u_{ij} &= \frac{\alpha + D}{4} (1 - u_{ij}) [u_{i+1,j} + u_{i-1,j} + u_{i,j+1} + u_{i,j-1}] - \\ &-\frac{D}{4} u_{ij} [4 - u_{i+1,j} - u_{i-1,j} - u_{i,j+1} - u_{i,j-1}]. \end{aligned} \quad (3.24)$$

Utilizando nuevamente el hecho que

$$\Delta u_{ij} = [u_{i+1,j} + u_{i-1,j} + u_{i,j+1} + u_{i,j-1} - 4u_{ij}],$$

se tiene

$$\frac{d}{dt} u_{ij} = \frac{\alpha + D}{4} (1 - u_{ij}) (\Delta u_{ij} + 4u_{ij}) - \frac{D}{4} u_{ij} (4 - \Delta u_{ij} + 4u_{ij}). \quad (3.25)$$

Suprimiendo los subíndices ($u_{ij} = u$), finalmente se tiene

$$\frac{\partial}{\partial t} u = \left[\frac{\alpha}{4} (1 - u) + \frac{D}{4} \right] \Delta u + \alpha u (1 - u). \quad (3.26)$$

De esta manera se obtiene una expresión de campo medio para la evolución temporal de las densidades de ocupación de los sitios para el modelo de células con un estado en dos dimensiones (2D).

3.3.2. Resolución numérica

La solución de las ecuaciones diferenciales fue obtenida con el método explícito de Euler [76]. Para la realización de los diferentes análisis, se mantuvieron las siguientes definiciones. Las condiciones iniciales son las mismas que las implementadas en los experimentos *in silico* con geometría lineal:

- $x(i, t = 0) = 0$;
- $y(i, t = 0) = F(i)$, siendo que la función es una delta, igual a 1 en $i = 0$ y 0 para $i > 1$; y
- $z(i, t = 0) = 0$.

Las condiciones de contorno que se utilizan son las condiciones de Dirichlet [76], de la forma:

- $x(i = 0, t) = 0$ y $x(i = L, t) = 0$;
- $y(i = 0, t) = 1$ y $y(i = L, t) = 0$; y
- $z(i = 0, t) = 0$ y $z(i = L, t) = 0$;

El paso temporal utilizado para la integración numérica es $\Delta t = 0,001$, lo que garantiza la estabilidad de las soluciones, dada por la condición [76]:

$$\frac{D\Delta t}{h^2} < 0,5,$$

siendo D el coeficiente de difusión, el cual varía entre 0 y 1, y h la discretización espacial, igual a 1. Se verificó la convergencia de los resultados para la resolución temporal utilizada. Además, se sostiene la definición utilizada en los experimentos *in silico*, donde $\alpha = P_C$ y $D = 1 - \alpha$.

3.3.3. Medidas y resultados

Resolviendo las ecuaciones planteadas anteriormente, se estudió la evolución temporal de los perfiles de densidad de sitios ocupados por células en los distintos estados. Es importante aclarar que los perfiles de densidad estudiados corresponden a proyecciones en 1D, independientemente de que se hayan calculado para 1D o 2D.

3.3.3.1. Ecuación Maestra para el modelo de células con tres estados

(1) Análisis de los perfiles de densidad de sitios ocupados

En la figura 3.37 se muestran los perfiles de densidad de sitios ocupados por células en estado I_1 , I_2 y M obtenidos para la probabilidad de crecimiento

$\alpha = 0,10$, para los casos de 1D y 2D. Se observa que el comportamiento de las curvas es el mismo en ambas dimensiones, donde los perfiles de los sitios ocupados por células en estado I_1 y M se comportan como gaussianas.

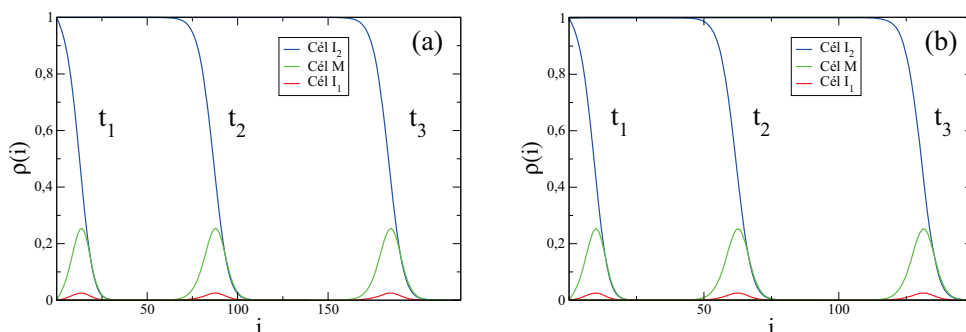


Figura 3.37: Perfiles de densidad de sitios ocupados por células en estado I_1 , I_2 y M , obtenidos resolviendo la ecuación maestra para $\alpha = 0,10$. (a) Resultados en 1D. (b) Resultados en 2D.

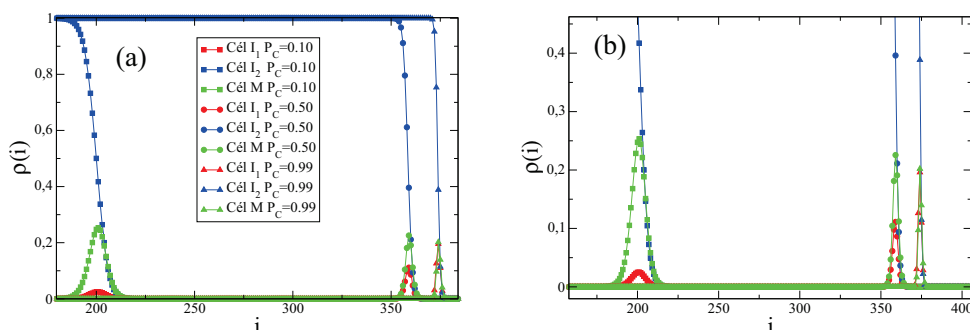


Figura 3.38: (a) Perfiles de densidad de sitios ocupados por células en diferentes estados obtenidas resolviendo la ecuación maestra en 2D, con $\alpha = 0,10$; 0,50 y 0,99. (b) Zoom de la figura (a).

También se comparan los perfiles de densidad de sitios ocupados por células en diferentes estados para diferentes valores de α en 2D, los cuales se muestran en la figura 3.38. Para $\alpha = 0,99$, las curvas gaussianas correspondientes a los sitios ocupados por células en estado I_1 y en estado M son iguales. Para $\alpha = 0,50$, el máximo de la curva gaussiana correspondiente a las células en estado M es el doble del máximo para células en estado I_1 . Por

último, para $\alpha = 0,10$, la curva correspondiente a los sitios ocupados por células en estado M tiene un máximo mucho mayor que el máximo para células en estado I_1 .

Con respecto a los perfiles de densidad de los sitios ocupados por las células en estado I_2 , se obtiene que a medida que disminuye la probabilidad de crecimiento α el perfil es menos abrupto. Esto sugiere que en el frente del perfil, el cambio de todos los sitios ocupados ($\rho = 1$) a ninguno ocupado ($\rho = 0$) es más paulatino con la disminución de α . Cabe aclarar que para el caso 1D el comportamiento es el mismo para los perfiles de densidad de los sitios ocupados por las células en cada estado.

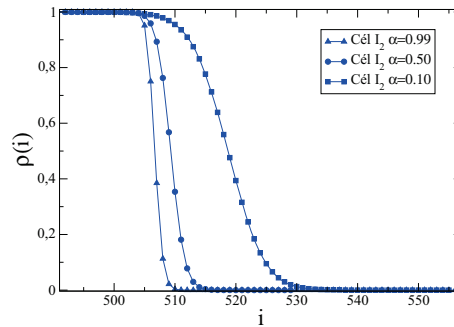


Figura 3.39: Perfiles de densidad de las células en estado I_2 obtenidas a partir de la ecuación maestra en 2D, para diferentes valores de α . Las curvas fueron desplazadas en el eje i para una mejor comparación.

Comparando los resultados de los perfiles obtenidos a partir de la aproximación de la ecuación maestra (figuras 3.38 y 3.39) con los resultados de los experimentos *in silico* (ver figuras 3.24 y 3.25), se puede observar que existe una muy buena concordancia. Esto permite una primera conclusión sobre la ecuación de campo medio propuesta: se representa fehacientemente el comportamiento estudiado de los perfiles de densidad de los diferentes estados de las células.

(2) Velocidad de los perfiles

Por otro lado, se estudió la posición a media altura de los perfiles de densidad de sitios totales ocupados (suma de los perfiles de todos los sitios ocupados) en función del tiempo. Las figuras 3.40 (a) y (b) muestran los resultados para los casos 1D y 2D respectivamente, y para diferentes valores de la probabilidad de crecimiento α . Del análisis de las pendientes de las rectas obtenidas, se realizó el gráfico de la figura 3.41 (a), donde se presenta

la velocidad en función de la probabilidad de crecimiento α , para los casos 1D y 2D. Las curvas de velocidades presentan el mismo comportamiento, aunque los valores difieren.

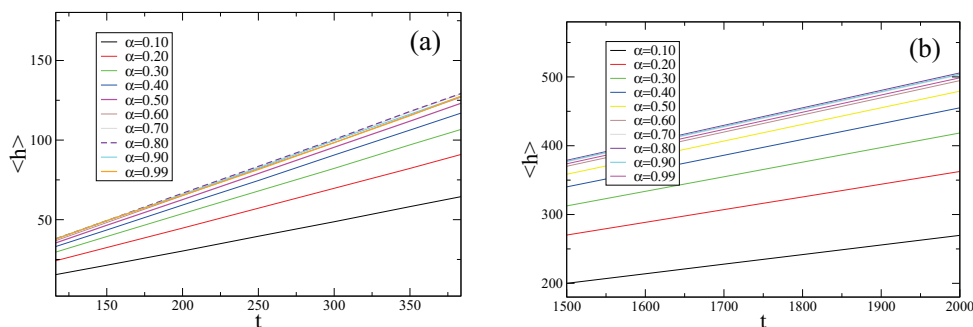


Figura 3.40: Gráfico lineal de la posición a media altura de los perfiles de densidad de sitios totales ocupados en función del tiempo, obtenida resolviendo la ecuación maestra del modelo de células con tres estados, para diferentes valores de α . (a) Resultados en 1D. (b) Resultados en 2D.

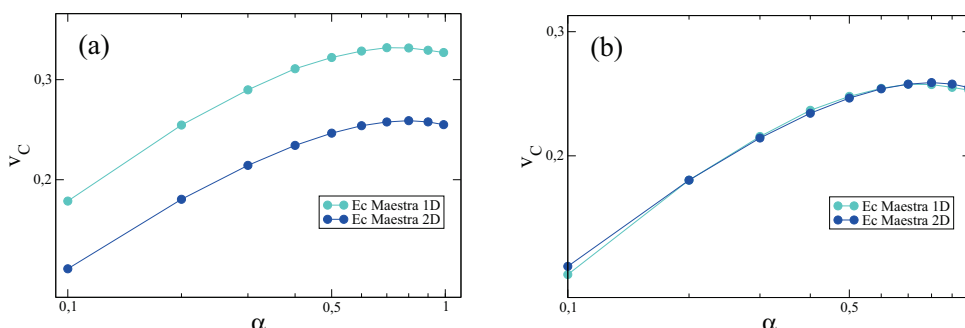


Figura 3.41: (a) Gráfico doble logarítmico de la velocidad en función de la probabilidad de crecimiento α , estudiando las pendientes de las rectas presentadas en la figura 3.40. Las curvas representan los resultados de las ecuaciones para 1D y 2D. (b) Las curvas presentadas en (a) se colapsan utilizando la relación $v_{2D} = 0,74v_{1D}$, cercana al cálculo aproximado según la relación 3.27.

En el caso 1D, la probabilidad de crecimiento efectiva es $\alpha/2$ (según ecuación 3.15), y en el caso 2D, es $\alpha/4$ (según ecuación 3.18). Cuando la probabilidad de crecimiento $\alpha \rightarrow 0$, se encuentra que la $v \sim \sqrt{\alpha}$ (ver sección 3.2.2.2 1 (a)). Por lo tanto,

$$\frac{v_{2D}}{v_{1D}} = \frac{\sqrt{\frac{\alpha}{4}}}{\sqrt{\frac{\alpha}{2}}} = \frac{1}{\sqrt{2}} \sim 0,7 \quad (3.27)$$

En la figura 3.41 (b), las curvas muestran un buen colapso utilizando la relación $v_{2D} = 0,74v_{1D}$. Dicha relación es cercana al cálculo aproximado en 3.27.

Hasta aquí, hemos comparado entre los resultados de las ecuaciones para 1D y 2D, observando en general el mismo comportamiento. Sin embargo, lo interesante es comparar con los resultados de los experimentos *in silico* para verificar no sólo que el comportamiento obtenido sea el observado en los experimentos, sino también cómo influye la dimensión en la que se resuelven las ecuaciones maestras. Es importante aclarar que, en el caso de los experimentos, se verificó que el cálculo de la velocidad analizando la posición media de la interfaz en función del tiempo (estudio que se presenta en la sección 3.2.2.2 1 (a)) arroja los mismos resultados que el cálculo de la velocidad analizando la posición a media altura del perfil de densidad de sitios ocupados en función del tiempo.

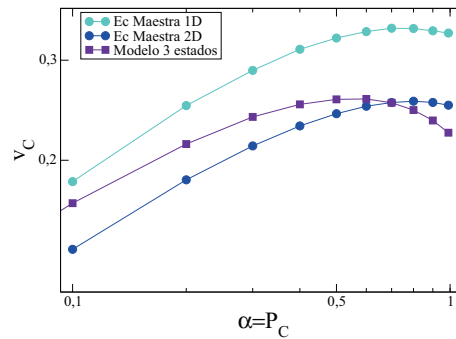


Figura 3.42: Gráfico doble logarítmico de la velocidad en función de la probabilidad de crecimiento $P_C = \alpha$, obtenida de los resultados de los experimentos *in silico* del modelo de células en tres estados (Modelo de 3 estados) y los resultados de las ecuaciones para 1D y 2D.

Por lo tanto, en la figura 3.42 se muestran las curvas de la velocidad en función de la probabilidad de crecimiento, para la resolución de la ecuación maestra en 1D y 2D, y los resultados de los experimentos *in silico* del Modelo de 3 estados. La primer conclusión es que la resolución de la ecuación no presenta el mismo comportamiento. Recordemos que en la ecuación maestra se despreció la difusión y rotación de las células en estado M . Esto lleva a

suponer que la difusión y rotación de las células en estado M juegan un rol importante en la velocidad de la interfaz creciendo, como se discutió en la sección 3.2.2.3, donde se propuso que las células M , al ser dobles y difundir poco, obstaculizan el avance de la interfaz. Para verificar esta suposición, se realiza una pequeña modificación en el modelo de células con tres estados. A las células en estado M se les elimina la capacidad de difundir o rotar, como se despreció en la ecuación maestra. Sólo pasan al estado I_1 con probabilidad P_C . Con esta pequeña modificación, se vuelven a realizar los experimentos *in silico* y a estudiar la velocidad en función de la probabilidad de crecimiento P_C .

En la figura 3.43 se comparan los resultados de los experimentos *in silico* del modelo de células con tres estados y del modelo de células con tres estados modificado. Cuando las células en estado M no pueden difundir (curva llamada Modelo 3 estados modificado), la velocidad es menor. Analizando el recorrido de las curvas, para $P_C = 0,99$, los dos modelos coinciden, ya que prácticamente la difusión de las células M en el modelo original es despreciable. A medida que disminuye P_C , y por lo tanto aumenta la probabilidad de difusión, la velocidad en el modelo original es mayor al modelo modificado. A partir de este comportamiento se concluye que las células M podrían estar obstaculizando el avance del frente, y la posibilidad de que éstas difundan, como en el caso del modelo original, permite que la interfaz avance más rápido. Se recuerda que para las células en estado I_2 la difusión es igual en los dos modelos.

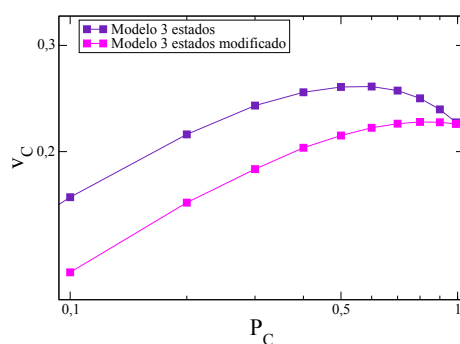


Figura 3.43: Gráfico doble logarítmico de la velocidad en función de la probabilidad de crecimiento P_C , obtenida de los resultados de los experimentos *in silico* del modelo de células con tres estados original (Modelo de 3 estados) y del modificado (Modelo de 3 estados modificado).

En base a los resultados obtenidos, se puede afirmar que el comportamiento de la velocidad está muy influenciado por las células en estado M . En

la figura 3.44 (a) se comparan las 4 curvas de velocidad (resultados de la resolución de la ecuación maestra en 1D y 2D, y resultados de los experimentos *in silico* del Modelo de 3 estados y del Modelo de 3 estados modificado). Se observa claramente que el comportamiento cualitativo de la ecuación maestra concuerda muy bien con los resultados de los experimentos *in silico* del Modelo de 3 estados modificado.

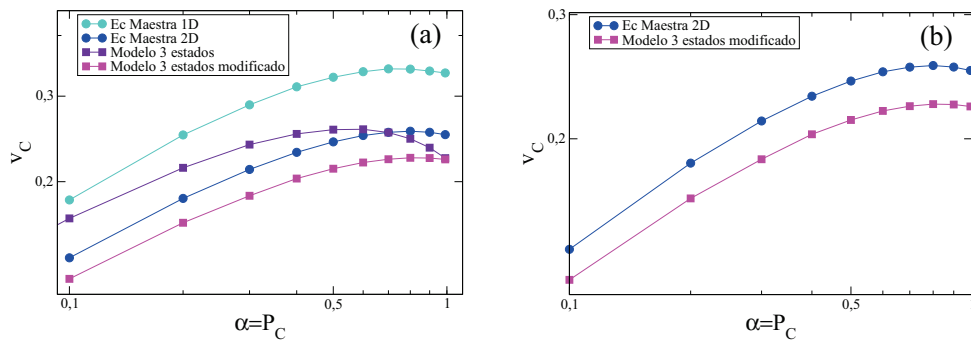


Figura 3.44: (a) Gráfico doble logarítmico de la velocidad en función de la probabilidad de crecimiento ($\alpha = P_C$), para resultados de la resolución de la ecuación maestra en 1D y 2D, y resultados de los experimentos *in silico* del Modelo de 3 estados y del Modelo de 3 estados modificado. (b) Sólo se muestran las curvas para la resolución de la ecuación maestra en 2D, y resultados de los experimentos *in silico* del Modelo de 3 estados modificado.

Por lo tanto, podemos concluir que la aproximación de campo medio obtenida a partir de la ecuación maestra en 2D describe muy bien el comportamiento del modelo de células con tres estados modificado. Sin embargo, los valores no son exactos. Esta diferencia quizás se deba a la escala temporal.

Por otro lado, estudiar la ecuación maestra con la simplificación de despreciar la difusión y rotación de células M nos permitió entender la influencia de dichos parámetros en el modelo propuesto. En efecto, se concluye que las células M podrían estar obstaculizando el avance del frente, y la posibilidad de que éstas difundan y roten, como en el caso del modelo original, permite que la interfaz avance más rápido. Sin embargo, esto no influye en la relación entre las densidades de sitios ocupados por las células en estado I_1 y M . La relación de los perfiles sigue siendo la misma.

3.3.3.2. Ecuación Maestra para el modelo de células con un estado

Para el caso de la ecuación maestra planteada para el modelo de células con un estado, se realizó el mismo análisis sobre la velocidad que para la ecuación del modelo de células con tres estados. En la figura 3.45 se comparan los resultados de las velocidades obtenidas del análisis de las ecuaciones para una y dos dimensiones, y los resultados de los experimentos *in silico*. Como fue observado para el modelo de células con tres estados, hay mejor acuerdo entre los resultados de la ecuación maestra en 2D y los experimentos *in silico*, que entre los resultados de 1D. Por otro lado, se observa un acuerdo razonable con respecto al comportamiento cualitativo para los tres casos, donde la velocidad aumenta en función de la probabilidad de crecimiento $\alpha = P_C$. Además, se observa un mejor acuerdo entre campo medio y simulación para valores pequeños de $\alpha = P_C$. La explicación para tal comportamiento parece tener origen en la aproximación de sitios independientes que se utiliza en la solución de campo medio, la cual funciona mejor cuando el sistema es poco denso en la región de crecimiento, como discutido por [73]. En la figura 3.29 se observa que el sistema se hace más denso con el aumento de α y, en la figura 3.39, que el perfil de densidades es más abrupto con el aumento de α , explicando de este modo por qué el mejor acuerdo se obtiene para valores pequeños de α .

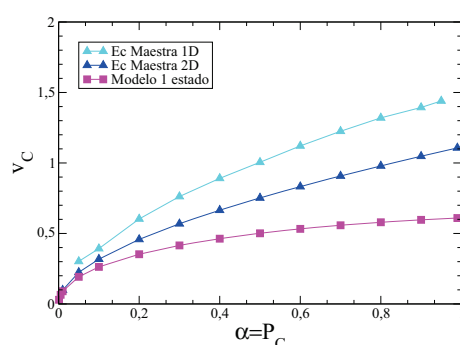


Figura 3.45: (a) Gráfico doble logarítmico de la velocidad en función de la probabilidad de crecimiento, para resultados de la resolución de la ecuación maestra en 1D y 2D, y resultados de los experimentos *in silico* del Modelo de 1 estado.

3.3.3.3. Ecuación de Fisher-Kolmogorov

La ecuación de Fisher-Kolmogorov es uno de los ejemplos más simples de ecuación no lineal de reacción-difusión. Es una ecuación fenomenológica que

se utiliza para describir un sistema con sólo un tipo de célula, donde están presente el crecimiento y la difusión. Para el caso unidimensional, en el que se presenta un crecimiento logístico con capacidad de carga igual a 1 [79], la ecuación tiene la forma

$$\frac{\partial}{\partial t}u = D\Delta u + \alpha u(1 - u), \quad (3.28)$$

donde la movilidad celular se tiene en cuenta en el primer término del lado derecho, mientras que la proliferación celular a tasa constante α se considera por medio del segundo término del lado derecho.

Esta ecuación se puede obtener como una aproximación de la solución de campo medio de la ecuación maestra planteada para el modelo de células con un estado (ecuación 3.22) al despreciar la contribución proliferativa a la difusión [73].

La ecuación de Fisher-Kolmogorov se ha utilizado para describir varios biosistemas, como por ejemplo la migración de células tumorales cerebrales cultivadas *in vitro* [80], la dinámica del comportamiento de las poblaciones bacterianas [81], etc. Para verificar si dicha ecuación representa una buena aproximación del comportamiento del modelo de 1 estado propuesto, se ha resuelto la ecuación FK en una dimensión utilizando métodos de integración descriptos anteriormente al inicio de la sección 3.3.2.

(1) Análisis de los perfiles de densidad.

Los perfiles de densidad de células obtenidos como resultado de la ecuación FK son soluciones de ondas viajeras, similares a las obtenidas en los análisis previos de las ecuaciones maestras y los resultados de los experimentos *in silico*. Dichas curvas se muestran en la figura 3.46

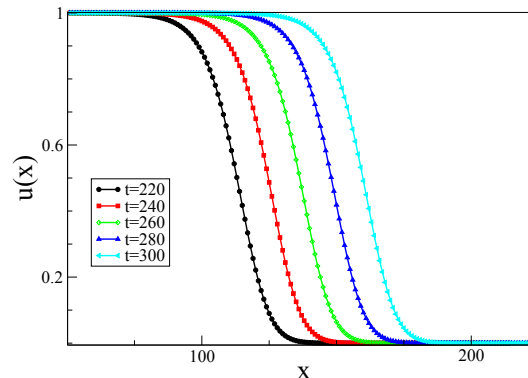


Figura 3.46: Perfiles de densidad obtenidos resolviendo la ecuación FK (3.28) para $\alpha = 0,1$.

Es importante mencionar que las ondas viajeras se propagan a velocidad constante, en concordancia con los resultados de los experimentos *in silico*. Sin embargo, si analizamos el comportamiento de la velocidad en función de la probabilidad de crecimiento, observamos grandes diferencias. En la figura 3.47 se muestra claramente que la curva de los resultados de la ecuación FK presenta un máximo de velocidad en $\alpha = 0,5$. Este comportamiento se debe a la relación entre la probabilidad de crecimiento y la probabilidad de difusión que se definió para el modelo propuesto, dada por $D = 1 - \alpha$, ya que en la ecuación de Fisher-Kolmogorov (ecuación 3.28) la difusión y la proliferación celular contribuyen en forma independiente para el avance del frente de onda.

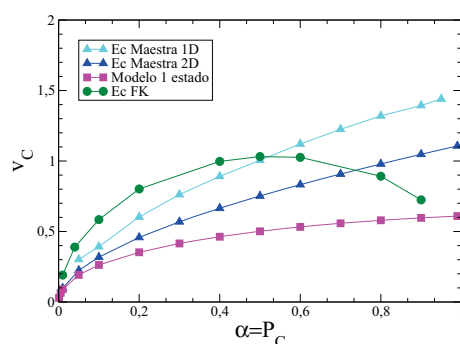


Figura 3.47: Gráfico lineal de la velocidad en función de la probabilidad de crecimiento $\alpha = P_C$, para resultados de la ecuación maestra en 1D y 2D, la ecuación FK y resultados de los experimentos *in silico* del Modelo de 1 estado.

Sin embargo, existe un mejor acuerdo entre los resultados de la ecuación FK y los resultados de las ecuaciones maestras desarrolladas y las simulaciones para α pequeño. Esto se debe a que en este límite la contribución de la proliferación a la difusión, que constituye la diferencia entre los resultados de campo medio y la ecuación de FK, puede ser despreciada.

En resumen, se concluye que la ecuación FK proporciona una adecuada descripción de campo medio de los perfiles de densidad pero no del comportamiento de la velocidad de propagación en función de la probabilidad de crecimiento, a excepción de α pequeñas. En sentido contrario, queda bien establecido que la ecuación maestra propuesta para el caso del modelo de células con un estado en 2D resulta ser una mejor aproximación para el modelo de crecimiento celular que planteamos.

Capítulo 4

Modelo de crecimiento celular en presencia de ruido congelado

En los sistemas biológicos se pueden utilizar las condiciones de crecimiento como una herramienta de control de la dinámica de crecimiento. Pero estas condiciones permiten una variación muy pequeña antes de transformar el ambiente en inviable para la célula. Por este motivo, para estudiar modificaciones en la dinámica de crecimiento de los cultivos debido a las propiedades del medio, Huergo et al proponen la utilización de metil celulosa, un polímero hidrosoluble que permite incrementar la viscosidad del medio de cultivo [27]. En dicho trabajo, se observa que las colonias en medio con metil celulosa presentan células grandes. Estas células grandes tienden a distribuirse en la interfaz como grandes extensiones que asemejan un bloqueo para las células más pequeñas. Sin embargo, estas células pequeñas alcanzan la interfaz a través de los espacios que quedan ocasionalmente formados entre las células grandes. Este fenómeno se puede relacionar con el ruido congelado. Además, encuentran que la velocidad de desplazamiento alcanza siempre un valor constante que depende de la naturaleza de las células y de las propiedades del medio. No han podido establecer si el efecto proviene del aumento de la viscosidad del medio, de un cambio en la interacción célula-sustrato, o de una disminución marcada en la tasa de reproducción de células cuando el medio de cultivo contiene metil celulosa. Sin embargo, obtienen un conjunto de exponentes críticos resultantes del crecimiento de las colonias con metil celulosa ($\alpha = 0,63(4)$ y $\beta = 0,75(5)$), concluyendo que dichos valores son los esperados para un sistema que crece bajo la influencia de un proceso de frenado a nivel local, dentro de la clase de universalidad QKPZ [27].

Motivados por estos resultados experimentales, y viendo las limitaciones experimentales a las que se enfrentan (ya sea la limitación en el tiempo, la cual podría afectar la estimación de los exponentes debido a que los intervalos no

son lo suficientemente grandes, o la limitación en la estadística), se pensó en la realización de un estudio de simulación computacional para aportar más información.

Luego de demostrar que el modelo de crecimiento propuesto (desarrollado en el capítulo 3) arroja resultados que concuerdan con resultados experimentales (sección 3.2.2.2 1-(b)), se aplica una perturbación al sistema: se agrega al modelo una sustancia distribuida al azar. Las células en contacto con dicha sustancia quedan inmóviles, representando el comportamiento de un ruido congelado. El objetivo de este capítulo es estudiar si dicha perturbación cambia la clase de universalidad, y cómo se ve afectada la dinámica de crecimiento de las células. Para alcanzar el objetivo, nuevamente se aborda el problema a través de experimentos *in silico*, y en forma complementaria, estudios analíticos.

4.1. Experimentos *in silico*: Modelo lineal con ruido congelado

Con el objetivo de estudiar variaciones en la dinámica de crecimiento del modelo de células en tres estados, se modifican las propiedades del medio. La modificación consiste en agregar una sustancia al sustrato o matriz donde crecen las células, y definir la interacción entre la matriz con sustancia y las células que crecen sobre ella. La sustancia agregada se distribuye al azar, ocupando sitios de la matriz y cubriendo en total un porcentaje de la misma. Iniciado el crecimiento, si una célula se ubica en un sitio con sustancia (independientemente del estado de la célula), dicha célula queda congelada, imposibilitada de crecer o difundir. Una posible interpretación biológica de dicho comportamiento es que la sustancia hace más difícil que los factores necesarios para el crecimiento lleguen a la superficie celular, debido a que el transporte de material se encuentra disminuido por la viscosidad de la solución. Además, el hecho de que se modifica la rigidez de la matriz extracelular es suficiente para inducir la transformación de células en cultivo, alterar la expresión de integrinas, incrementar el ensamblado de adhesiones focales y distorsionar la arquitectura tisular, todas características que ayudan a anclar a la célula [82]

La concentración de la sustancia μ determina el porcentaje de sitios de la matriz que contienen sustancia. Si la concentración es $\mu = 0$, no hay sustancia distribuída en la matriz, recuperando el modelo propuesto en la sección 3.2.2. Si la concentración es $\mu = 0,1$, el 10% de los sitios de la matriz contienen sustancia.

4.1.1. Descripción de la implementación del modelo

Para la implementación del modelo lineal perturbado se utiliza como base la implementación del modelo de células en tres estados desarrollado en el capítulo 3. Las reglas dinámicas (sección 3.1) y la relación entre las probabilidades, así como la variación en los tamaños de las muestras, siguen siendo las mismas que se describen en la sección 3.2.2.1.

Para estudiar el comportamiento de la interfaz de crecimiento, se utilizan las condiciones iniciales y de contorno definidas en la sección 3.2.2, con las que, a través de su implementación, se obtiene una geometría lineal. La elección de dichas condiciones permite verificar cómo es afectada la interfaz de crecimiento por la presencia de la sustancia. Por lo tanto, inicialmente la muestra contiene sitios vacíos o con sustancia, y la primera columna ocupada por células en estado I_2 .

En el proceso de la simulación, se sortea una célula al azar. Antes de proceder con las reglas de la dinámica definidas según el estado de la célula (dichas reglas se encuentran detalladas en la sección 3.1), se verifica si la célula está situada en un sitio que contiene sustancia. Si es así, la célula está bloqueada. Por lo tanto, sólo se incrementa el tiempo sin realizarse ningún cambio sobre la célula. Si el sitio no contiene sustancia, se procede como en el modelo anterior, ya que la célula se encuentra libre para realizar sus acciones. En líneas generales, debido a la presencia de la sustancia, las células se pueden congelar. Si todas las células que se encuentran en la interfaz están congeladas, la interfaz también se congela, y por lo tanto, el sistema no se modifica más, se detiene el crecimiento.

¿Cómo se define cuándo está congelada la interfaz?

Cada cierto tiempo se verifica si se ha realizado algún cambio de alguna célula, ya sea por crecimiento o difusión. Si no lo hay, la interfaz se supone congelada y el programa termina. Se verifica en tiempo cada $5N$, donde N es el número de células. ¿Es este tiempo suficiente? Una vez que se supone congelado el sistema, se hace una lista con todas las células que están en la interfaz y se verifica cuáles tienen sustancia. Se analizan distintas situaciones y en todas ellas más del 99,9% de las células se encuentran efectivamente con sustancia. De esta manera, se demuestra que dicho tiempo es suficiente para decir que la interfaz se encuentra congelada y se da por terminado el programa, ya que no habrá más cambios en el tiempo.

4.1.2. Medidas y resultados

Para todo el análisis realizado en este capítulo, se estudia el sistema con probabilidad de crecimiento $P_C = 0,99$. Se elige fijar la probabilidad debido

a que en este capítulo se centrará el estudio en los diferentes valores de la perturbación. Para la probabilidad $P_C = 0,99$, ya se demostró que el modelo sin perturbar pertenece a la clase de universalidad KPZ. El cálculo de la interfaz se realizó utilizando la definición MVI, definida en la sección 3.2.2.2.

Para estudiar como afecta la presencia de la sustancia a la interfaz de crecimiento, se analizó el efecto en los extremos de las concentraciones de la sustancia. Es decir, se estudió que le sucede al sistema si pocos sitios del sistema contienen sustancia, y que le sucede si gran parte de la muestra está cubierta por sustancia.

4.1.2.1. Concentración de sustancia $\mu = 0,1$

Se analizaron 1000 experimentos independientes (cada uno de ellos con una distribución diferente de la sustancia), utilizando diferentes tamaños del sistema D . Para una concentración de sustancia $\mu = 0,1$, todas las interfaces siguen avanzando en el tiempo, por lo tanto ningún experimento se congeló.

(a) *Análisis de la velocidad de propagación de la interfaz.*

Para estudiar la variación en la dinámica de crecimiento, como primera medida se observa la velocidad de propagación de la interfaz.

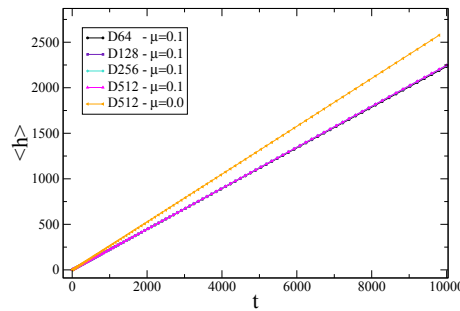


Figura 4.1: Dependencia de la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ con el tiempo para concentración de sustancia $\mu = 0,1$. Se muestran los datos para diferentes tamaños del sistema D , indicados en la figura. Con el fin de comparar los comportamientos, también se muestran los datos para $D = 512$ sin sustancia, es decir $\mu = 0,0$.

La figura 4.1 muestra la dependencia de la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ con el tiempo, para diferentes tamaños del sistema D y concentración de sustancia $\mu = 0,1$. Las líneas rectas obtenidas indican que las interfaces siguen avanzando a velocidades constantes. De la pendiente de

dichas rectas se obtiene el valor de la velocidad. Además se puede observar que la presencia de la sustancia retarda el crecimiento del sistema, ya que la velocidad de la interfaz es menor que la obtenida sin la sustancia.

(b) *Estudio y caracterización del ancho de la interfaz*

Con el objetivo de verificar si el comportamiento dinámico de la interfaz sigue perteneciendo a la misma clase de universalidad, se caracteriza el ancho de la interfaz.

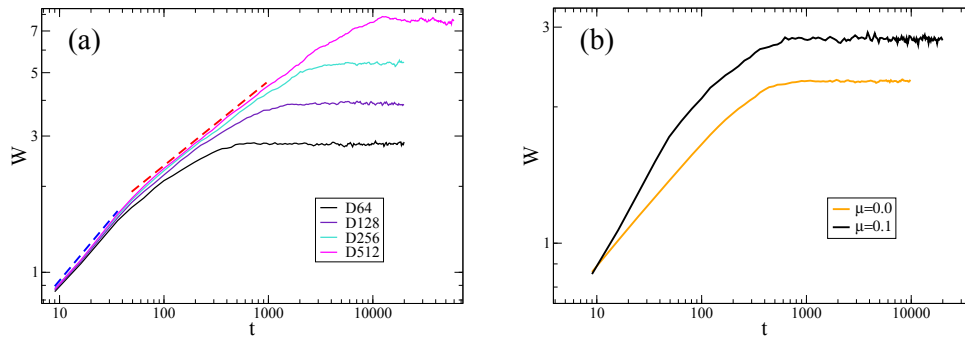


Figura 4.2: Gráficos doble logarítmicos del ancho de la interfaz W versus el tiempo: (a) Concentración de sustancia $\mu = 0,1$ y diferentes tamaños del sistema D . Del mejor ajuste de los datos para $D = 512$, se obtienen dos líneas punteadas con pendiente $\beta = 0,44(2)$ para $t < 40$ y pendiente $\beta = 0,30(3)$ para $t > 50$, de acuerdo a la ecuación 2.4. (b) Tamaño del sistema $D = 64$, para una concentración de sustancia $\mu = 0,1$ y sin sustancia ($\mu = 0,0$).

La figura 4.2 (a) muestra un gráfico doble logarítmico del ancho de la interfaz W en función del tiempo para una concentración de sustancia $\mu = 0,1$, donde dicho ancho fue calculado utilizando la ecuación 2.3. Los resultados analizados corresponden a muestras de diferentes tamaños, especificados en la figura. Como era de esperarse, se observa un aumento inicial seguido por un comportamiento de transición a un valor de saturación. Pero a diferencia del modelo sin la sustancia ($\mu = 0,0$), el aumento inicial se desarrolla en dos etapas. Realizando el ajuste de los datos, según la ecuación 2.4 (discutida en la sección 2.2) W comienza a aumentar con un exponente de crecimiento $\beta = 0,44(2)$ (hasta aproximadamente $t = 40$) y luego sigue incrementando con un $\beta = 0,30(3)$ para $D = 512$, el cual concuerda con el obtenido sin sustancia $\beta = 0,32(2)$ (ver gráfico 3.11). El comportamiento en los primeros tiempos es un efecto debido a la presencia de la sustancia y la condición inicial plana. Este se elimina cuando se parte de una condición inicial rugosa, como se verá en el estudio de la concentración de sustancia $\mu = 0,4$.

En la figura 4.2 (b) se comparan los datos para $D = 64$ con una concentración de sustancia $\mu = 0,1$ y sin sustancia ($\mu = 0,0$). Debido a la presencia de la sustancia, la interfaz alcanza una rugosidad de saturación mayor.

Para obtener el exponente de rugosidad α se realizaron dos estudios independientes. Por un lado, se analizó el comportamiento del ancho de saturación de la interfaz W_s versus el tamaño del sistema D , en un gráfico doble logarítmico mostrado en la figura 4.3 (a). Ajustando los datos con la ecuación 2.9 se obtuvo un valor de $\alpha = 0,47(4)$. Por otro lado, se analizó el comportamiento del factor de estructura $S(q)$ versus q , en un gráfico doble logarítmico mostrado en la figura 4.3 (b). En dicha figura se observa que $S(q)$ es independiente de D , de manera que $\alpha = \alpha_s$ [11]. Del mejor ajuste de los datos con la ecuación 2.18 se obtuvo $-(2\alpha_s + 1) = -1,89(5)$, es decir, $\alpha = \alpha_s = 0,45(5)$. Como se discutió en el capítulo 3, al obtenerse que $\alpha = \alpha_s$, se puede concluir que el factor de estructura exhibe un comportamiento no anómalo (véanse las ecuaciones 2.15 y 2.16).

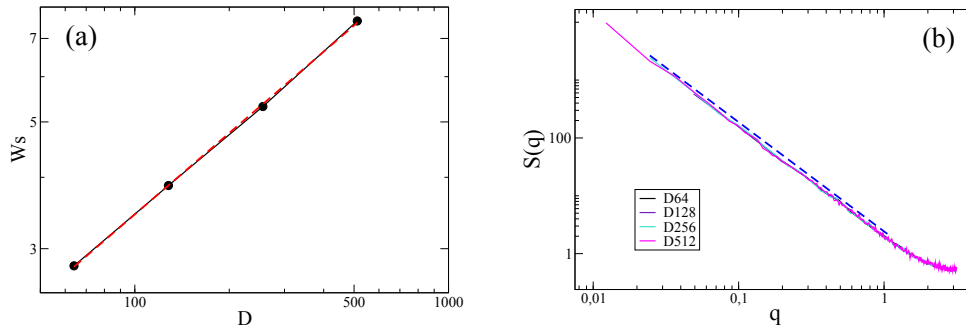


Figura 4.3: Estudio del exponente de rugosidad α , para una concentración de sustancia $\mu = 0,1$: (a) Gráfico doble logarítmico del ancho de saturación de la interfaz W_s versus el tamaño del sistema D . La línea punteada muestra el mejor ajuste de los datos, obteniéndose un valor de $\alpha = 0,47(4)$ utilizando la ecuación 2.9. (b) Gráfico doble logarítmico del factor de estructura $S(q)$ versus q . Utilizando la ecuación 2.18 se ajustaron los datos obteniéndose $\alpha = \alpha_s = 0,45(5)$. La línea punteada muestra el ajuste, la cual fue corrida para una mejor visualización.

Otro exponente que se puede estudiar para verificar si el comportamiento del sistema es no anómalo, es el *exponente de rugosidad local* α_{loc} [11], definido en la sección 2.2.2. Utilizando la ecuación 2.11 se calculó el ancho local de la interfaz en función del tamaño de la ventana d , para distintos tamaños del sistema D . Los datos se muestran en un gráfico doble logarítmico en

la figura 4.4. Se ajustó la curva para $D = 512$ con la ecuación 2.12 y se obtuvo el exponente $\alpha_{loc} = 0,48(4)$, confirmando que el sistema presenta un comportamiento no anómalo ($\alpha \approx \alpha_S \approx \alpha_{loc}$).

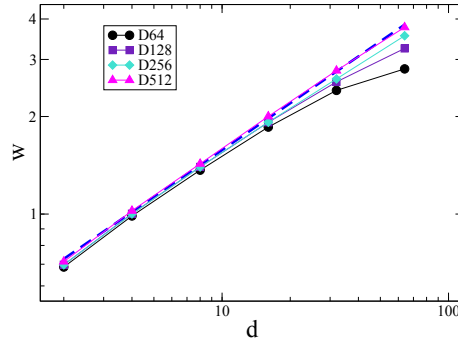


Figura 4.4: Gráfico doble logarítmico del ancho local de la interfaz en función del tamaño de la ventana d , obtenido para diferentes tamaños del sistema D y una concentración de sustancia $\mu = 0,1$. Utilizando la ecuación 2.12, la línea punteada muestra el mejor ajuste de los datos obteniéndose un valor del exponente $\alpha_{loc} = 0,48(4)$ para $D = 512$.

| Exp. | Medidos $\mu = 0,1$ | Medidos $\mu = 0,0$ | Publicados (KPZ) |
|----------------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| α | 0,47(4) <i>ec.(2.9)</i> | 0,48(3) <i>ec.(2.9)</i> | 1/2 |
| α_{loc} | 0,48(4) <i>ec.(2.12)</i> | — | 1/2 |
| α_S | 0,45(5) <i>ec.(2.18)</i> | 0,49(3) <i>ec.(2.18)</i> | 1/2 |
| β | 0,30(3) <i>ec.(2.4)</i> | 0,32(2) <i>ec.(2.4)</i> | 1/3 |

Cuadro 4.1: Resumen de los valores obtenidos de los exponentes para $\mu = 0,1$ y $\mu = 0,0$. Además se muestran los valores publicados correspondientes a la clase de universalidad KPZ [9].

En el cuadro 4.1 se resumen los valores de los exponentes medidos para $\mu = 0,1$ y $\mu = 0,0$. Tanto el exponente de rugosidad α como el exponente de crecimiento β sugieren que la dinámica de crecimiento de la interfaz con una concentración de sustancia $\mu = 0,1$ pertenece a la clase de universalidad KPZ, al igual que sin sustancia ($\mu = 0,0$). Para verificarlo, se realiza el escalado dinámico dado por la ecuación 2.7. Graficando W/D^α en función de t/D^z en escala doble logarítmica se debe obtener el colapso de las curvas que corresponden a diferentes tamaños del sistema. Utilizando los exponentes de

la clase de universalidad KPZ ($\alpha = 1/2, \beta = 1/3, z = 3/2$), se obtuvo un buen colapso de los datos presentados en la figura 4.2, demostrando que una pequeña concentración de sustancia no afecta la clase de universalidad (ver figura 4.5).

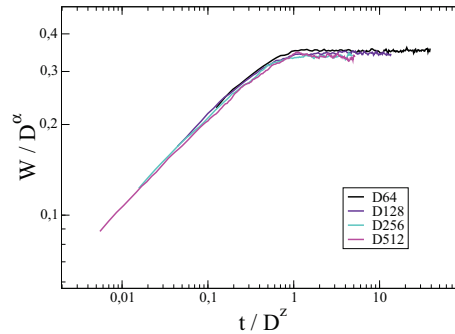


Figura 4.5: Gráfico doble logarítmico del ajuste de los datos mostrados en la figura 4.2, utilizando los exponentes de la clase de universalidad KPZ ($\alpha = 1/2$ y $z = 3/2$).

De acuerdo a lo discutido hasta ahora, toda la evidencia lleva a concluir que la dinámica de crecimiento de la interfaz del modelo de tres estados con una pequeña concentración de sustancia sigue perteneciendo a la clase de universalidad KPZ. Sin embargo, con una pequeña concentración de sustancia la velocidad de propagación del cultivo disminuye y el valor del ancho de saturación de la interfaz aumenta.

4.1.2.2. Concentración de sustancia $\mu = 0,4$

Para estudiar el efecto de una concentración de sustancia $\mu = 0,4$, se analizaron 5000 experimentos independientes (cada uno de ellos con una distribución diferente de la sustancia), utilizando diferentes tamaños del sistema D . En este caso, todas las interfaces se congelan rápidamente en el tiempo. En líneas generales, cuando se utilizan concentraciones $\mu \geq 0,4$, todas las interfaces se congelan. Sin embargo, no todas las interfaces se congelan al mismo tiempo, ya que el proceso de crecimiento es estocástico. En efecto, para un tiempo dado, y comparando varios experimentos, se pueden encontrar interfaces congeladas y no congeladas. Por lo tanto, se puede analizar el comportamiento de todas las interfaces juntas o teniendo en cuenta sólo las interfaces que se siguen moviendo.

(a) *Análisis de la velocidad de propagación de la interfaz.*

Al estudiar la velocidad de propagación de la interfaz para $\mu = 0,4$ se observa un comportamiento totalmente distinto al estudiado hasta ahora. La figura 4.6 (a) muestra la dependencia de la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ con el tiempo, para diferentes tamaños del sistema D , promediado sobre las interfaces no congeladas. Los datos se graficaron desde $t = 0$, en donde se promedia sobre 5000 experimentos, hasta la posición donde se pudo promediar como mínimo sobre 10 experimentos (a medida que los experimentos se van congelando no se consideran en el promedio). En dicha figura, se observa claramente que existe una dependencia con respecto al tamaño del sistema D . Recordemos que para $\mu = 0,1$, la velocidad es independiente de D . Además, cuanto mas pequeño es el tamaño del sistema, la interfaz se congela antes. Este comportamiento se puede observar en el recuadro de la figura 4.6, donde se define la densidad de interfaces no congeladas $\rho_{no-congeladas}(t)$ como el número de interfaces no congeladas sobre el número total de experimentos en función del tiempo.

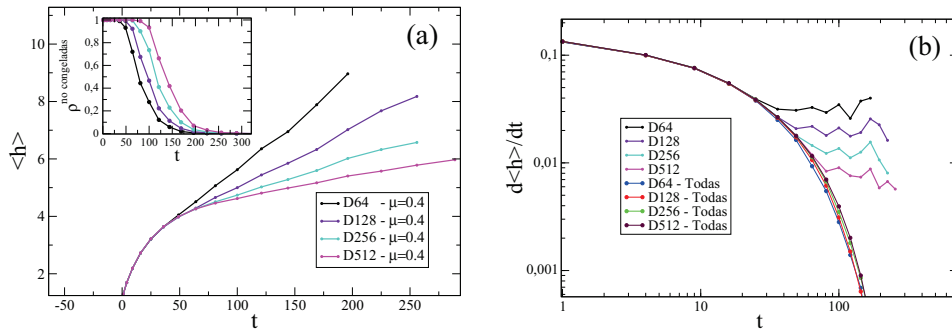


Figura 4.6: (a) Gráfico lineal de la dependencia de la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ con el tiempo para una concentración de sustancia $\mu = 0,4$, para diferentes tamaños del sistema D , indicados en la figura. Recuadro: gráfico lineal de la densidad de interfaces no congeladas en función del tiempo, para una concentración de sustancia $\mu = 0,4$ y diferentes tamaños del sistema D . Se observa que cuanto mas pequeño es el tamaño del sistema, las interfaces se congelan antes. (b) Gráfico doble logarítmico de la derivada de los datos mostrados en (a) respecto de t para $\mu = 0,4$. Además, se realiza el mismo análisis sobre el promedio de todas las interfaces, etiquetadas como todas.

En la figura 4.6 (b) se muestra la derivada de la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ con el tiempo en una escala doble logarítmica, estudiando tanto las interfaces no congeladas como el promedio de todas.

Para el caso de las curvas promediadas sobre las interfaces no congeladas, se observa que la velocidad disminuye y parece fluctuar en torno a un valor constante de velocidad cuando se comienzan a congelar las interfaces. Por el contrario, si se analizan todas las interfaces, se observa que la velocidad cae a cero debido a la influencia de las interfaces congeladas en el promedio.

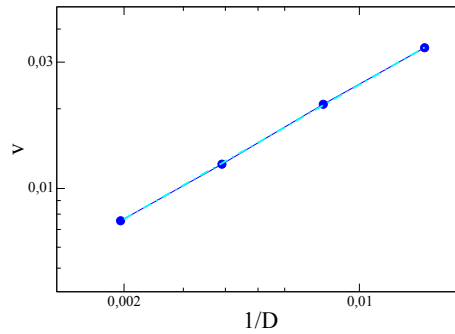


Figura 4.7: Gráfico doble logarítmico de la dependencia de la velocidad con el tamaño del sistema D , para una concentración de sustancia $\mu = 0,4$. Del ajuste de los datos con la ecuación 4.1 se obtiene la línea punteada, la cual arroja un exponente $\kappa = 0,72(1)$.

Calculando las velocidades a partir de las pendientes de las curvas presentadas en la figura 4.6 (a), se estudió la dependencia de la velocidad con D como se muestra en el gráfico doble logarítmico de la figura 4.7. Dicho estudio se realizó a partir de los tiempos en que la velocidad se hace constante ($t \geq 75$) y las interfaces no se congelaron aún. Recordemos que para tiempos suficientemente largos se observa que todas las interfaces se congelan, es decir que su velocidad es cero. En efecto, la figura 4.7 muestra un comportamiento de ley de potencia de la forma

$$v(D) = v(\infty) + A_1(1/D)^\kappa. \quad (4.1)$$

Del mejor ajuste de los datos se obtienen un exponente $\kappa = 0,72(1)$, $A_1 = 0,6984$ y $v(\infty) \sim 0$. Considerando que $v(\infty)$ es cero, se puede concluir que para un sistema de tamaño infinito, la velocidad es cero, o esa el sistema está congelado. A tamaños menores, la velocidad que se obtiene es un artefacto debido al tamaño finito del sistema. Antes de que la interfaz se congele totalmente, esta adquiere una velocidad debido a que algunos de sus sitios no se han congelado aún y avanzan rápidamente.

(b) *Estudio y caracterización del ancho de la interfaz.*

El estudio del ancho de la interfaz para una concentración de sustancia $\mu = 0,4$ no es trivial. La figura 4.8 muestra un gráfico doble logarítmico del ancho de la interfaz W en función del tiempo, donde dicho ancho fue calculado utilizando la ecuación 2.3 para un tamaño de sistema $D = 512$. En párrafos anteriores se comentó que no todas las interfaces se congelan al mismo tiempo, y que por lo tanto, se puede analizar el comportamiento de todas las interfaces juntas o teniendo en cuenta sólo las interfaces que se siguen moviendo. En efecto, los datos se analizaron por separado de la siguiente manera:

- el ancho W promedio de todas las interfaces estudiadas, congelados o no (curva color rojo - *Todas*). Las interfaces congeladas mantienen en el tiempo el W que presentan en el momento de congelarse. Es importante tener en cuenta que el valor estacionario del ancho de la interfaz no se debe a que el sistema alcanzó un ancho de saturación (como es observado para el caso de $\mu = 0,1$ o sin sustancia) sino a que todas las interfaces se congelaron.

- el ancho W promedio de las interfaces que no se congelaron para cada tiempo (curva color negro - *No congeladas*),

- el ancho W que presenta cada interfaz en el tiempo en el que se congela (puntos turquesas - *Congeladas*).

Dichos datos se graficaron en escala doble logarítmica en la figura 4.8 (a), donde se puede observar que tempranamente las interfaces comienzan a congelarse. Aquellas interfaces que siguen avanzando en tiempos largos presentan un valor de ancho que se incrementa cada vez más con el tiempo, como se puede ver por las curvas negra y turquesa de dicha figura.

Por otro lado, se puede comparar el crecimiento del ancho W promedio de las interfaces no congeladas (*No congeladas*) para una concentración de sustancia $\mu = 0,4$ con el ancho de la interfaz W promedio para una concentración de sustancia $\mu = 0,1$. Dicha comparación se muestra en la figura 4.8 (b), donde se observa que luego de cierto tiempo ($t > 50$), el ancho de la interfaz para $\mu = 0,1$ aumenta con un exponente $\beta = 0,30(3)$, que es el exponente de crecimiento que presenta la dinámica de la interfaz sin sustancia ($\mu = 0,0$), como se discutió en el contexto de la figura 4.2. Por el contrario, el ancho de la interfaz para $\mu = 0,4$ sigue creciendo con un exponente mayor. En efecto, para el caso de concentraciones $\mu \geq 0,4$ las interfaces se quedan congeladas antes de que el ancho de la interfaz alcance el valor de saturación que se genera debido al efecto de tamaño finito. Por lo tanto, se puede inferir que el estudio del ancho de la interfaz va a depender de la condición inicial del sistema.

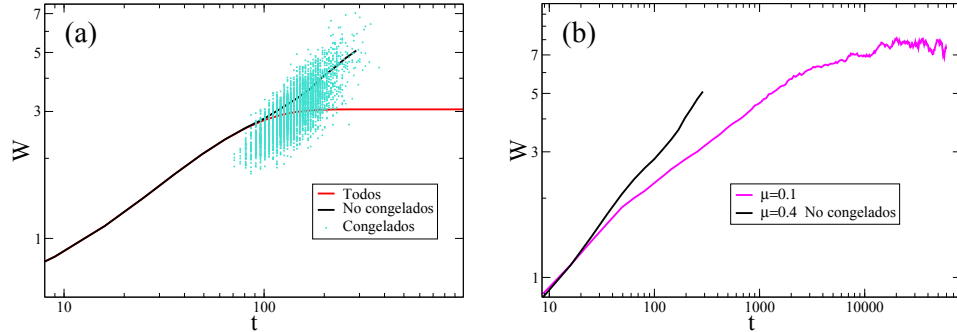


Figura 4.8: (a) Gráfico doble logarítmico del ancho de la interfaz W versus el tiempo, obtenido para $D = 512$ y una concentración de sustancia $\mu = 0,4$. (b) Comparación del ancho de la interfaz W promediando sobre las interfaces no congeladas para concentraciones de sustancia $\mu = 0,4$ y $\mu = 0,1$. Esta última ya fue discutida en el contexto de la figura 4.2.

Condición inicial rugosa

Para una concentración de sustancia $\mu = 0,4$ las interfaces se quedan congeladas rápidamente. Si la dinámica de crecimiento comienza con una interfaz lineal, el sistema no logra alcanzar el valor de saturación que se genera debido al efecto de tamaño finito, como se discutió anteriormente para tamaño $D = 512$. Para analizar si el comportamiento depende de la condición inicial, se comienza a estudiar la dinámica de crecimiento del experimento sin sustancia, y una vez que el ancho de la interfaz alcanza su valor de saturación, se agrega la sustancia con una concentración $\mu = 0,4$. Los datos obtenidos son presentados en la figura 4.9. Teniendo en cuenta las curvas para $D = 64$ y $D = 128$, se observa que tanto las interfaces de la condición inicial plana como rugosa evolucionan hacia el mismo orden de rugosidad, donde se congelan. Para los casos de tamaños mayores, las interfaces de la condición inicial plana se congelan en un valor de rugosidad menor que las interfaces que comienzan con una condición inicial rugosa. Esto es debido a que se emplea una concentración de sustancia muy alta, por lo que las interfaces se congelan rápidamente no permitiendo llegar a ninguna conclusión.

Los resultados sugieren que, para la concentración de la sustancia $\mu = 0,4$, la condición inicial afecta la dinámica del ancho de la interfaz. También se observa que independientemente de la condición inicial, ya sea rugosa o lisa, el sistema no es capaz de alcanzar el valor de saturación del ancho de la interfaz debido al efecto de tamaño finito, ya que todas las interfaces se congelan a tiempos relativamente cortos.

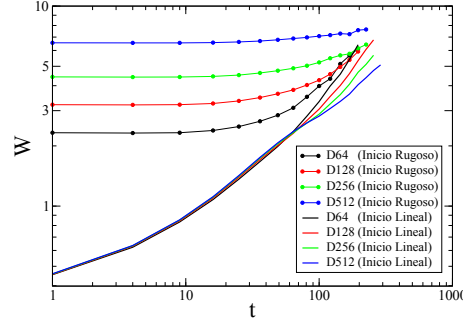


Figura 4.9: Gráfico doble logarítmico del ancho de la interfaz W versus el tiempo, obtenido para distintos tamaños de matriz D y una concentración de sustancia $\mu = 0,4$, con condiciones iniciales de interfaz lineal y rugosa.

Teniendo en cuenta todo el análisis realizado hasta ahora, podemos concluir que la interfaz de crecimiento para una concentración $\mu \geq 0,4$ se congela a tiempos cortos y su dinámica presenta un comportamiento no universal.

4.1.2.3. Transición de fase congelado-descongelado

Hasta aquí se han estudiado dos casos extremos de la concentración de sustancia. Por un lado, para baja concentración de sustancia ($\mu = 0,1$) las interfaces avanzan con un comportamiento universal tipo KPZ. Por el otro, para alta concentración de sustancia ($\mu = 0,4$) las interfaces se congelan mostrando un comportamiento no universal.

Al analizar los extremos de la concentración de la sustancia, se observa que la incorporación de dicha sustancia introduce una analogía entre el movimiento de la interfaz y la Teoría de Fenómenos Críticos para la transición congelado-descongelado de una interfaz. Es decir, existe una fuerza crítica F_c tal que:

- $F < F_c$ la interfaz se congela luego de cierto tiempo finito,
- $F > F_c$ la interfaz se mueve a una velocidad finita que depende de F .

En este caso, se propone que la relación entre la fuerza y la concentración de la sustancia es lineal de la forma $F \sim 1 - \mu$ y $F_c \sim 1 - \mu_c$.

Por lo tanto, se puede estudiar el fenómeno como una transición de fase, donde la velocidad actúa como parámetro de orden. Siguiendo la ecuación 2.31, se obtiene:

$$v \propto \left(\frac{\mu_c - \mu}{1 - \mu_c} \right)^\theta, \quad (4.2)$$

donde θ se conoce como exponente de velocidad.

De acuerdo a lo discutido anteriormente, se espera que a concentraciones bajas de sustancia, $\mu < \mu_c$, es decir en la fase dinámica, las interfaces se propaguen libremente caracterizadas por la clase de universalidad KPZ. Por el contrario, cuando las concentraciones de sustancia son elevadas $\mu > \mu_c$, es decir en la fase congelada, se espera que la dinámica de la interfaz del modelo deje de pertenecer a la clase de universalidad KPZ.

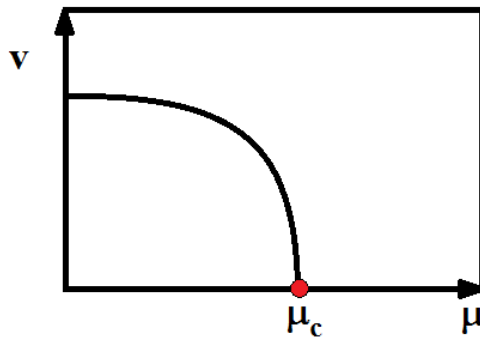


Figura 4.10: Esquema de la transición de fase congelado-descongelado, donde el parámetro de orden es la velocidad.

A los efectos de caracterizar esta transición de fase, se plantea como primer objetivo determinar el valor aproximado de μ_c .

(1) Determinación de μ_c :

(a) *Análisis de la velocidad de propagación de la interfaz en función de μ .*

Uno de los análisis que se puede realizar para hallar el valor aproximado de μ_c , es estudiar la velocidad en función de la concentración de sustancia μ . Para ello se estudia la dependencia de la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ con el tiempo, para distintas concentraciones de la sustancia y tamaño del sistema $D = 512$, según se muestra en la figura 4.11 (a). A partir de las pendientes de las curvas mostradas se obtiene la velocidad. En dicha figura se observa que la velocidad de la interfaz disminuye al aumentar la concentración de la sustancia. Sobre el promedio de 1000 experimentos, para las concentraciones estudiadas ninguna interfaz se congeló.

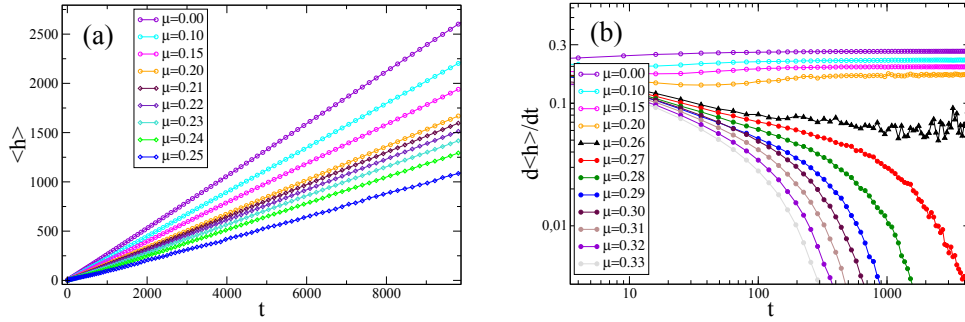


Figura 4.11: (a) Dependencia de la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ con el tiempo para distintas concentraciones de sustancia, para el tamaño del sistema $D = 512$. Sobre el promedio de 1000 experimentos, para las concentraciones estudiadas ninguna interfaz se congeló. (b) Gráfico doble logarítmico de la derivada de la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ con el tiempo para distintas concentraciones de la sustancia, de las cuales algunas son mostradas en (a). Los datos mostrados fueron calculados promediando sobre todas las interfaces, congeladas y no congeladas.

Otra manera de analizar la variación de la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ con el tiempo es estudiar su derivada. En la figura 4.11 (b) se observa que para concentraciones de sustancia $\mu \leq 0,2$, la velocidad de la interfaz alcanza un régimen constante para valores de $t \geq 300$. Por el contrario, para concentraciones mayores ($\mu \geq 0,27$) se observa que la velocidad de la interfaz decae rápidamente a cero. En estos casos, las curvas son promedios de todas las interfaces, congeladas y no congeladas. La concentración de sustancia $\mu = 0,26$ tiene un comportamiento único, la velocidad disminuye aproximadamente como ley de potencia.

A partir de las figuras 4.11 (a) y (b) se obtienen los valores de las velocidades de las interfaces en función de la concentración de la sustancia. Desde la primera figura, se obtienen los valores estudiando la pendiente de las rectas, y desde la segunda figura, ajustando una constante para los tiempos donde la velocidad se estabiliza en un valor. Por supuesto que para los valores estudiados en ambos casos las velocidades obtenidas desde los distintos análisis deben coincidir. Esto se observa en la figura 4.12 (a), donde se muestra la velocidad de la interfaz en función de $1 - \mu$. Para obtener el valor de la concentración crítica de la sustancia μ_c , estudiamos la curva de dicha figura utilizando la ecuación 4.2. Se proponen un valor de μ_c y se transforma el eje x de la forma $x = (\mu_c - \mu)/(1 - \mu_c)$. El procedimiento se repite para varios valores de μ_c propuestos. Para encontrar el valor de μ_c de la transi-

ción, se grafican en escala doble logarítmica las distintas curvas obtenidas y la curva que presente un comportamiento lineal, el cual satisface la ecuación 4.2, es la que fue graficada con el valor correcto de μ_c . En la figura 4.12 (b) se muestran dichas curvas. Se observa que el comportamiento lineal se obtiene para $\mu_c = 0,260(2)$, y utilizando la ecuación 4.2, se obtiene un valor de $\theta = 0,20(3)$.

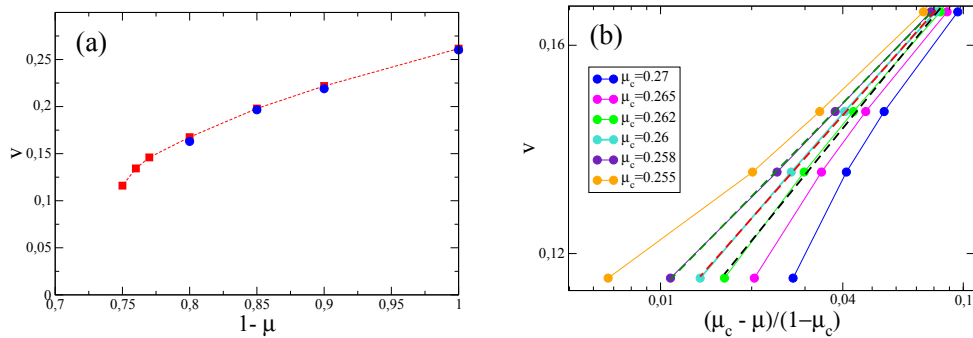


Figura 4.12: (a) Velocidad de la interfaz en función de la concentración de sustancia μ , para tamaño del sistema $D = 512$. Los puntos azules son los valores obtenidos del análisis de la figura 4.11 (b). (b) Gráfico doble logarítmico, donde se transforma el eje de las ordenadas de la figura (a), para distintos valores de μ_c propuesto. Los datos son ajustados utilizando la ecuación 4.2, obteniéndose para $\mu_c = 0,260(2)$ un valor $\theta = 0,20(3)$.

(b) *Análisis de la probabilidad de congelado de la interfaz en función de μ .*

Una manera independiente de encontrar el valor de μ_c es estudiando cual es la probabilidad de que la interfaz se congele según la concentración de la sustancia μ . Se llama probabilidad de congelado al número de interfaces congeladas sobre el número de experimentos realizados. En dicho estudio se analizaron 5000 interfaces para cada tamaño de sistema D . En la figura 4.13 (a) se muestra la transición desde que todas las interfaces se encuentran congeladas (Probabilidad de congelado=1) hasta que todas las interfaces se encuentran libres (Probabilidad de congelado=0), para distintos tamaños del sistema D . Se observa que, a medida que aumenta D , la transición se vuelve cada vez más abrupta. Es decir, hay una relación entre la concentración μ_c y el tamaño del sistema D .

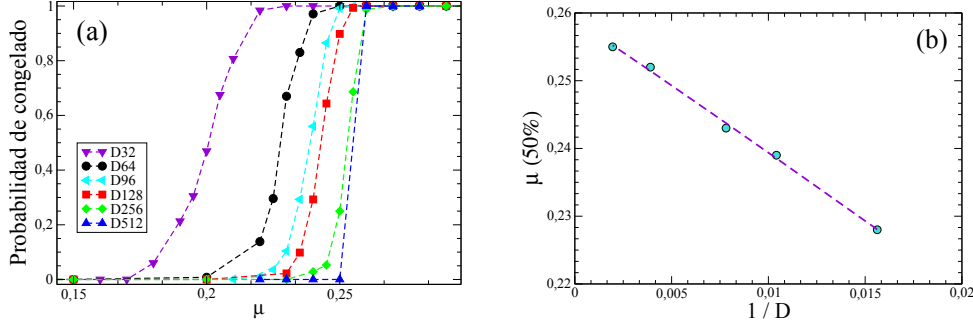


Figura 4.13: (a) Probabilidad de congelado de la interfaz en función de la concentración de la sustancia μ , para diferentes tamaños de sistema D . Las simulaciones se realizaron hasta $t = 20,000$. Las interfaces que no se congelaron para ese tiempo se las considera sin congelar. (b) Gráfico logarítmico-lineal de $\mu(50\%)$ en función de la inversa del tamaño del sistema $1/D$. Se ajustan los datos utilizando la ecuación 4.5, obteniéndose un valor de $\mu_c = 0,259(3)$ y $\nu_{\parallel} = 1,03(3)$.

Existe una longitud de correlación correspondiente al tamaño característico de las regiones congeladas, denominada ξ_{\parallel} . El comportamiento de dicha longitud ya fue discutida en la sección 2.2.6 en el modelo DPD. Cuando μ se acerca a μ_c , los tamaños de las regiones congeladas divergen según la ecuación

$$\xi_{\parallel}(\mu) \propto (\mu_c - \mu)^{-\nu_{\parallel}} \quad (4.3)$$

donde ν_{\parallel} se conoce como exponente de longitud de correlación paralela.

Dicha ecuación corresponde a una muestra infinitamente grande. Cuando se estudian muestras de tamaño finito, la concentración de sustancia crítica μ_c depende de D . Por lo tanto, cuando la interfaz se congela, $\xi = D$, la ecuación 4.4 brinda un método para extrapolar al límite infinito los datos que se obtienen con muestras finitas.

$$\mu_c(\infty) - \mu_c(D) \propto D^{-1/\nu_{\parallel}}, \quad (4.4)$$

Por lo tanto,

$$\mu_c(D) = \mu_c(\infty) - AD^{-1/\nu_{\parallel}}, \quad (4.5)$$

donde A es una constante.

Se define $\mu(50\%)$ como la concentración de sustancia a la que se congelan el 50% de las interfaces estudiadas para un dado tamaño de sistema D .

Cada una de las curvas mostradas en la figura 4.13 puede ser ajustada con la función error, a partir de la cual se puede determinar aproximadamente el valor de $\mu(50\%)$. El procedimiento es el mismo que el realizado en la sección 3.2.2.2 para el análisis del caso $P_C = 0,10$ de las curvas de densidad de sitios ocupados por células. Por lo tanto, los valores de A_1 obtenidos del ajuste de la función error son los valores de $\mu(50\%)$ para cada tamaño de sistema D . En la figura 4.13 (b) se grafica en escala lineal $\mu(50\%)$ en función de la inversa del tamaño del sistema $1/D$, observándose un comportamiento de línea recta. Por lo tanto, según la ecuación 4.5, el valor de ν_{\parallel} es $1,03(3)$ y el valor de la ordenada al origen de dicha recta es $\mu_c = 0,259(3)$. La elección de estudiar $\mu(50\%)$ es una elección arbitraria, ya que tanto el valor del exponente ν_{\parallel} como el valor de la ordenada al origen, y por lo tanto el valor de μ_c , es independiente de dicha elección. Lo que cambia es la pendiente de la recta, la cual es una constante que no se utiliza para este análisis.

Hasta aquí, se han realizado dos métodos de análisis independientes, a partir de los cuales se obtuvo un valor de la concentración de sustancia crítica $\mu_c \sim 0,259(3)$, que contempla los dos valores encontrados y sus errores. Una vez cumplido el primer objetivo, se continúa con la caracterización de la dinámica de crecimiento de la interfaz muy cerca del punto de transición.

(2) Dinámica de crecimiento de la interfaz muy cerca del punto crítico

(a) Análisis de la velocidad de propagación de la interfaz

Para comenzar con la caracterización de la dinámica de crecimiento de la interfaz se analizó el comportamiento de la velocidad de dicha interfaz. Para el valor de la concentración crítica $\mu_c = 0,26$, se estudió la derivada de la posición media de la interfaz $\langle h \rangle$ en función del tiempo, para diferentes tamaños del sistema D . Dicho estudio se realizó promediando, por un lado, las interfaces no congeladas y, por otro, todas las interfaces. En la figura 4.14 (a) se muestra la derivada de la posición media de la interfaz $\langle h \rangle$ versus el tiempo en escala doble logarítmica. Al estudiar la dinámica de crecimiento para la concentración de sustancia crítica, los resultados presentan mucho ruido, sugiriendo que se debe trabajar con sistemas más grandes y, por lo tanto con tiempos mayores. Por ejemplo, dentro de la fase congelada, para una concentración muy cercana al punto crítico ($\mu = 0,27$), los ruidos comienzan a amortiguarse. La figura 4.14 (b) muestra el mismo análisis que en (a) pero para $\mu = 0,27$, observándose un comportamiento más claro, considerando la misma estadística en los dos casos.

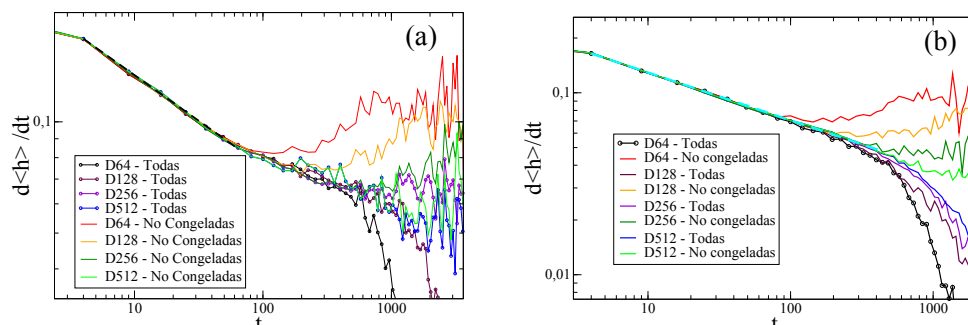


Figura 4.14: (a) Derivada de la posición media de la interfaz en función del tiempo para una concentración de sustancia $\mu_c = 0,26$. Se grafican las curvas obtenidas promediando las interfaces no congeladas, y las curvas obtenidas promediando todas las interfaces. Desde el mejor ajuste de los datos, según la ecuación 4.6, se obtiene un valor de $q = 0,25(5)$. (b) Mismo análisis que en (a), pero para una concentración muy cercana al punto crítico ($\mu = 0,27$). Del mejor ajuste, se obtiene un valor de $q = 0,26(5)$.

Para el valor de la concentración crítica, la velocidad de propagación de la interfaz muestra un comportamiento de ley de potencia de la forma:

$$v(t) \propto t^{-q}, \quad (4.6)$$

donde q es el exponente de velocidad crítica.

Ajustando los valores de la figura 4.14 (a) con la ecuación 4.6, se obtiene un valor de $q = 0,25(5)$.

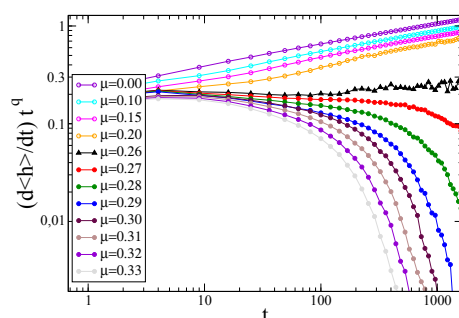


Figura 4.15: Ajuste de los datos mostrados en la figura 4.11 (b), utilizando el valor $q = 0,25(5)$ a través de la ecuación 4.6.

Por lo tanto, se realizó el ajuste de los datos mostrados en la figura 4.11

(b) utilizando el valor de $q = 0,25(5)$, como se muestra en la figura 4.15. Se espera que, para el valor crítico, el comportamiento sea constante. Sin embargo, se observa que para $\mu_c = 0,26$, el comportamiento fluctúa en torno a un valor que parecería tener un pequeño aumento con el tiempo. En efecto, para el tamaño estudiado en la figura, $D = 512$, quizás el valor de μ_c debería ser apenas mayor, dentro del error del valor obtenido de $\mu = 0,259(3)$.

(b) *Estudio del ancho de la interfaz de crecimiento.*

Para seguir caracterizando la dinámica de crecimiento de la interfaz en el punto de transición, se estudió la dependencia del ancho de la interfaz con el tiempo. Los datos obtenidos se muestran en el gráfico doble logarítmico de la figura 4.16 (a), donde dicho ancho fue calculado utilizando la ecuación 2.3. Los resultados analizados corresponden a muestras de diferentes tamaños, especificados en la figura.

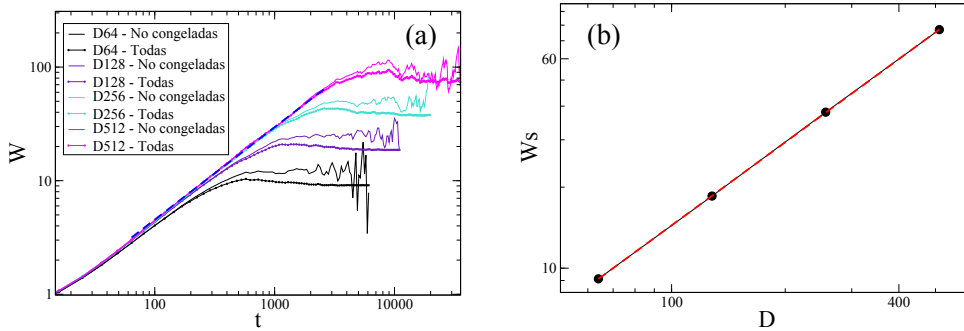


Figura 4.16: (a) Gráfico doble logarítmico del ancho de la interfaz en función del tiempo para una concentración de sustancia $\mu_c = 0,26$. Se grafican las curvas obtenidas promediando las interfaces no congeladas, y las curvas obtenidas promediando todas las interfaces. Desde el mejor ajuste de los datos, según la ecuación 2.4, se obtiene un valor del exponente de crecimiento $\beta = 0,81(3)$. (b) Gráfico doble logarítmico del ancho saturado de la interfaz en función del tamaño del sistema D , para una concentración de sustancia $\mu_c = 0,26$. En este caso se analizaron las curvas obtenidas promediando todas las interfaces. Desde el mejor ajuste de los datos, según la ecuación 2.9, se obtiene un valor del exponente de rugosidad $\alpha = 1,03(4)$.

Realizando el ajuste de los datos para la mayor red estudiada ($D = 512$), según la ecuación 2.4 (discutida en la sección 2.2.2), se obtiene un valor del exponente de crecimiento $\beta = 0,81(3)$, donde para el ajuste se considera valores de tiempo mayores a $t = 80$. Por otro lado, tomando los

valores de saturación de los anchos de todas las interfaces en función del tamaño del sistema D y utilizando la ecuación 2.9, se obtuvo un valor del exponente de rugosidad $\alpha = 1,03(4)$. Dicho análisis se muestra en el gráfico doble logarítmico de la figura 4.16 (b). Una vez obtenidos los exponentes, se calcula el exponente dinámico $z = \alpha/\beta = 1,3(1)$ y se realiza el colapso de las curvas para distintos tamaños del sistema D , como se muestra en la figura 4.17.

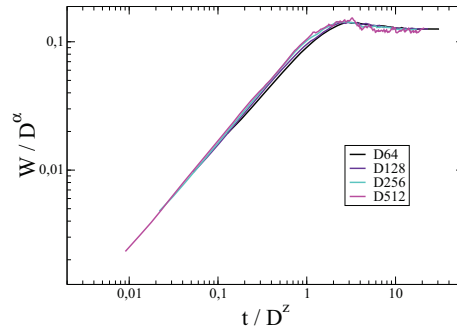


Figura 4.17: Colapso de las curvas presentadas en la figura 4.16 (a), obtenidas promediando todas las interfaces para distintos tamaños del sistema D . Los valores de los exponentes utilizados son $\alpha = 1,03(4)$ y $z = 1,3(1)$.

A los efectos de completar la caracterización de la interfaz en el punto de transición, se estudió el factor de estructura $S(q)$. Sin embargo, los resultados obtenidos no son confiables debido a que la interfaz presenta grandes sobresalientes y esto influye con más fuerza en redes pequeñas. Por lo tanto, para lograr una correcta estimación se deberían estudiar redes más grandes con una mayor estadística.

(c) *Caracterización de la fase congelada.*

Para caracterizar la fase congelada, se estudia la velocidad promediada sobre todas las interfaces en función del tiempo (Ver curvas para $\mu > 0,26$ presentadas en la figura 4.11). Siguiendo un tratamiento equivalente al propuesto para el análisis de procesos epidémicos [83], en la fase congelada la velocidad de la interfaz presenta un comportamiento exponencial de la forma:

$$v \propto e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (4.7)$$

donde τ es el tiempo característico de congelado. A medida que el sistema se acerca al punto de transición, el tiempo característico de congelado τ diverge

$$\tau \propto (F - F_c)^{-\nu t}, \quad (4.8)$$

donde ν_t es el exponente de correlación temporal.

Por lo tanto, se estudió la velocidad en función del tiempo en un gráfico en escala logarítmico-lineal, para distintas concentraciones de sustancia μ , como se muestra en la figura 4.18 (a). Utilizando la ecuación 4.7 se ajustaron las curvas presentadas en dicha figura, obteniéndose el comportamiento de τ en función de la concentración de sustancia μ . Los resultados se presentan en un gráfico en escala doble logarítmica en la figura 4.18 (b). A partir de la ecuación 4.8 se obtiene un valor del exponente de correlación temporal $\nu_t = 1,35(5)$.

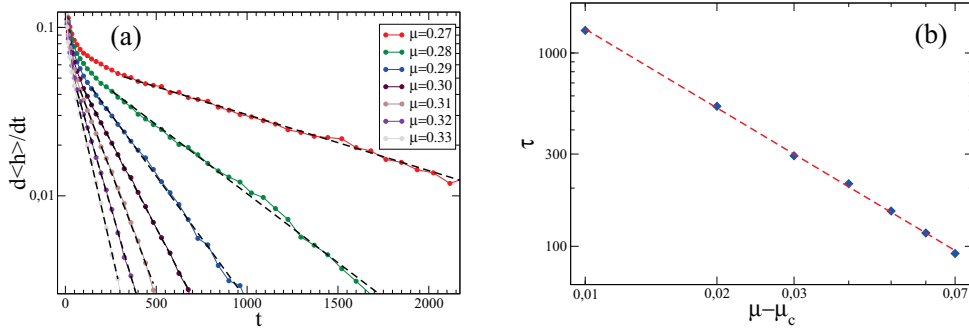


Figura 4.18: (a) Gráfico en escala logarítmico-lineal de la velocidad en función del tiempo, para distintas concentraciones de sustancia μ y tamaño de sistema $D = 512$. (b) Gráfico en escala logarítmico-lineal del comportamiento del tiempo característico de congelado τ en función de la concentración de sustancia μ . Utilizando la ecuación 4.8, se obtiene un valor del exponente de correlación temporal $\nu_t = 1,35(5)$.

(d) *Relaciones entre exponentes definidos en el punto de transición*

Existen sólo tres exponentes independientes que caracterizan la interfaz en la transición de descongelado: el exponente de velocidad θ , el exponente de rugosidad α y el exponente dinámico z . Existen otros exponentes que pueden ser deducidos a partir de relaciones entre estos.

Debido al ruido congelado aleatorio, se puede considerar que el ancho de la superficie es proporcional a la altura media $H(t) = \langle h(x, t) \rangle$, tomando como origen de referencia a los puntos congelados. Es decir, es posible considerar que $H(t) \sim W(t) \sim t^\beta$ para tiempos tempranos [84]. Entonces $v(t) = dH(t)/dt \sim t^{\beta-1}$ en μ_c y comparando con la ecuación 4.6, se obtiene la relación

$$\beta + q = 1, \quad (4.9)$$

donde β es el exponente de crecimiento y q es el exponente de velocidad crítica.

En este caso, para la concentración de sustancia crítica $\mu_c = 0,26$, se obtuvo $\beta = 0,81(3)$ y $q = 0,25(5)$. Por lo tanto, se satisface la relación 4.9, donde se tiene que $\beta + q = 1,06(8)$.

Como se describió en la sección 4.1.2.3 1.(b), cerca del punto crítico existe una longitud de correlación paralela ξ_{\parallel} correspondiente al tamaño característico de los dominios congelados que diverge siguiendo la ecuación 4.3. De la misma manera, existe una longitud de correlación perpendicular proporcional al ancho de la superficie ξ_{\perp} , la cual presenta el mismo comportamiento con el exponente de correlación perpendicular ν_{\perp} . Los exponentes que caracterizan estas dos longitudes de correlación se relacionan de la forma $\nu_{\perp} = \alpha\nu_{\parallel}$, según discutido en la sección 2.2.6. Por otro lado, el movimiento cercano al punto de transición es compuesto por saltos de tamaño ξ_{\perp} , en tiempos ξ_t . Es decir, la velocidad de propagación promedio del estado estacionario de la interfaz se puede escribir de la forma

$$v \sim \frac{\xi_{\perp}}{\xi_t} \sim \frac{|F - F_c|^{-\nu_{\perp}}}{|F - F_c|^{-\nu_t}} \sim |F - F_c|^{\theta} \quad (4.10)$$

de donde se obtiene la relación $\theta = \nu_t - \nu_{\perp}$.

A partir de los valores de los exponentes obtenidos estudiando el modelo de crecimiento propuesto, se puede calcular el exponente de correlación perpendicular ν_{\perp} siguiendo dichas relaciones:

$$\nu_{\perp} = \alpha\nu_{\parallel} = 1,03(4) * 1,03(3) = 1,06(7) \quad (4.11)$$

$$\nu_{\perp} = \nu_t - \theta = 1,35(5) - 0,20(3) = 1,15(8) \quad (4.12)$$

Dentro del error, coinciden los valores obtenidos de ν_{\perp} para las dos relaciones, donde los valores utilizados fueron calculados de manera independiente. Sin embargo, dichos valores no se corresponden con los valores reportados en la literatura [85].

Por otro lado, según el trabajo de Song y Kim [85], $\tau \sim (\xi_{\parallel})^z$. Siguiendo las relaciones $\xi_{\parallel}(F) \sim |F - F_c|^{-\nu_{\parallel}}$ y $\tau(F) \sim |F - F_c|^{-\nu_t}$ se puede estimar el exponente dinámico z como $z = \nu_t/\nu_{\parallel}$. Del mismo modo, también se puede obtener el exponente de crecimiento β de la relación $\beta = \alpha/z = \nu_{\perp}/\nu_t$. Por

| Exp. | Medidos | Estimados | Publicados (QEW) |
|----------|----------------------|---|----------------------------------|
| α | 1,03(4) ^a | — | 1 – 1,25[57, 86, 87, 88, 89, 90] |
| β | 0,81(3) ^b | 0,8(1) ^c | 0,85 – 0,88[57, 89, 90] |
| z | — | 1,3(1) ^d - 1,3(1) ^e | 1,45(7)[57] - 1,42[89] |
| θ | 0,20(3) ^f | — | 0,24(3)[57] - 0,25(3)[89, 90] |

Cuadro 4.2: Resumen de los exponentes críticos relevantes medidos y estimados en este trabajo. Además se muestran los valores publicados correspondientes a la clase de universalidad QEW. Cada letra superíndice corresponde a la ecuación empleada para medir/estimar el exponente indicado: *a*: ec.(2.9), *b*: ec.(2.4), *c*: ec.(4.13), *d*: ec.(2.10), *e*: ec.(4.14), *f*: ec.(4.2).

lo tanto, a través de estas nuevas relaciones se pueden verificar los valores de los exponentes obtenidos del estudio del modelo de crecimiento propuesto:

$$\beta = \nu_{\perp}/\nu_t = 1,1(1)/1,35(5) = 0,8(1) \quad (4.13)$$

$$z = \nu_t/\nu_{\parallel} = 1,35(5)/1,03(3) = 1,3(1) \quad (4.14)$$

Estos resultados concuerdan perfectamente con el valor medido $\beta = 0,81(1)$ en la sección 4.1.2.3 (2) b), y el valor obtenido $z = 1,3(1)$, calculado a partir de $z = \alpha/\beta$ con α también medido en la misma sección.

A los efectos de una mayor claridad, los valores de los exponentes críticos relevantes medidos y calculados se presentan ordenados en la cuadro 4.2. Además se muestran los valores publicados correspondientes a la clase de universalidad QEW.

4.1.3. Estudio del modelo con una superficie inicial inclinada

Como se comentó en la sección 2.2.6, los modelos discretos, en presencia de ruido congelado, se pueden dividir en dos clases de universalidad, ambas clases descritas por la ecuación 2.33 que define la ecuación QKPZ. En la primera clase de universalidad, el coeficiente $\lambda = 0$ (o $\lambda \rightarrow 0$ cuando $f \rightarrow 0$), mientras que en la segunda clase de universalidad, λ diverge en la transición de descongelado según la ecuación 2.34. Por mucho tiempo, se discutió si

esta última clase es la misma para los casos positivos y negativos de λ o si se desprenden dos clases distintas. Dicha discusión es estudiada en la sección 4.2.2. Para obtener evidencia de la existencia o no del término no lineal, se estudia el comportamiento de la velocidad media de la interfaz en función de la pendiente global de la interfaz m . Dicho estudio permite clasificar el modelo de crecimiento propuesto verificando si el término no lineal de la ecuación que lo representa es significativo o despreciable.

Operacionalmente, se modifican las condiciones iniciales y de contorno del modelo propuestas en la sección 4.1.1. Sobre la red cuadrada que representa la matriz de crecimiento, la condición inicial ya no será sólo la primer columna ocupada con células, sino que se define una pendiente inicial m . Para lograr dicha pendiente inicial se llena la matriz con células en estado I_2 de la siguiente manera: moviéndonos por las filas, desde la posición $i = 0$ hasta $i = D - 1$, se va calculando el valor de $j = mi$ para cada i y a partir de ese valor de j hasta $j = 0$ se llena la fila de células. Por supuesto que al ser una red discreta, la pendiente será escalonada. En la figura 4.19 se muestra una imagen típica de una configuración inicial, para tamaño del sistema $D = 32$ y una pendiente inicial $m = 0,5$. Para las condiciones de contorno, se utilizan condiciones helicoidales, es decir $h(D - 1, t) = h(0, t) + mD$. En este caso, la elección de dichas condiciones se debe a que se desea verificar si es afectada la interfaz de crecimiento por la presencia de una pendiente inicial.

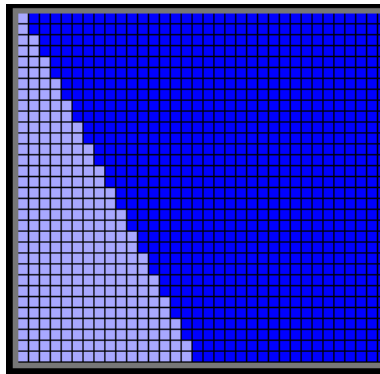


Figura 4.19: Imagen de la condición inicial del sistema. Tamaño del sistema $D = 32$ y pendiente $m = 0,5$. Más detalles en el texto.

4.1.3.1. Velocidad de la interfaz

Para analizar la dependencia de la velocidad de la interfaz con la pendiente inicial, se estudia la posición media de la interfaz de crecimiento $\langle h \rangle$ en función del tiempo, para distintos valores de la pendiente inicial y diferentes concentraciones de sustancia μ . De dicho análisis se obtienen líneas rectas, las cuales indican que las interfaces crecen a velocidad constante y cuyas pendientes son las velocidades de cada caso. La figura 4.20 (a) muestra la velocidad de la interfaz en función de la pendiente inicial m , para diferentes concentraciones de sustancia μ , obtenidas para un tamaño de sistema $D = 512$. Para obtener el valor de λ para cada concentración, se transforma el eje de las ordenadas $x = m$ a la forma $x = m^2$, obteniéndose las rectas que se muestran en la figura 4.20 (b). Siguiendo la ecuación 2.30, de las pendientes de dichas rectas se obtienen los valores de λ . En la figura 4.21 (a) se muestra λ en función de la concentración de sustancia μ .

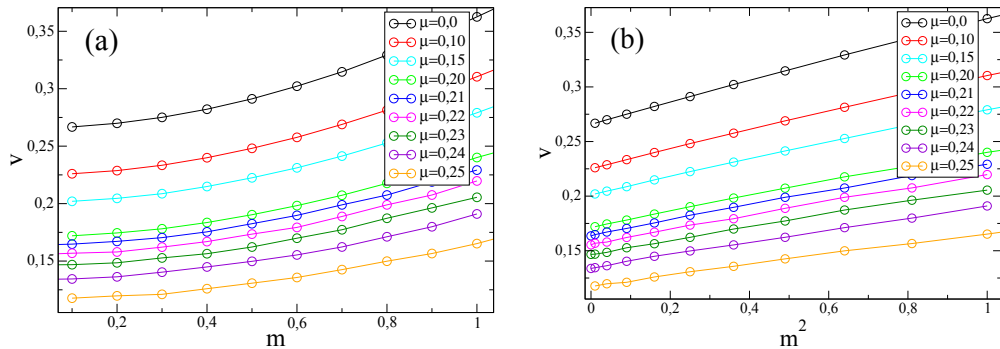


Figura 4.20: (a) Gráfico lineal de la velocidad de la interfaz en función de la pendiente inicial m , para diferentes concentraciones de sustancia μ y para un tamaño de sistema $D = 512$. (b) Gráfico de las curvas presentadas en (a), transformando el eje de las ordenadas $x = m$ a la forma $x = m^2$ para luego aplicar la ecuación 2.30.

A medida que nos acercamos al punto crítico, es decir $(\mu_c - \mu) \rightarrow 0$, λ presenta un comportamiento de ley de potencia, según la ecuación 2.34. Por lo tanto, siguiendo dicha ecuación, se analiza el comportamiento de λ en función de la fuerza reducida, la cual tiene la forma $f = (\mu_c - \mu)/(1 - \mu_c)$. Utilizando $\mu_c = 0,26$, del mejor ajuste se obtiene un valor de $\phi = -0,20(3)$, como se muestra en la figura 4.21 (b).

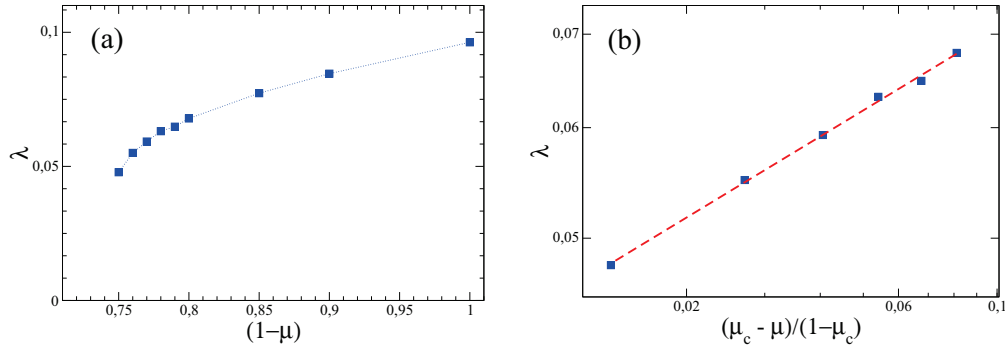


Figura 4.21: (a) Gráfico lineal del comportamiento de λ en función de la concentración de sustancia μ . (b) Gráfico doble logarítmico del comportamiento de λ en función de la fuerza reducida, para los valores cercanos al punto de transición. La fuerza reducida tiene la forma $f = (\mu_c - \mu)/(1 - \mu_c)$. Utilizando $\mu_c = 0,26$ y siguiendo la ecuación 2.34 se obtiene un valor de $\phi = -0,20(3)$.

A modo de verificar los exponentes obtenidos del análisis del modelo, las curvas de la figura 4.20 deberían colapsar siguiendo la relación 2.35. Por supuesto que dicho colapso debe realizarse para valores de concentración de sustancia μ cercanos al punto de transición, es decir $0,20 \leq \mu \leq 0,25$. Tomando $\theta = 0,20(3)$ y $\phi = -0,20(3)$ se logra un buen colapso de las curvas. Para valores de μ menores, las curvas no colapsan. Esto es debido a que a medida que el sistema se aleja del punto crítico, el modelo cambia su comportamiento teniendo finalmente un comportamiento universal tipo KPZ cuando la concentración de sustancia se desvanece.

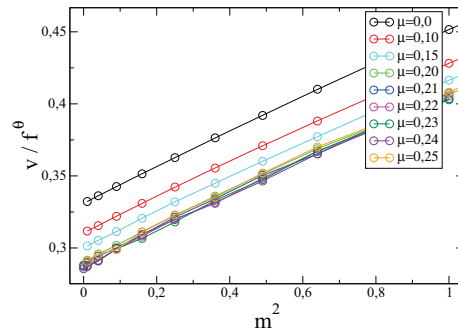


Figura 4.22: Colapso de las curvas presentadas en la figura 4.20, siguiendo la relación 2.35 y utilizando $\theta = 0,20(3)$ y $\phi = -0,20(3)$. Se recuerda que la fuerza reducida tiene la forma $f = (\mu_c - \mu)/(1 - \mu_c)$.

Hasta aquí, los resultados de la figura 4.21 permiten inferir que el modelo estudiado en presencia de una sustancia presenta un coeficiente λ que se desvanece a medida que nos acercamos al punto de transición. Basado en el hecho que $\lambda \rightarrow 0$ en el punto crítico y que no hay contradicciones entre los exponentes obtenidos y los reportados para QEW (ver cuadro 4.2), se puede concluir que el modelo propuesto con una concentración de sustancia tendiendo a la concentración crítica pertenece a la clase de universalidad QEW, donde el coeficiente $\lambda \rightarrow 0$ cuando $(\mu_c - \mu) \rightarrow 0$.

Dentro de la clase de universalidad QEW, existe un modelo llamado *Random Field Ising Model (RFIM)*, descrito por la teoría isotrópica. Este modelo está definido por espines interactuando, con valores posibles -1 y 1, ubicados en una red. Sobre dicha red actúan un campo externo y un campo local congelado, el cual representa el ruido congelado. Una característica muy importante de este modelo es que permite la formación de sobresalientes (overhangs) en la interfaz. Amaral et. al. [57] analizan dicho modelo, reportando un valor de $\phi < 0$, y por lo tanto $\lambda \rightarrow 0$ cuando $(F - F_c) \rightarrow 0$. El comportamiento encontrado, les permite inferir que cerca del punto de transición, la morfología de la interfaz corresponde a la cáscara de un cluster de percolación isotrópico, el cual no tiene una orientación definida. Un cambio en las condiciones de contorno no afectan el proceso de crecimiento y no esperan ninguna divergencia del término no-lineal cuando F se acerca a F_c . Sin embargo, para grandes F , el efecto del desorden congelado se desvanece y pueden observar una orientación promedio de la interfaz. Para tales valores, esperan que la presencia de términos no lineales, de origen cinemático, sea relevante. Aunque claramente el modelo con ruido congelado propuesto en este trabajo no es un modelo RFIM, el comportamiento descrito por Amaral et. al. en su trabajo [57] presenta una gran concordancia con el comportamiento del modelo propuesto en este trabajo. En efecto, en ambos modelos, el crecimiento lateral juega un papel fundamental.

La interfaz puede ser descripta por una interfaz monovaluada cuando en el estudio de la dinámica sólo importa la posición más alta de cada columna, y esto lleva a una divergencia de λ en el punto de transición. Cuando no se puede justificar la erosión de los overhangs, se debe utilizar la definición de interfaz multivaluada, y esto implica que λ se desvanece en el punto de transición, llevando a los experimentos o modelos a la clase de universalidad QEW, como es sugerido por Amaral et. al. con relación al modelo RFIM. Por lo tanto, se podría inferir que a medida que nos acercamos al punto crítico, y los overhangs comienzan a ser relevantes, la dinámica de crecimiento de la interfaz del modelo propuesto pasa de pertenecer a la clase de universalidad KPZ a pertenecer a la clase de universalidad Q-EW.

4.2. Estudio analítico

En líneas generales, en la sección 4.1 se ha estudiado el modelo de crecimiento de células con tres estados en presencia de una sustancia, la cual actúa como un ruido congelado. Variando la concentración de dicha sustancia, se analizaron los distintos comportamientos del modelo antes, durante y después del punto de transición.

En esta sección, se estudia la transición congelado-descongelado a través de la solución numérica de la ecuación Kardar-Parisi-Zhang con ruido congelado QKPZ (ecuación 2.33). Dicha ecuación representa el típico modelo interfacial en no-equilibrio avanzando en un medio desordenado. Se analizan por separado los casos del coeficiente no lineal λ positivo y negativo, ya que muestran un comportamiento cualitativamente diferente: el caso positivo muestra una transición continua que puede estar relacionado con DPD, mientras que en el caso negativo hay una transición discontinua y las interfaces aparecen facetadas. Algunos estudios han argumentado desde diferentes perspectivas que ambos casos comparten el mismo comportamiento universal, aunque otros lo contradicen. Mediante el uso de una serie de técnicas de cálculo y de escalado, se verifica si estos casos pertenecen a la misma clase de universalidad. Además, se analiza el caso en el que no está presente el término no lineal, es decir la ecuación QKPZ con $\lambda = 0$, la cual se conoce como ecuación *quenched Edwards-Wilkinson*.

4.2.1. Descripción detallada del análisis

Para analizar las propiedades espectrales, se estudió numéricamente la ecuación 2.33 con $\lambda < 0$, $\lambda > 0$ y $\lambda = 0$, en una red unidimensional. Se consideró un esquema de discretización estándar de diferencias finitas en anillos de tamaño L . Es decir, un arreglo unidimensional con condiciones de contorno periódicas, donde se define $h(x, t)$ como la altura de la interfaz y x varía desde 0 a $L - 1$ [9, 61, 63]. Se podrían haber implementado algoritmos más refinados como el propuesto en [91], pero no eran necesarios para el propósito de este trabajo.

Para la realización de los diferentes análisis, se mantuvieron las siguientes definiciones. Las condiciones iniciales corresponden a una interfaz plana $h(x, t = 0) = \text{constante}$. El tiempo se discretiza en unidades de $\Delta t = 0,01$. Se define el parámetro $\nu = 1$ y, siguiendo análisis previos [63], se toma el ruido congelado distribuido uniformemente en $[-a/2, a/2]$ con $a = 4,642$. Para implementar dicho ruido congelado, a medida que la interfaz avanza hacia una nueva posición, $h(x) + 1$, se sortea un valor del ruido congelado en x . Este valor se mantiene fijo hasta que la interfaz se mueva sobrepasando

dicha posición. En ese caso se actualiza el valor del ruido en forma aleatoria. Se promedia sobre 1000 realizaciones con diferente distribución aleatoria del ruido congelado. Se ha verificado que los resultados son robustos frente a cambios en estas opciones. Para obtener el valor de la fuerza crítica F_c de cada caso estudiado, se varía el valor de F en un rango amplio en forma decreciente, verificando cuándo el 100 % de las interfaces estudiadas se encuentran congeladas (para un tiempo máximo $t_{max} = 1000000$).

4.2.2. Ecuación Q-KPZ

Como se discutió en la sección 2.2.6, la ecuación QKPZ se describe de la siguiente manera

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \nu \nabla^2 h + \frac{\lambda}{2} (\nabla h)^2 + F + \eta(\mathbf{x}, h), \quad (4.15)$$

donde $h(x, t)$ es la altura local de la interfaz y $F > 0$ es la fuerza impulsora. El primer término del lado derecho (proporcional a la constante ν) describe la relajación de la interfaz causada por la tensión superficial y el segundo término es el término no lineal dominante, relacionado al crecimiento lateral. $\eta(x, h)$ es el ruido congelado generado por el desorden, con $\langle \eta(\mathbf{x}, h) \eta(\mathbf{x}', h') \rangle = \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}') \Delta(h - h')$, donde Δ es una función que decae rápidamente.

Esta ecuación se suele completar con la prescripción de que la interfaz no puede moverse hacia atrás, es decir

$$\frac{\partial h}{\partial t} < 0 \rightarrow \frac{\partial h}{\partial t} = 0. \quad (4.16)$$

La ecuación 4.15 presenta una transición de fase congelado-descongelado en un cierto valor crítico F_c de la fuerza impulsora F . Para $F > F_c$ las interfaces se mueven con una velocidad finita, mientras que para $F < F_c$ las interfaces quedan congeladas por las impurezas representadas por el ruido.

Según lo expuesto en la sección 2.2.6, todos los estudios realizados de la ecuación QKPZ con λ positivo concuerdan en su comportamiento y en los exponentes que definen su clase de universalidad, conocida como DPD. Sin embargo, no hay consenso en la literatura sobre el estudio con λ negativo. Por eso es que se decidió estudiar en detalle el caso N-QKPZ. Para ello, mediante el empleo de técnicas espectrales, se analizaron los resultados de la ecuación 4.15 con λ negativo con el objetivo de determinar si la formación de facetas y, en última instancia, el signo del término no lineal en la ecuación QKPZ juegan un papel relevante o no.

4.2.2.1. Medidas y resultados

(1) $\lambda > 0$ (P-QKPZ)

La figura 4.23 muestra el comportamiento de la interfaz para el caso P-QKPZ (con $\lambda = 0,5 > 0$) en distintos tiempos. Para este caso, el valor encontrado de la fuerza crítica es $F_c = 1,1$. Para $F < F_c$ (figura 4.23 (a)), la interfaz crece hasta quedar totalmente congelada. El exponente de rugosidad medido en el punto de transición es $\alpha = 0,63(1)$, en buen acuerdo con la expectativa para la clase *DPD*. Para $F > F_c$ (figura 4.23 (b)) la interfaz sigue avanzando libremente, y se obtiene el exponente de rugosidad esperado para KPZ, es decir $\alpha = 0,50(1)$. Teniendo en cuenta que estas clases de universalidad se entiende bien [9] y están muy bien estudiadas, no se han realizado estudios numéricos más extensos de los casos λ positivos.

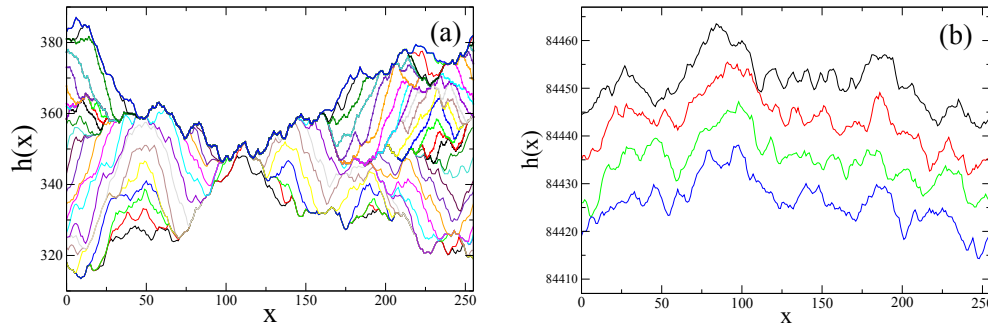


Figura 4.23: Evolución temporal de una interfaz KPZ moviéndose en un medio desordenado de $(1+1)$ -dimensiones, con un tamaño $L = 256$, $\lambda = 0,5$ y $F_c = 1,1$. (a) Caso P-QKPZ, con $F = 1,00 < F_c$ y diferentes tiempos (de abajo hacia arriba $t = 199000$ a $t = 233000$ en intervalos uniformes). (b) Caso KPZ, con $F = 1,50 > F_c$ y diferentes tiempos (de abajo hacia arriba $t = 9997000$ a $t = 10000000$ en intervalos uniformes).

(2) $\lambda < 0$ (N-QKPZ)

La figura 4.24 muestra el comportamiento de la interfaz en el caso N-QKPZ ($\lambda = -0,5 < 0$) en distintos tiempos.

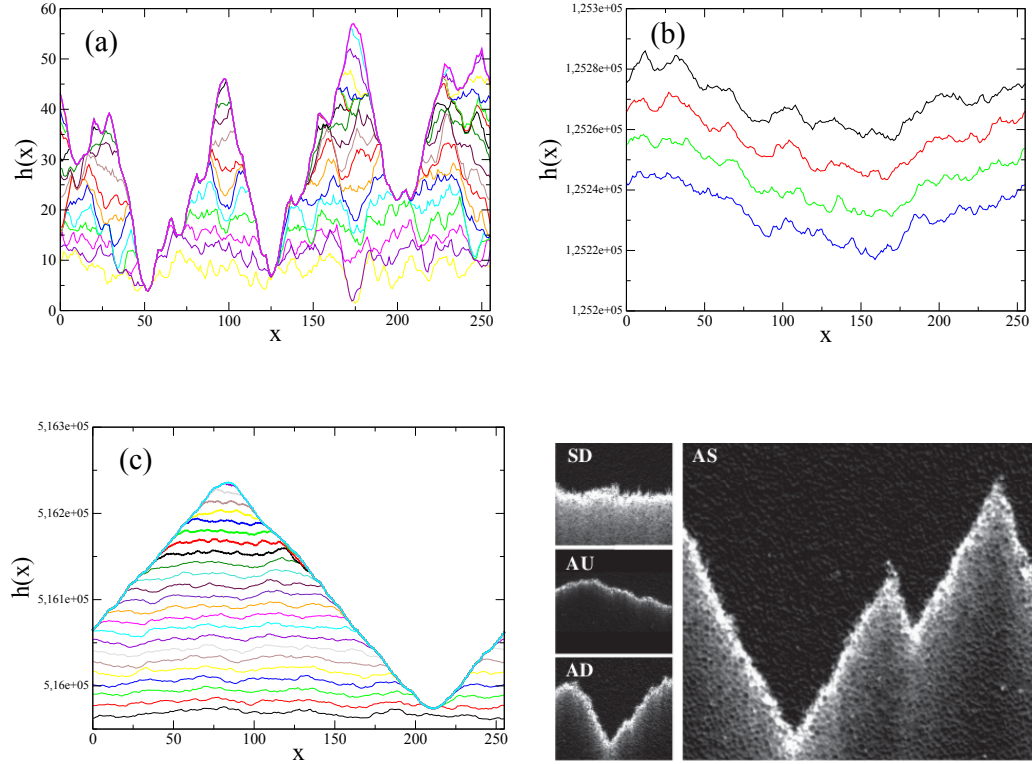


Figura 4.24: Evolución temporal de una interfaz KPZ moviéndose en un medio desordenado de $(1 + 1)$ -dimensiones, con un tamaño $L = 256$, $\lambda = -0,5$ y $F_c = 1,98$. (a) Caso N-QKPZ, con $F = 1,50 < F_c$ y diferentes tiempos (de abajo hacia arriba $t = 1000$ a $t = 10000$ en intervalos uniformes). (b) Caso KPZ, con $F = 2,00 > F_c$ y diferentes tiempos (de abajo hacia arriba $t = 9997000$ a $t = 10000000$ en intervalos uniformes). (c) Caso cercano al punto de transición, con $F = 1,97 < F_c$ y diferentes tiempos (de abajo hacia arriba $t = 42563000$ a $t = 42586000$ en intervalos uniformes). (Panel inferior derecho) Imagen de la formación de facetas observadas en un experimento de propagación de un frente de reacción en un medio desordenado [92].

Para este caso $\lambda = -0,5$, el valor encontrado de la fuerza crítica es $F_c = 1,98$. Para $F < F_c$ (figura 4.24 (a)) la interfaz crece y rápidamente queda totalmente congelada. Para $F > F_c$ (figura 4.24 (b)) la interfaz sigue avanzando libremente. Pero para el caso de $F < F_c$ muy cerca del punto de transición (figura 4.24 (c)), la interfaz queda totalmente congelada exhibiendo, como se esperaba, facetas características. Además, se muestra la formación de facetas observadas en un experimento de propagación de un

frente de reacción en un medio desordenado [92] (figura 4.24). De acuerdo con los resultados anteriores, al estudiar el comportamiento de la interfaz variando F se observa una transición congelado-descongelado de primer orden, donde la velocidad promedio de la interfaz salta discontinuamente desde cero a un valor constante positivo.

(a) *Fase descongelada: $F > F_c$*

Para F suficientemente grandes, el desorden congelado debe ser irrelevante por encima de ciertas escalas de longitud y tiempo, y por lo tanto la interfaz que se mueve libremente debe seguir la dinámica KPZ estándar. En la figura 4.25 para $F \gg F_c$ se observa que, en el régimen de tiempos grandes, $S(q, t)$ escala como una ley de potencias, según la ecuación 2.15, con exponente $2\alpha + 1 = 2,03(4)$, es decir, con $\alpha = 0,515(20)$. Este comportamiento corresponde a un comportamiento no anómalo estándar de Family-Vicsek. Utilizando los exponentes de KPZ ($\alpha = 1/2$ y $z = 3/2$) se realizó un excelente colapso de los datos, como se muestra en el recuadro de la figura 4.25. Por lo tanto, la interfaz moviéndose pertenece a la clase de universalidad KPZ estándar, como se esperaba.

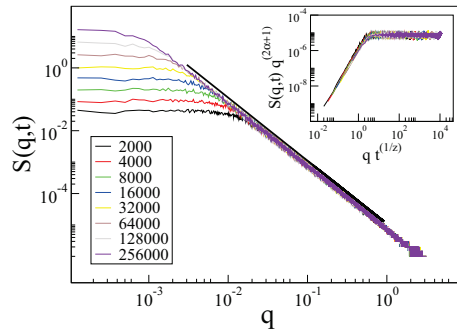


Figura 4.25: Comportamiento supercrítico para el caso N-QKPZ: Gráfico del factor de estructura $S(q, t)$ en función del número de onda q , obtenido para $F = 3 > F_c$, tamaño del arreglo $L = 5000$ y diferentes tiempos. Del mejor ajuste en el régimen de grandes q , a partir del cual según la ecuación 2.15 se obtiene un $\alpha = 0,51(2)$. En el recuadro se muestra el colapso de los datos usando la ecuación 2.7 con $\alpha = 1/2$ y $z = 3/2$

(b) *Fase congelada: $F < F_c$*

Para el caso de una sola realización, como muestra la figura 4.24 (c), se desarrolla un centro congelado bien definido. En el caso de dicha figura el centro se encuentra cerca de $x = 210$. Observando cuidadosamente la figura se encuentra que las laderas que rodean el pico no son sólo líneas rectas sino

que tienen cierta rugosidad intrínseca. Por lo tanto, analizando el factor de estructura $S(q, t)$ en el régimen estacionario, se espera que surjan dos regímenes diferentes, correspondiente a las pendientes lineales y las fluctuaciones en la parte superior de éstas, sugiriendo la existencia de un escalamiento anómalo.

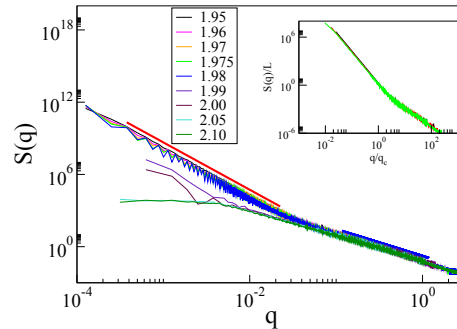


Figura 4.26: Gráfico doble logarítmico del factor de estructura $S(q)$ para el caso N-QKPZ para ambos valores subcríticos y supercríticos de F (sistema de tamaño $L = 50000$). Las líneas rectas continuas son los ajustes para los regímenes de q grandes (pendiente $-2,1(2)$, es decir, $\alpha = 0,55(5)$) y q pequeños para las fuerzas subcríticas (pendiente $-3,99(2)$, es decir, $\alpha_S = 1,49(2)$). Los ajustes son desplazados ligeramente hacia arriba para mayor claridad visual. Algunos valores supercríticos de F se han incluido en la figura para ilustrar que el comportamiento a escala corta es indistinguible en ambos casos, y compatible con $\alpha = 1/2$. Recuadro: Colapso del factor de estructura $S(q)$ en el régimen subcrítico, reescalado con el tamaño del sistema, en función de $q/q_c(L)$, donde $q_c(L)$ es el valor de q en el que se produce el cruce, obtenido para las muestras de diferentes tamaños L ($L = 10,000, L = 20000, L = 50000, L = 100,000, L = 200,000$), y para $F = 1,95 < F_c$.

En efecto, en la figura 4.26 se observa que el factor de estructura de las interfaces congeladas muestra claramente dos regímenes bien separados por un cierto valor de cruce q_c . El límite de pequeños q (gran longitud de onda) describe facetas, mientras que grandes q (longitudes de onda corta) corresponde a las fluctuaciones existentes en la parte superior de las facetas. Ajustando las pendientes de las curvas que se muestran en la figura 4.26 con la ecuación 2.15, se obtiene que en el régimen de pequeños q , es decir para las estructuras de facetas macroscópicas, $\alpha_S = 1,49(2)$. En el caso trivial de una interfaz perfectamente facetada, formada por segmentos idénticos, no es difícil demostrar que el exponente de rugosidad espectral es $\alpha_S = 3/2$ [11].

Por otro lado, se mide $\alpha = 0,55(5)$ para el régimen de grandes q (pequeña longitud de onda), que corresponde a la rugosidad que *modula* las laderas de las facetas. Este valor es compatible con $\alpha = 1/2$, tal como se obtiene para las interfaces no congeladas. En el recuadro de dicha figura se muestra que el cruce entre las escalas cortas y largas es bastante insensible a los cambios en F y en L . Esto revela la ausencia de una longitud de correlación divergente.

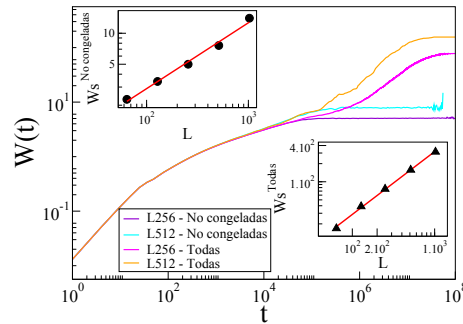


Figura 4.27: Ancho de la interfaz para el caso N-QKPZ. Gráfico doble logarítmico del ancho de la interfaz W en función del tiempo t , obtenido para $F = 1,90 < F_c$ y diferentes tamaños del sistema L . Las curvas son el promedio de todas las realizaciones (*Todas*) o el promedio restringido a interfaces en movimiento (*No congeladas*). Para una mejor visualización, sólo se graficaron dos curvas de diferentes tamaños para cada situación. Recuadro superior: Representación doble logarítmica del valor del ancho de saturación W en función del tamaño de la muestra L , para interfaces moviéndose (*No congeladas*). Del mejor ajuste de la recta obtenemos $\alpha^{No-congeladas} = 0,53(2)$. Recuadro inferior: como el recuadro superior, pero el promedio es sobre todas las realizaciones (congeladas y en movimiento). Del mejor ajuste obtenemos $\alpha^{Todas} = 1,003(8)$.

Al igual que en la simulación del modelo con ruido congelado, se estudian dos tipos de medias, ya sea sobre todas las realizaciones (etiquetadas *Todas*), o restringiendo el promedio sobre las interfaces moviéndose (etiquetadas *No congeladas*). La figura 4.27 muestra el comportamiento del ancho global de la interfaz en función del tiempo, obtenida para $F = 1,90 < F_c$. Se puede observar que los promedios incluyendo todas las realizaciones (y por lo tanto, las interfaces de facetas congeladas) tienen una rugosidad mayor. Utilizando la ecuación 2.9, se analizó el ancho de saturación de las interfaces no congeladas en función del tamaño del sistema, obteniéndose un exponente de rugosidad $\alpha^{No-congeladas} \approx 0,53$, el cual es consistente con el valor obtenido para el régimen de grandes q del factor de estructura. Por lo tanto, se puede

concluir que el ancho global de las interfaces no congeladas captura la rugosidad que *modula* las laderas de las facetas. Por otro lado, analizando el ancho de saturación de todas las interfaces, una vez que comienzan a congelarse, es decir formarse facetas, se obtiene $\alpha^{Todas} \approx 1$. Esto implica que la escala es dominada por facetas lineales.

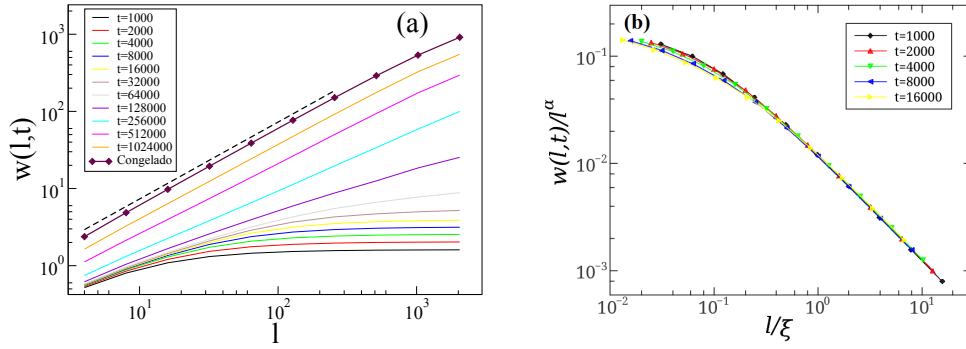


Figura 4.28: Ancho de la interfaz local para el caso N-QKPZ: $F = 1,90 < F_c$. (a) Gráfico doble logarítmico del ancho local de la interfaz $w(l,t)$ en función de l , obtenido para muestras de tamaño $L = 4096$ y diferentes tiempos, promediado sobre 500 realizaciones. Inicialmente las interfaces son planas y luego, progresivamente, se desarrolla una rugosidad. Los diamantes representan interfaces congeladas y la línea de trazos (que ha sido desplazado para una mejor claridad) muestra el mejor ajuste, correspondiente a $\alpha_{loc} = 0,997(5)$. El rango en el que se observa la escala lineal crece a medida que aumenta el tiempo y se desarrollan facetas. (b) Colapso de las curvas mostradas en (a), utilizando la relación de escalado $w(l,t) \sim l^\alpha F(l/\xi)$ para los tiempos hasta $t = 16,000$. Para tiempos más grandes, la longitud de saturación ξ no puede ser medida correctamente.

También se analizó el ancho local $w(l,t)$ (ecuación 2.11) en función de l obtenido a diferentes tiempos, como se muestra en la figura 4.28. Las medidas realizadas para interfaces congeladas (en el límite de $t \rightarrow \infty$) permiten determinar a través de la ecuación 2.12 un valor $\alpha_{loc} = 0,997(5)$, confirmando que para las interfaces congeladas, los exponentes de rugosidad global y local son asintóticamente controlados por la estructura facetada. Por otro lado, se puede obtener el colapso de las curvas utilizando la forma de escalado $w(l,t) \approx l^\alpha F(l/\xi)$, donde F es una función de escalado y ξ es una saturación o longitud de correlación (es decir, el valor de l por encima del cual se mide un ancho local constante). Con $\alpha = 1$, se obtiene un buen colapso, como se

muestra en la figura 4.28 (b) (se pueden ver también leyes de escala similares para las fases congeladas y descongeladas en el trabajo [93]).

En forma complementaria, se analizaron las fluctuaciones locales que modulan las facetas. La figura 4.29 (a) muestra, por ejemplo, una configuración instantánea de una interfaz congelada, para un arreglo de tamaño $L = 8192$. Ajustando los lados de la estructura facetada por líneas rectas, se puede observar que en la parte superior de estas estructuras lineales hay fluctuaciones. Estas fluctuaciones se muestran en el recuadro de la figura 4.29 (a), donde se resta localmente la pendiente media. Calculando la varianza (R) alrededor del ajuste lineal para facetas de diferentes tamaños lineales, se obtiene el ancho local como una función del tamaño de las facetas lineal, l (ver figura 4.29 (b)). De ello se desprende que los datos pueden ser muy bien ajustados en un gráfico doble logarítmico por una línea recta con pendiente 0,51(1), lo que sugiere de nuevo una rugosidad local compatible con $\alpha = 1/2$.

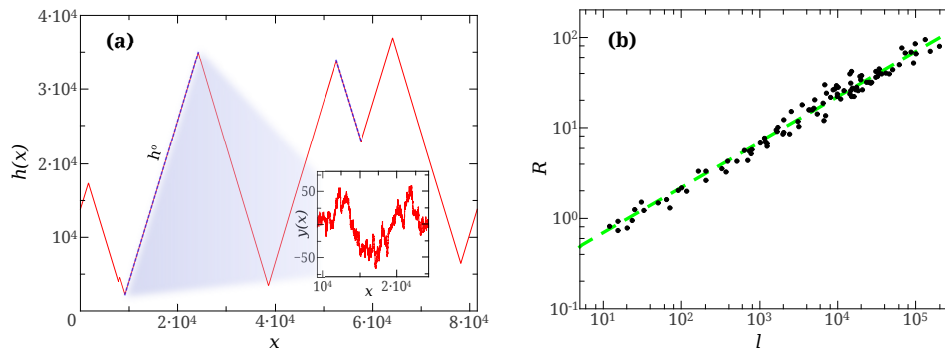


Figura 4.29: Análisis de las fluctuaciones locales en el caso N-QKPZ. (a) Ejemplo de una interfaz congelada con $\lambda = -0,5$ y $F = 1,94$, para $L = 8192$. Las pendientes de las facetas se pueden ajustar linealmente (líneas discontinuas rectas de pendiente h°), lo que permite estimar la pendiente y el error cuadrático medio R alrededor de este. Recuadro: zoom de la fluctuaciones locales $y(x)$ alrededor de una de las facetas. (b) Representación logarítmica de R (w) en función del tamaño lineal de las facetas (las líneas son guías para una mejor visualización). El mejor ajuste se obtiene para un exponente de rugosidad local de 0,51(1), cerca del valor KPZ $\alpha = 1/2$.

Hasta aquí, se ha presentado una caracterización completa del comportamiento de la ecuación KPZ con ruido congelado y un valor negativo del coeficiente del término no lineal (ecuación 4.15). El caso positivo exhibe una transición de fase continua en la clase de universalidad DPD, mientras que

en el caso negativo, se ha encontrado evidencia de una transición discontinua que separa una fase congelada, caracterizada por interfaces de facetas y una fase moviéndose como KPZ. El estudio presentado en este trabajo de tesis se centra en el caso negativo, permitiendo las siguientes conclusiones principales:

1. Las medidas del factor de estructura de las interfaces congeladas muestran un comportamiento de escala anómalo que puede ser considerado como un caso particular de la teoría de escala general propuesto por Ramasco y colaboradores [11], tal como se aplica a las interfaces fijas (es decir, sin dependencia del tiempo explícito). $S(q)$ exhibe un cruce entre los regímenes de q pequeños con $\alpha_S \approx 1,5$ (controlados por facetas) y q grandes con $\alpha \approx 0,55$.
2. Las medidas estándar de los anchos locales y globales y el análisis de su comportamiento de escala dentro de la fase congelada ($F < F_c$) muestran $\alpha_{loc} \approx \alpha^{Todas} \approx 1$. Sin embargo, al excluir las interfaces congeladas en el cálculo promedio se obtuvo $\alpha^{No-congeladas} \approx 0,53$, concordando con el escalado del factor de estructura para q grandes.
3. Finalmente, las mediciones directas de la fluctuación alrededor de las facetas revela que las fluctuaciones locales pueden ser bien representadas por un exponente de rugosidad $\alpha \approx 0,51$.

4.2.3. Ecuación Q-EW

Cuando el término no lineal de la ecuación QKPZ (ecuación 4.15) es 0, se obtiene la ecuación QEW, la cual describe otra clase de universalidad:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \nu \nabla^2 h + F + \eta(\mathbf{x}, h), \quad (4.17)$$

con $\langle \eta(\mathbf{x}, h) \eta(\mathbf{x}', h') \rangle = \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}') \Delta(h - h')$, donde Δ es una función que decae rápidamente.

Esta ecuación QEW (ecuación 4.17) también se suele completar con la prescripción de que a la interfaz no se le permite moverse hacia atrás, según la relación 4.16. Por supuesto que, al igual que la ecuación QKPZ, la ecuación 4.17 presenta una transición de fase congelado-descongelado en un cierto valor crítico F_c .

El estudio de modelos que se encuentran dentro de la clase de universalidad QEW no es trivial. Los valores de los exponentes de dicha clase no se conocen en forma exacta, sino que existe un rango de valores debido a una gran discrepancia entre varios autores. Por ejemplo, Leschhorn [89, 94]

obtiene un valor de $\alpha = 1,25(1)$ (en (1+1)-dimensiones) mapeando la ecuación 4.17 sobre un modelo autómatas, el cual concuerda con resultados de un modelo Hamiltoniano [57]. Por otro lado, estos resultados difieren del resultado $\alpha = (4 - d)/3$ obtenido por el estudio de grupo de renormalización dinámico [86], el cual a su vez concuerda con tratamientos numéricos [87, 88] de la ecuación 4.17 en (1+1)-dimensiones. Esta discrepancia fue estudiado por Jost y Usadel [95] reinvestigando el modelo autómatas numéricamente, a través del análisis del factor de estructura $S(q)$. En dicho estudio obtuvieron un efecto de corte en el comportamiento del factor de estructura, al igual que se obtuvo en el estudio de QKPZ en la sección anterior de este trabajo. En el régimen de grandes q , obtienen un valor de $\alpha = 1,22$ mientras que a bajas q , $\alpha = 0,99(1)$. (Este comportamiento se observa en varios modelos, donde se discute en detalle por Siegert [96] que sólo el régimen de pequeños q describe el comportamiento asintótico.) Debido a que $q/2\pi \sim 1/L$, el factor de estructura para q pequeños sólo se obtiene para tamaños grandes del sistema L . Esto explica por qué Leschhorn obtiene $\alpha = 1,25(1)$, ya que utiliza como tamaño máximo $L = 1024$. Según Jost y Usadel [95], el valor de α se obtiene para valores mayores a $L \sim 10^4$. Además, varios autores reportan diferentes valores del exponente dentro de un rango: $\alpha = 1 - 1,25$ [97, 98, 99]. Por lo tanto, en esta sección se busca esclarecer el comportamiento de la ecuación QEW a través del análisis espectral.

4.2.3.1. Medidas y resultados

(1) $\lambda = 0$ (Q-EW)

Como se comentó en la sección 4.2.1, para encontrar el caso crítico se estudió la ecuación QEW variando el valor de F , encontrando un valor de la fuerza crítica $F_c = 1,335$. La figura 4.30 muestra el comportamiento de la interfaz para el caso Q-EW ($\lambda = 0$) en distintos tiempos. En este caso, se muestran dos comportamientos extremos. Para $F < F_c$ (figura 4.30 (a)), la interfaz rápidamente queda totalmente congelada. Para $F > F_c$ (figura 4.30 (b)) la interfaz sigue avanzando libremente.

Para realizar el estudio del comportamiento de la ecuación 4.17, se eligieron dos casos representativos, uno en la fase descongelada (a) $F > F_c$ y uno en la fase congelada (b) $F \simeq F_c$. En los dos casos, se analizó el ancho de la interfaz W en función del tiempo, para varios tamaños del sistema L . Utilizando la ecuación 2.4 se ajustaron las curvas para los tamaños máximos estudiados en cada caso, obteniéndose los valores del exponente de crecimiento β . Además, utilizando la ecuación 2.9 se obtuvieron los valores del exponente de rugosidad α en cada caso, analizando el ancho de saturación W_S en función del tamaño del sistema L (ver figuras 4.31 y 4.34). Por otro

lado, se realizó también el análisis espectral del ancho de la interfaz a través del estudio del factor de estructura $S(q)$ para diferentes tamaños del sistema L . Para cada caso, ajustando las curvas con la ecuación 2.15, se obtienen los valores del exponente de rugosidad espectral α_S .

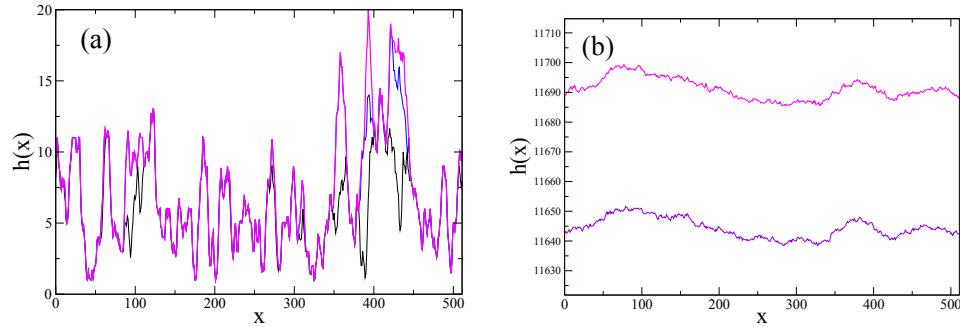


Figura 4.30: Evolución temporal de una interfaz EW moviéndose en un medio desordenado de $(1 + 1)$ -dimensiones, con un tamaño $L = 512$ y $F_c = 1,335$. (a) Caso QEW, con $F = 1 < F_c$ y diferentes tiempos ($t = 25$, $t = 50$ y $t = 100$). (b) Caso EW, con $F = 5 > F_c$ y diferentes tiempos ($t = 248900$ y $t = 249000$).

(a) Fase descongelada: $F > F_c$

Al igual que con la ecuación QKPZ, al estudiar fuerzas suficientemente grandes, el desorden congelado es irrelevante por encima de ciertas escalas de longitud y tiempo, y por lo tanto, en este caso, la interfaz se mueve libremente siguiendo la dinámica EW. Para el caso $F = 5 > F_c$, los valores de los exponentes obtenidos son: $\beta = 0,24(2)$ para la curva $L = 512$ (figura 4.31 (a)); $\alpha = 0,50(2)$ (recuadro de la figura 4.31 (a)), y $\alpha_S = 0,50(2)$ (figura 4.32). En este caso, analizando el factor de estructura $S(q)$ se observa que los valores de $S(q)$ son independientes de L , y a su vez el valor de α y el valor de α_S coinciden. Por lo tanto, se verifica que el sistema presenta un comportamiento no anómalo estándar de Family-Vicsek. Además, se obtiene un excelente colapso de las curvas de la figura 4.31 (a) siguiendo la ecuación 2.8 y utilizando los exponentes de la clase de universalidad EW ($\alpha = 0,5$ y $z = 2$). Dicho colapso se muestra en la figura 4.31 (b).

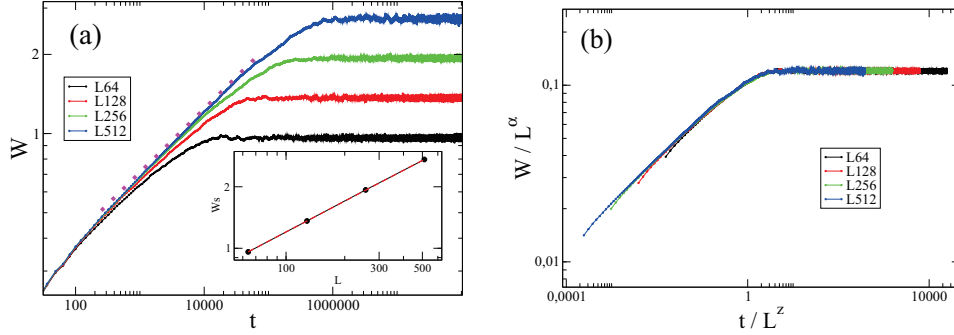


Figura 4.31: Análisis de las interfaces para $F = 5 > F_c$. (a) Gráfico doble logarítmico del comportamiento del ancho de la interfaz W en función del tiempo. Del ajuste de los datos se obtiene el exponente $\beta = 0,24(2)$, para $L = 512$. Recuadro: Gráfico doble logarítmico del ancho de saturación W_s en función del tamaño del sistema L (exponente de rugosidad $\alpha = 0,50(2)$). (b) Gráfico doble logarítmico del ajuste de las curvas mostradas en (a), siguiendo la ecuación 2.8 y utilizando los exponentes de la clase de universalidad EW ($\alpha = 0,5$ y $z = 2$).

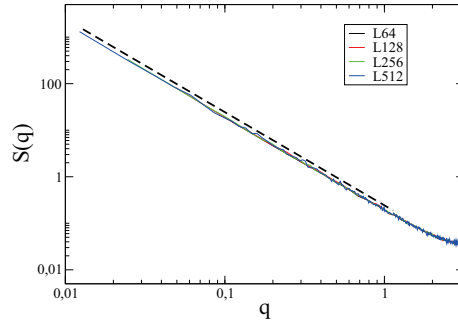


Figura 4.32: Análisis del factor de estructura $S(q)$ de las interfaces para $F = 5 > F_c$, para diferentes tamaños del sistema L . Del mejor ajuste con la ecuación 2.15, se obtiene $\alpha_S = 0,50(2)$. El ajuste fue desplazado para una mejor visualización.

(b) Fase congelada: $F \simeq F_c$

La figura 4.33 muestra el comportamiento de la interfaz para el caso Q-EW (con $\lambda = 0$) en distintos tiempos, muy cerca del punto de transición.

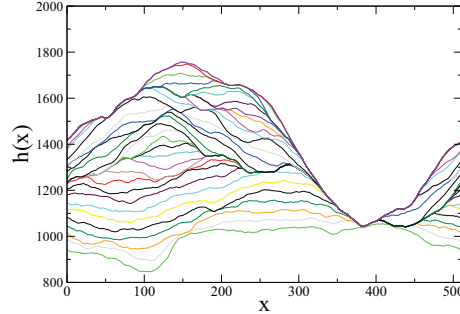


Figura 4.33: Evolución temporal de una interfaz moviéndose en un medio desordenado de $(1 + 1)$ -dimensiones, con un tamaño $L = 512$ y $F_c = 1,335$, para $F = 1,330$ muy cerca del punto de transición. Se muestran diferentes tiempos (de abajo hacia arriba $t = 3300$ a $t = 6600$ en intervalos uniformes).

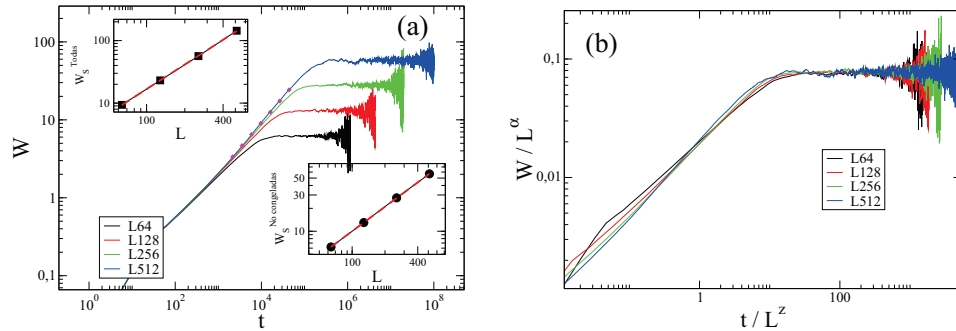


Figura 4.34: Análisis de las interfaces no congeladas para $F_c = 1,335$. (a) Gráfico doble logarítmico del comportamiento del ancho de la interfaz W en función del tiempo, analizando las interfaces no congeladas. Del ajuste de los datos se obtiene el exponente $\beta = 0,66(3)$, para $L = 512$. Recuadro superior: Gráfico doble logarítmico del ancho de saturación W_S en función del tamaño del sistema L , analizando todas las interfaces (exponente de rugosidad $\alpha = 1,31(4)$). Recuadro: Gráfico doble logarítmico del ancho de saturación W_S en función del tamaño del sistema L , analizando las interfaces no congeladas (exponente de rugosidad $\alpha = 1,07(4)$). (b) Gráfico doble logarítmico del ajuste de las curvas mostradas en (a), siguiendo la ecuación 2.8 y utilizando los exponentes obtenidos ($\alpha = 1,07$ y $z = 1,6$).

Para el caso $F_c = 1,335$, los valores de los exponentes obtenidos son:

$\beta = 0,66(3)$ para la curva $L = 512$, promedio de las interfaces no congeladas (figura 4.34 (a)); $\alpha^{No-congeladas} = 1,07(4)$ (recuadro inferior de la figura 4.34 (a)), $\alpha^{Todas} = 1,31(4)$ (recuadro superior de la figura 4.34 (a)) y $\alpha_S = 1,29(5)$, promedio de todas las interfaces (figura 4.35). Además, el factor de estructura $S(q)$ muestra nuevamente un comportamiento independiente de L , sugiriendo que α debería ser igual a α_S . Es importante aclarar que para este valor de la fuerza F , todas las interfaces terminan congeladas. Por lo tanto, el estudio de los exponentes α^{Todas} y α_S , que se realiza para tiempos muy grandes, analizan todas las interfaces congeladas. Por lo tanto, el exponente α_S se debe comparar con el exponentes α^{Todas} , ya que los dos consideran las interfaces congeladas. Dichos exponentes concuerdan.

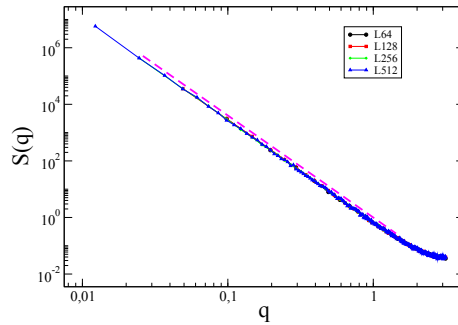


Figura 4.35: Análisis del factor de estructura $S(q)$ de las interfaces congeladas para $F_c = 1,335$, para diferentes tamaños del sistema L . Del mejor ajuste con la ecuación 2.15, se obtiene $\alpha_S = 1,29(5)$.

En base al análisis realizado, se puede concluir que para el caso $F > F_c$ los exponentes encontrados ($\beta = 0,24(2)$, $\alpha = 0,50(2)$ y $\alpha_S = 0,50(2)$) demuestran que la ecuación fue estudiada en forma correcta, obteniéndose los exponentes de la clase de universalidad EW ($\alpha = 1/2$ y $\beta = 1/4$). Para el caso $F \simeq F_c$ los exponentes encontrados son $\alpha^{No-congeladas} = 1,07(4)$, $\alpha^{Todas} = 1,31(4)$, $\beta^{No-congeladas} = 0,66(3)$ y $\alpha_S = 1,29(5)$. El valor del exponente β difiere del obtenido en el estudio del modelo discreto con ruido congelado y del reportado en la literatura (ver cuadro 4.2). Se estima que es debido a que las muestras utilizadas son muy pequeñas, quedando pendiente abordar un estudio con redes más grandes. Por otro lado, se puede concluir que los valores obtenidos de α_S y α^{Todas} concuerdan con el valor propuesto por Amaral [57] ($\alpha = 1,23(4)$), y son muy cercanos al valor propuesto por Leschhorn [89, 94] ($\alpha = 1,25(1)$), los cuales se obtienen al medir sobre sistemas de tamaños pequeños. Según lo discutido en el trabajo de Jost y Usadel [95], se obtiene un

valor cercano a $\alpha \sim 1,3$ debido a que el estudio se realizó sobre redes chicas. Para obtener el valor esperado $\alpha = 1$ se deben estudiar redes más grandes. Sin embargo, al analizar sólo las interfaces que no se congelan, se obtiene un valor $\alpha \sim 1$. Este resultado permite inferir que al eliminar las interfaces congeladas y seguir estudiando las interfaces que avanzan sin congelarse, se obtiene el comportamiento del sistema como si se mediría en redes más grandes. Por lo tanto, este es un método que permite medir el valor esperado en redes pequeñas.

Por otro lado, para completar el estudio del comportamiento de la ecuación QEW y verificar el crossover mencionado por Jost y Usadel [95], se realizó el análisis del factor de estructura para una fuerza mayor pero cercana a la fuerza crítica $F(2,00) > F_c(1,335)$. En este caso, aunque se siguió trabajando con redes pequeñas, se logró observar un cruce para los valores de q . Para q pequeños se obtiene el valor esperado de $\alpha_S = 0,50(2)$, donde la interfaz se comporta como EW, y para q grandes se obtiene $\alpha_S = 0,74(4)$. Por lo tanto, se puede inferir que a medida que nos alejamos del punto crítico se pueden estudiar tamaños de sistemas menores y obtener el comportamiento asintótico esperado del sistema, pero a medida que nos acercamos al punto crítico es necesario estudiar sistemas grandes, de lo contrario se obtienen exponentes erróneos.

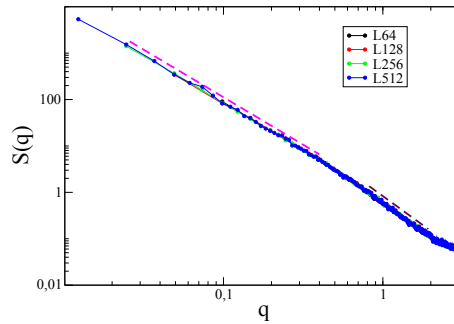


Figura 4.36: Análisis del factor de estructura $S(q)$ de las interfaces ($\lambda = 0$ y $F = 2,00 > F_{c-EW}$), para diferentes tamaños del sistema L . Del mejor ajuste con la ecuación 2.15, se obtienen $\alpha_S = 0,50(2)$ y $\alpha_S = 0,74(4)$.

Además, estudiando el ancho de la interfaz en función del tiempo y del tamaño del sistema se obtienen los valores esperados de los exponentes $\beta = 0,23(4)$ y $\alpha = 0,51(3)$, utilizando las ecuaciones 2.4 y 2.9 respectivamente. Dicho análisis se muestra en la figura 4.37 (a) y su recuadro. Se puede observar que el valor de β se obtiene sólo para las redes más grandes. En

efecto, siguiendo la ecuación 2.8 y utilizando los exponentes QEW, el colapso mostrado en la figura 4.37 (b) mejora con el tiempo y las redes más grandes. En este caso, queda claro la relevancia del estudio del factor de estructura.

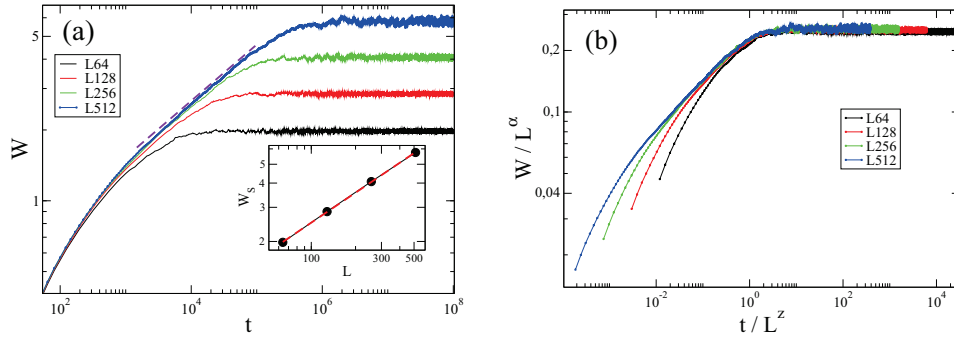


Figura 4.37: Análisis de las interfaces para $\lambda = 0$ y $F = 2,00 > F_{c-EW}$. (a) Gráfico doble logarítmico del comportamiento del ancho de la interfaz W en función del tiempo. Del ajuste de los datos se obtiene el exponente $\beta = 0,23(4)$ para $L = 512$. Recuadro: Gráfico doble logarítmico del ancho de saturación W_s en función del tamaño del sistema L (exponente de rugosidad $\alpha = 0,51(3)$). (b) Gráfico doble logarítmico del ajuste de las curvas mostradas en (a), siguiendo la ecuación 2.8 y utilizando los exponentes de la clase de universalidad EW.

Conclusión

El objetivo de este trabajo fue proponer un modelo discreto de crecimiento celular, el cual permite un estudio detallado de su dinámica a través de las propiedades interfaciales. Según los análisis presentados en el capítulo 3, la dinámica de crecimiento de la interfaz del modelo de células con tres estados pertenece a la clase de universalidad KPZ, en concordancia con los resultados obtenidos por otros autores para cultivos *in vitro* de colonias de células [2, 3, 25]. Siguiendo los resultados del estudio de los experimentos *in silico* de diferentes versiones del modelo (geometría lineal, circular y variante simplificada), así como también de aproximaciones de campo medio del modelo a través de la ecuación maestra, se puede concluir que la velocidad de crecimiento del cultivo es constante y su valor depende de la probabilidad de crecimiento P_C . Este comportamiento concuerda con resultados experimentales *in vitro* publicados por otros autores, donde la velocidad es constante y su valor depende del tipo de célula [2, 3, 74]. Además, de los estudios *in silico* y de campo medio realizados en la presente tesis también se concluye que las células en estado M tienen una gran influencia en la velocidad de crecimiento del cultivo, las cuales a medida que disminuye la difusión obstaculizan el avance de la interfaz. En este caso, queda demostrado la importancia de estudiar tanto una versión simplificada del modelo como la ecuación maestra, las cuales permitieron arribar a esta conclusión.

Por otro lado, en todas las versiones estudiadas *in silico* se observa que el cultivo presenta un agregado mayor, el cual va aumentando su masa en el tiempo, y varios agregados pequeños, de masa promedio constante, situados delante de la interfaz. En el caso del modelo con células en tres estados, el agregado mayor está conformado principalmente por células en estado I_2 , cuya cantidad crece en función del tiempo. Las células en estado I_1 y M se ubican sobre la interfaz del cultivo, manteniéndose en número promedio constante, pero variando la relación de dichas cantidades según la probabilidad de crecimiento P_C .

Luego de demostrar que el modelo de crecimiento propuesto arroja resultados que concuerdan con resultados experimentales, se estudió nuevamente

su dinámica de crecimiento modificando las propiedades del medio a través de la incorporación de una sustancia. De acuerdo a lo discutido en el capítulo 4, toda la evidencia lleva a concluir que la incorporación de la sustancia al modelo cambia la clase de universalidad, obteniendo una transición de fase congelado-descongelado de segundo orden dependiendo de la concentración μ de dicha sustancia. La dinámica de crecimiento de la interfaz del modelo de células con tres estados con una pequeña concentración de sustancia sigue perteneciendo a la clase de universalidad KPZ. Sin embargo, el sistema siente la presencia de la sustancia. En efecto, la velocidad de propagación del cultivo disminuye y el valor del ancho de saturación de la interfaz aumenta. A medida que se incrementa la concentración de la sustancia, acercándose al punto crítico, la interfaz comienza a presentar sobresalientes relevantes, y la dinámica de crecimiento de la interfaz del modelo propuesto pasa de pertenecer a la clase de universalidad KPZ a pertenecer a la clase de universalidad QEW. Si se estudia el comportamiento de la interfaz del modelo más allá del punto crítico, es decir con una concentración mayor a μ_c , se observa que las interfaces se congelan a tiempos cortos y su dinámica presenta un comportamiento no universal.

Según el análisis de este último modelo, el efecto que genera dicha sustancia es equivalente a la presencia de un ruido congelado. Por lo tanto, se decidió estudiar la transición congelado-descongelado de la interfaz a través de la solución numérica de la ecuación Kardar-Parisi-Zhang con ruido congelado, para los diferentes casos ($\lambda > 0$, $\lambda < 0$ y $\lambda = 0$). El caso $\lambda > 0$ es bien conocido que pertenece a la clase DPD, con exponente de rugosidad $\alpha = 0,63$. Por el contrario, en el caso $\lambda < 0$, existía la discusión si éste pertenecía o no a la misma clase de universalidad que el caso $\lambda > 0$. Todos los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que en el caso $\lambda < 0$ se encuentra que las dinámicas locales y globales están desacopladas; por un lado, hay facetas y por el otro, a escalas cortas, hay fluctuaciones similares a KPZ. Además, no se ha encontrado ninguna evidencia de transiciones continuas, ni de los exponentes de rugosidad alrededor de 0,63, característico de la clase DPD, como sucede con $\lambda > 0$. Por lo tanto, se puede concluir con seguridad que los dos casos, QKPZ con no linealidad positiva y no linealidad negativa, son claramente diferentes [100]. Seguramente, el origen de esta diferencia se debe a la formación de facetas en el caso negativo. Por otro lado, en el caso del estudio de $\lambda = 0$, los valores de los exponentes de la clase de universalidad QEW no se conocen en forma exacta, sino que existe un rango de valores debido a una gran discrepancia entre varios autores. Según lo discutido en el trabajo de Jost y Usadel [95], para obtener el valor esperado del exponente de rugosidad ($\alpha = 1$) se deben estudiar redes grandes y en tiempos suficientemente largos, dando una explicación a dicha discrepancia. Sin embargo, en

este trabajo se observó que, incluso estudiando redes pequeñas, al analizar sólo las interfaces que no se congelan, es decir, eliminando las interfaces a medida que se van congelando en el tiempo, el valor obtenido es $\alpha \sim 1$. Por lo tanto, se propone este análisis como un método que permite medir el valor esperado del exponente de rugosidad α sin necesidad de estudiar redes muy grandes.

Trabajos originados durante el desarrollo de la presente tesis

- *Interfacial properties in a discrete model for tumor growth.* B. Moglia, N. Guisoni and E. V. Albano, Phys. Rev. E **87**, 032713 (2013).

- *Interfacial depinning transitions in disordered media: revisiting an old puzzle.* B. Moglia, E.V. Albano, P. Villegas and M.A. Muñoz, J. Stat. Mech., P10024 (2014).

- *Dynamic scaling analysis of in vitro and in silico cell cultures.* M.A.C Huergo, B. Moglia, E.V. Albano and N. Guisoni. (En prensa)

- *Study of a growth model of a cell colony in a quenched noise environment.* B. Moglia, N. Guisoni y E. V. Albano (En preparación)

- *Front velocity in cell growth models.* B. Moglia y N. Guisoni (En preparación)

- *EW equation with quenched noise: a numerical study.* B. Moglia, N. Guisoni y E. V. Albano (En preparación)

Bibliografía

- [1] P. Tracqui, Rep. Prog. Phys. **72**, 056701 (2009).
- [2] M.A.C. Huergo, M.A. Pasquale, A.E. Bolzán, A.J. Arvia, and P.H. González, Phys. Rev. E **82**, 031903 (2010).
- [3] M.A.C. Huergo, M.A. Pasquale, P.H. González, A.E. Bolzán, and A.J. Arvia, Phys. Rev. E **84**, 021917 (2011).
- [4] A. Brú, S. Albertos, J.L. Subiza, J. López García-Asenjo, and I. Brú, Biophys. J. **85**, 2948 (2003).
- [5] D. Drasdo and S. Höhme, Phys. Biol. **2**, 133 (2005).
- [6] E. Khain, C.M. Schneider-Mizell, M.O. Nowicki, E.A. Chiocca, S.E. Lawler and L.M. Sander, Euro. Phys. Lett. **88**, 2199 (2000))
- [7] A. Giese, R. Bjerkvig, M.E. Berens, and M. Westphal, J. Clin. Oncol. **21**, 1624 (2003).
- [8] F. Family and T. Vicsek, J. Phys. A **18**, L75 (1985).
- [9] A.L. Barabási and H.E. Stanley, *Fractal Concepts in Surface Growth*, Cambridge University Press (1995).
- [10] A. Bunde and S. Havlin, *Fractals and Disordered Systems*, Springer-Verlag , New York, Inc. New York, NY, USA (1991).
- [11] J.J. Ramasco, J.M. López, and M.A. Rodríguez, Phys. Rev. Lett. **84**, 2199 (2000).
- [12] H.E. Stanley, *Introduction to Phase Transitions and Critical Phenomena*, Oxford University Press, Oxford (1971).
- [13] A. Brú, J.M. Pastor, I. Feraud, I. Brú, S. Melle, and C. Berenguer, Phys. Rev. Lett. **81**, 4008 (1998).

- [14] P. Meakin, *J. Theor. Biol.* **118**, 101 (1986).
- [15] M. Matsushita, and H. Fujikawa, *Physica A.* **168**, 498 (1990).
- [16] L.M. Sander and T.S. Deisboeck, *Phys. Rev. E*, **66**, 051901 (2002).
- [17] E. Khain and L.M. Sander, *Phys. Rev. Lett.* **96**, 188103 (2006).
- [18] S.A. Menchón and C.A. Condat, *Phys. Rev. E* **78**, 022901 (2008).
- [19] M. Block, E. Schöll and D. Drasdo, *Phys. Rev. Lett.* **99**, 248101 (2007).
- [20] S. Torquato, *Phys. Biol.* **8**, 015017 (2011).
- [21] B. Moglia, N. Guisoni and E. V. Albano, *Phys. Rev. E* **87**, 032713 (2013).
- [22] T.S. Deisboeck, Z. Wang, P. Macklin, and V. Cristini, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **13**, 127 (2011).
- [23] P. Ciarletta, L. Foret, and M. Ben Amar, *J R Soc Interface* **56**, 345 (2011).
- [24] Y. Jiang, J. Pjesivac-Grbovic, C. Cantrell, and J.P. Freyer, *Biophys. J.* **89**, 3884 (2005).
- [25] M.A.C Huergo, B. Moglia, E.V. Albano and N. Guisoni, Dynamic scaling analysis of in vitro and in silico cell cultures. *En prensa*.
- [26] D. Drasdo, R. Kree, and J.S. McCaskill, *Phys. Rev. E* **52**, 6635 (1995).
- [27] M.A.C. Huergo, N.E. Muzzio, M.A. Pasquale, P.H. González, A.E. Bolzán, and A.J. Arvia, *Phys. Rev. E* **90**, 022706 (2014).
- [28] D. O. Morgan, *The Cell Cycle, Principles of Control*, New Science Press Ltd, London (2007).
- [29] R.K Nagle, E.B. Saff and A.D. Snide, R. K. Nagle, E. B. Saff, A.D. Snider, *Ecuaciones Diferenciales y Problemas con Valores en la Frontera*, 3ra. Ed. , Pearson Educación, México, (2001).
- [30] A. Bunde and S. Havlin, *Fractals in Science*, Springer, Berlin (1994).
- [31] F. Family, *J. Phys. A* **19** L441 L446 (1986).
- [32] D.N. Sutherland, Comment on Vold's simulation of floc formation, *J. Colloid Interface Sci* **22**, 300-302 (1966).

- [33] M.J. Vold, *J. Coll. Sci.* **14**, 168-174 (1959).
- [34] M.J. Vold, *J. Phys. Chem.* **63**, 1608-1612 (1959).
- [35] M. Eden, in *Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Volume IV: Biology and Problems of Health*, edited by J. Neyman (University of California Press, Berkeley, 1961), pp. 223-239.
- [36] P. Meakin, P. Ramanlal, L.M. Sander, R.C. Ball, *Phys. Rev. A* **34** 5091 (1986).
- [37] J.D. Weeks, G.H. Gilmer and K. Jackson, *J. Chem. Phys.* **65**, 712-720 (1976).
- [38] R. Baiod, D. Kessler, P. Ramanlal, L. Sander and R. Savit, *Phys. Rev. A* **38**, 3672 (1988).
- [39] R. Jullien and R. Botet, *J. Phys. A* **18**, 2279 (1985).
- [40] P. Meakin, R. Jullien and R. Botet, *Europhys. Lett.* **1**, 609 (1986).
- [41] J.G. Zabolitzky and D. Stauffer, *Phys. Rev.* **34**, 1523 (1986).
- [42] H. Guo, B. Grossmann and M. Grant, *Phys. Rev. Lett* **64**, 1262 (1990).
- [43] J. Ramasco, J. López and M. Rodríguez, *Phys. Rev. E* **64** 066109 (2001).
- [44] J. López, M. Rodríguez and R. Cuerno, *Phys. Rev. E* **56** 3993 (1997).
- [45] J. López, M. Rodríguez and R. Cuerno, *Physica A* **246** 329-47 (1997).
- [46] A.B. Kolton, A. Rosso, E.V. Albano, and T. Giamarchi, *Phys. Rev. B* **74**, 140201R (2006).
- [47] J-D Chai, D. Stroud, J. Hafner and G. Kresse, *Phys. Rev B* **67**, 104205 (2003).
- [48] J. Kertesz and D.E. Wolf, *J. Phys. A* , **21**, 747-761 (1988).
- [49] M. Kardar, G. Parisi and Y.C. Zhang, *Phys. Rev. Lett.* **56**, 889-892 (1986).
- [50] S.F. Edwards and D.R. Wilkinson, *Proc. R. Soc. London A* **381**, 17-31 (1982).
- [51] S. Das Sarma, *Fractals* **1**, 784, (1993).

- [52] S.Y. Auyang, *Foundations of Complex-system Theories in Economic, Evolutionary Biology, and Statistical Mechanics*, Cambridge University Press, (1998).
- [53] P.M. Chaikin y T.C. Lubensky, *Principles of Condensed Matter Physics*, Cambridge University Press, Cambridge (1995).
- [54] L.P. Kadanoff, *Statistical Physics: Statics, Dynamics and Renormalization*, World Scientific, USA (2000).
- [55] J.M. Yeomans, *Statistical Mechanics of Phase Transitions*, Oxford University Press, Oxford (1992).
- [56] T. Halpin-Healy and Y.C. Zhang Phys. Rep. **254** 215–414 (1995).
- [57] L.A. Nunes Amaral, A.L. Barabási, H.A. Makse and H.E. Stanley, Phys Rev. E **52**, 4087-4104, (1995).
- [58] S. Stepanow, J. Physique (France) II **5** 11–7 (1995).
- [59] L.H. Tang and H. Leschhorn, Phys. Rev. Lett. **70** 3832–2 (1993).
- [60] S. Buldyrev, A.L. Barabási, F. Caserta, S. Havlin, H. Stanley and T. Vicsek, Phys. Rev. A **45** R8313 (1992).
- [61] H. Leschhorn, Phys. Rev. E **54** 1313–20 (1996).
- [62] H. Jeong, B. Kahng and D. Kim, Phys. Rev. Lett. **77** 5094–7 (1996).
- [63] H. Jeong, B. Kahng and D. Kim, Phys. Rev. E **59** 1570–3 (1999).
- [64] R. Dickman, M. Muñoz, A. Vespignani and S. Zapperi, Braz. J. Phys. **30** 27–41 (2000).
- [65] K. Sneppen, Phys. Rev. Lett. **69**, 3539 (1992).
- [66] Y.M. Choi, H.J. Kim and I.M. Kim, Phys. Rev. E **66** 047102 (2002).
- [67] B. Sapoval, M. Rosso, and J.F. Gouyet, J. Phys. (Paris) Lett. **46** , L149 (1985).
- [68] V.C. Chappa and E.V. Albano, J. Chem. Phys. **121** , 328 (2004).
- [69] M.T. Gastner, B. Oborny, D.K. Zimmermann, and G. Pruessner, Am. Nat. **174** , E23 (2009).
- [70] E.S. Loscar, N. Guisoni, and E.V. Albano, Eur. Phys. J. B. **85**, 60 (2012).

- [71] F. Family, *Physica A* **168**, 561, (1990).
- [72] M. Poujade, E. Grasland-Mongrain, A. Hertzog, J. Jouanneau, P. Chavrier, B. Ladoux, A. Buguin, and P. Silberzan, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. **104**, 15988 (2007).
- [73] E. Khain, M. Katakowski, S. Hopkins, A. Szalad, X. Zheng, F. Jiang, and M. Chopp, *Phys. Rev. E*. **83**, 031920 (2011).
- [74] M.A.C. Huergo, Tesis Doctoral, Universidad Nacional de La Plata, (2011).
- [75] N. Guisoni, E.S. Loscar, and E.V. Albano, *Phys. Rev. E* **83**, 011125 (2011).
- [76] R.J. LeVeque, SIAM Bookstore (2007).
- [77] H.A. Abdusalam and E.S. Fahmy, *Chaos, Solitons and Fractals* **18**, 259–266 (2003).
- [78] J.E. Satulovsky, *J. theor. Biol.* **183**, 381–389, (1996).
- [79] R.Z. Luther, *Elektrochem* **12** (32) 596 (1908).
- [80] E. Khain, M. Katakowski, S. Hopkins, A. Szalad, X. Zheng, F. Jiang, and M. Chopp, *Phys. Rev. E* **83**, 031920 (2011).
- [81] V. M. Kenkre and M. N. Kuperman, *Phys. Rev. E* **67**, 051921 (2003).
- [82] M.J. Paszek, N. Zahir, K.R. Johnson, J.N. Lakins, G.I. Rozenberg, A. Gefen, C.A. Reinhart-King, S.S. Marguiles, M. Dembo, D. Boettiger, D.A. Hammer and V.M. Weaver. *Cancer Cell* **8**, 241–254 (2005).
- [83] H. Hinrichsen, *Adv. Phys.* **49** 815-958 (2000).
- [84] R. Dickman and M.A. Muñoz, *Phys. Rev. E* **62**, 7632 (2001).
- [85] H.S. Song and J.M. Kim, *J. Korean Phys. Soc.* **53**, 1802 (2008).
- [86] T. Nattermann, S. Stepanow, L.H. Tang and H. Leschhorn, *J. Phys. France II* **2**, 1483 (1992).
- [87] D.A. Kessler, H. Levine and Y. Tu, *Phys. Rev. A* **43**, 4551 (1991).
- [88] M. Dong, M.C. Marchetti and A.A. Middleton, *Phys. Rev. Lett.* **69** 3539, (1993).

- [89] H. Leschhorn, *Phys. A* **195** 324 (1993).
- [90] J.M. Kim and H. Choi, *J. Korean Phys. Soc.* **48**, S241 (2006).
- [91] C.H. Lam and F. Shin, *Phys. Rev. E* **58**, 5592 (1998).
- [92] S. Atis, S. Saha, H. Auradou, D. Salin and L. Talon, *Phys. Rev. Lett.* **110**, 148301 (2013).
- [93] H.A. Makse and L.A. Nunes Amaral, *Europhys. Lett.* **31**, 379 (1995).
- [94] H. Leschhorn, Ph.D. Tesis, Ruhr University, bochum, 1994.
- [95] M. Jost and K.D. Usadel, *Phys A* **255** 15 (1998).
- [96] M. Siegert, *Phys. Rev. E* **53**, 3209 (1996).
- [97] S. Roux and A. Hansen, *J. Phys. I* **4**, 515 (1994).
- [98] H.J. Jensen, *J. Phys A* **28**, 1861 (1995).
- [99] K. Park and I-M. Kim, *Phys. Rev. E* **59**, 5150 (1999).
- [100] B. Moglia, E.V. Albano, P. Villegas and M.A. Muñoz, *J. Stat. Mech.*, P10024 (2014).