

**ENFOQUE DE MEDIO EFECTIVO
PARA MODELAR EL CRECIMIENTO DE SISTEMAS
MULTICELULARES**

Tesis que presenta

M. en C. Raquel de los Santos Sánchez

Para obtener el grado de

Doctora en Ciencias (Ingeniería Química)



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA
CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**ENFOQUE DE MEDIO EFECTIVO PARA MODELAR EL CRECIMIENTO
DE SISTEMAS MULTICELULARES**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTORA EN CIENCIAS
(INGENIERÍA QUÍMICA)

Presenta:

M. en C. Raquel de los Santos Sánchez

Asesor:

Dr. Francisco José Valdés Parada

Sinodales:

Dr. Jesús Alberto Ochoa Tapia

Dr. Alberto Soria López

Dr. Jesús Gerardo Saucedo Castañeda

Dr. Sergio Baz Rodríguez

Dr. Carlos Aguilar Madera

UAM-I, Ciudad de México, 4 julio de 2019.

Agradecimientos

A mis padres, María del Carmen Sánchez Fernández y Antonio de los Santos Leonor; y a mi hermano Octavio de los Santos Sánchez, quienes con su buen ejemplo de dedicación y esfuerzo han sido una de mis principales fuentes de inspiración. Todos ellos me han apoyado incondicionalmente y me han brindado su más sincero cariño durante toda mi vida. De una forma muy especial quiero agradecer a Nicolás Morales Vega por todo su cariño, compañía y apoyo incondicional tanto en los buenos y malos momentos durante estos últimos diez años de mi vida, no me he sentido sola gracias a él.

A mis amigos, Milagros del Carmen Santos Moreno, Gloria Aca Aca, y Oscar Abel Luévano Rivas, además de otros buenos y valiosos amigos y conocidos con quienes he aprendido a ser una mejor persona y con quienes también he compartido grandes momentos que siempre quedarán en mi memoria.

A mi asesor, el Dr. Francisco Valdés Parada de quien adquirí gran parte de mis conocimientos durante mis estudios de maestría y doctorado, además de agradecerle el que me haya aceptado para trabajar juntos en este proyecto, así como la paciencia que me tuvo durante todo este tiempo y la confianza que siempre mantuvo en mí.

A mis sinodales, los doctores: Jesús Alberto Ochoa Tapia, Sergio Baz Rodríguez, Carlos Aguilar Madera, Jesús Gerardo Saucedo Castañeda y Alberto Soria López, quienes dedicaron su tiempo en la revisión de este trabajo y con sus valiosos comentarios hicieron que mejorara.

Finalmente, expreso mi agradecimiento al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el financiamiento de mis estudios por medio de la beca No. 329575.

Resumen

Los sistemas conformados por agregados de células tienen diversas aplicaciones en campos como la ingeniería ambiental y del tejido, en biotecnología, en medicina, entre otros más. En todas las aplicaciones anteriores, una de las variables de mayor interés es la velocidad de crecimiento celular, la cual puede ser obtenida mediante el empleo de modelos matemáticos que han sido formulados por diversas metodologías.

Una de las características notables de los sistemas multicelulares es que presentan diferentes niveles de escala de observación, donde cada nivel está representado por una longitud característica. Además, todos los procesos físicos, químicos y biológicos ocurren en los diferentes niveles, donde lo que ocurre en un nivel está determinado por lo que ocurre en los niveles inferiores. A este tipo de sistemas se les denomina jerárquicos y para describir matemáticamente a este tipo de sistemas, los métodos de escalamiento resultan ser una alternativa, con los cuales se obtienen modelos de medio efectivo mediante el filtrado sistemático de información de las escalas menores a las mayores. Sin embargo, a pesar de las ventajas que ofrecen los métodos de escalamiento en la descripción de sistemas jerárquicos, éstos no han sido ampliamente utilizados para modelar el crecimiento de sistemas multicelulares.

En este trabajo se desarrolló un modelo matemático teórico de medio efectivo que describe el crecimiento de sistemas multicelulares a la escala Darcy, cuya longitud característica es 10^{-3}m , a partir de una descripción matemática a la escala subcelular, cuya longitud característica es menor a 10^{-6}m . Para desarrollar este modelo, se usó el método del promedio volumétrico como técnica de escalamiento.

La estructura subcelular del sistema multicelular estudiado en este trabajo consiste de una región intracelular y una región extracelular. La región intracelular es considerada ser una región homogénea; mientras que la extracelular está compuesta por la matriz extracelular y un fluido intersticial. La estructura microscópica del sistema multicelular, está conformado por dos diferentes tipos de células vivas y células muertas, así como de la región extracelular vista a este nivel como un homogéneo.

El análisis teórico hecho para la obtención del modelo matemático de crecimiento celular consiste

de los siguientes procesos de escalamiento llevados a cabo de forma consecutiva:

1. Escalamiento de las ecuaciones de transporte de masa y cantidad de movimiento que rigen la escala subcelular para obtener las ecuaciones que describen el transporte a la escala microscópica. En esta parte se acopló el movimiento del fluido intersticial con la deformación de las fibras de la matriz extracelular.
2. Escalamiento de las ecuaciones de transporte de masa y cantidad de movimiento de la escala microscópica para obtener sus contrapartes que describen el transporte a la escala-Darcy. En esta parte del trabajo se calcularon teóricamente, mediante la solución de problemas de cerradura, los coeficientes de difusividad efectiva de una especie química clave que se transporta en el interior de un agregado de células, considerando la influencia que tiene la presencia de diferentes tipos de células vivas y células muertas que conforman al agregado celular.

Como suposición se estableció que el crecimiento celular se debe, principalmente, al transporte de masa y reacción de una especie química clave involucrada en el metabolismo celular, así como de la velocidad de las células. Como resultado de emplear el método del promedio volumétrico se logró establecer (1) una correspondencia entre las variables y los parámetros teóricos definidos en los diferentes niveles de escala, (2) un esquema teórico para calcular los coeficientes efectivos asociados a las ecuaciones de medio efectivo (3) una descripción matemática más completa que la realizada en trabajos previos por Kapellos *y col.* (2012) y Wood y Whitaker (1998, 1999), ya que se logró demostrar la relación que existe entre la velocidad de las células y las velocidades de reacción metabólicas, definiendo así de manera teórica el parámetro empírico asociado a las ecuaciones de crecimiento que formularon Wood y Whitaker (1999). Además, en este trabajo se hizo un estudio más riguroso que Kapellos *y col.* (2012), al no desacoplar la mecánica de las células y de la matriz extracelular con la del fluido extracelular.

Índice general

Índice general	III
Índice de figuras	VII
1. Generalidades de los sistemas celulares	1
1.1. Introducción	1
1.1.1. Niveles de escala involucrados en el proceso de formación de los sistemas multicelulares	4
1.2. Patrones de comportamiento de los sistemas multicelulares	8
1.2.1. Composición, estructura y distribución celular	8
1.2.2. Distribución, transporte y consumo de nutrientes	11
1.2.3. Migración celular	15
1.3. Comentarios finales de fin de capítulo	18
2. Estado del arte sobre el modelado matemático de sistemas multicelulares	19
2.1. Modelado matemático de sistemas multicelulares	19
2.1.1. Modelado matemático a la escala subcelular	20
2.1.2. Modelado matemático a la escala celular o microscópica	22
2.1.3. Modelado matemático a la escala macroscópica	24
2.2. Métodos de escalamiento	30
2.2.1. Generalidades del promedio volumétrico y sus aplicaciones a sistemas celulares	31
2.3. Comentarios de fin de capítulo	36
3. Objetivos	39
3.1. General	39
3.1.1. Específicos	39

4. Escalamiento de las ecuaciones que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento desde la escala subcelular a la escala microscópica	41
4.1. Modelo descriptivo de la escala subcelular	42
4.1.1. Descripción de la estructura interna de una célula y del espacio extracelular	42
4.1.2. Conjunto de suposiciones adoptadas para la descripción matemática a la escala subcelular	43
4.2. Ecuaciones que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento a la escala subcelular	45
4.2.1. Región intracelular	45
4.2.2. Región extracelular	48
4.2.3. Simplificaciones de las ecuaciones de transporte a la escala subsecular	51
4.3. Escalamiento de las ecuaciones de transporte desde la escala subcelular a la escala microscópica en la región extracelular	53
4.3.1. Definición de la región y operadores de promediado	53
4.3.2. Escalamiento de la ecuación de continuidad de especies químicas	57
4.3.3. Escalamiento de las ecuaciones de continuidad y de cantidad de movimiento	68
4.3.4. Simplificación de las ecuaciones de cantidad de movimiento microscópicas	78
4.3.5. Modelo de una ecuación para el transporte de cantidad de movimiento en la región extracelular	81
4.4. Escalamiento de las ecuaciones de transporte desde la escala subcelular a la escala microscópica en el interior de una célula	89
4.5. Comentarios de fin de capítulo	90
5. Escalamiento de las ecuaciones que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento desde la escala microscópica a la escala-Darcy	93
5.1. Conjunto de suposiciones y consideraciones adoptadas para el modelo matemático a la escala microscópica	94
5.2. Ecuaciones que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento a la escala microscópica	97
5.2.1. Ecuaciones de continuidad de especies químicas	97
5.2.2. Ecuaciones de continuidad y de cantidad de movimiento de la mezcla multicomponente	100
5.3. Definición de la región y operadores de promediado	102
5.4. Escalamiento de las ecuaciones de continuidad de especies químicas	104
5.4.1. Modelo de equilibrio local de masa	110

5.4.2. Problema de cerradura asociado al modelo de equilibrio	113
5.4.3. Predicción del coeficiente de difusividad efectiva asociado al modelo de equilibrio de masa	115
5.5. Escalamiento de las ecuaciones de cantidad de movimiento	127
5.5.1. Promediado de las ecuaciones de continuidad	127
5.5.2. Promediado de las ecuaciones de movimiento	135
5.5.3. Simplificación de las ecuaciones de cantidad de movimiento a la escala Darcy	152
5.6. Resumen de las ecuaciones que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento a la escala-Darcy	157
5.7. Tratamiento algebraico de las ecuaciones de movimiento a la escala-Darcy.	158
5.7.1. Modelo mecánico de una sola ecuación para las regiones celulares	162
5.7.2. Definición y estimación de la dilatación del sólido	164
5.8. Forma final de las ecuaciones que describen la dinámica de crecimiento celular	169
5.8.1. Ecuación de crecimiento celular para un tipo de población	171
6. Conclusiones y prospectivas	173
Bibliografía	177
A. Problemas de cerradura de las ecuaciones de cantidad de movimiento a la escala subcelular	191
B. Desarrollo del modelo cerrado de no equilibrio de especies químicas a la escala-Darcy	199
ApéndiceA: Problema de cerradura	199
ApéndiceB: Problema de cerradura local	202
ApéndiceC: Forma cerrada del modelo de no equilibrio	206
C. Desarrollo de las restricciones de escala asociadas al modelo de equilibrio	209
ApéndiceA: Solución aproximada del problema de cerradura	215
D. Problemas de cerradura para las ecuaciones de cantidad de movimiento a la escala microscópica	219
E. Análisis de orden de magnitud de las ecuaciones promediadas que describen el transporte de cantidad de movimiento a la escala Darcy	233
ApéndiceA: Región extracelular	233
ApéndiceB: Regiones celulares	239

Índice de figuras

1.1. Niveles de escala que caracterizan a los sistemas celulares.	5
4.1. Modelo hipotético de las regiones intracelular y extracelular a la escala de observación subcelular.	45
4.2. Detalles de la región de promediado de la región extracelular en el interior de un aglomerado de células.	55
5.1. Modelo hipotético del interior de un agregado celular a la escala microscópica.	95
5.2. Modelo hipotético del metabolismo celular.	97
5.3. Detalles de la región de promediado en el interior de un aglomerado celular.	103
5.4. Celda unitaria utilizada para resolver el problema de cerradura. La configuración mostrada representa a la distribución celular $PQ(2/3)$ - $LN(3/4)$	117
5.5. Aproximación sucesiva de la celda unitaria original ilustrada en la figura 5.4 para obtener la suma de tres celdas de Chang basadas en la distribución $PQ(2/3)$ - $LN(3/4)$	119
5.6. Comparación entre las soluciones analíticas y numéricas cuando $\gamma_{AP}/l_c = 0.001$ y $\beta = 1$ para una distribución $PQ(2/4)$ para diferentes valor de α . Las curvas sólidas representan a las soluciones analíticas mientras que, los símbolos representan a las soluciones numéricas.	121
5.7. Comparación entre las soluciones analíticas y numéricas cuando $\gamma_{AP}/l_c = 1$ y $\alpha = 1$ para una distribución $PQ(2/4)$. Las curvas sólidas representan a las soluciones analíticas mientras que, los símbolos representan a las soluciones numéricas.	122
5.8. Comparación entre las soluciones analíticas y numéricas cuando $\gamma_{AP}/l_c \gg 1$ y $\alpha = 1$ para una distribución $PQ(2/4)$. Las curvas sólidas representan a las soluciones analíticas mientras que, los símbolos representan a las soluciones numéricas.	123
5.9. Influencia de la distribución de células vivas cuando $\gamma_{AP}/l_c = 1$, $\alpha = 1$ y $\beta = 10$	128

5.10. Influencia de la distribución de células muertas sobre el porcentaje de error cuando $\varepsilon_\beta = 0.8$, $\gamma_{AP}/l_c = 1$, $\alpha = 1$ y $\beta = 10$	129
5.11. Influencia de los parámetros (a) α y (b) β sobre el porcentaje de error cuando $\varepsilon_\beta = 0.8$ para la distribución $PQ(2/4)$	130
5.12. Influencia del parámetro γ_{AP}/l_c sobre el porcentaje de error cuando $\varepsilon_\beta = 0.8$ para la distribución $PQ(2/4)$	131

Nomenclatura

A	Especie química clave.
$A_{\gamma\sigma}$	Área interfacial- $\gamma\sigma$, m^2 .
$\mathcal{A}_{\gamma\sigma}$	Superficie en la interfase- $\gamma\sigma$.
$\mathcal{A}_{\gamma e}$	Superficie que delimita la fase- γ .
$\mathcal{A}_{\kappa e}$	Superficie que delimita la fase- κ .
$\mathcal{A}_{\sigma e}$	Superficie que delimita la fase- σ .
a_c	Radio de los círculos en la celda unitaria a la escala microscópica, m .
$a_{v\beta N}$	Razón entre el área de la frontera- βN y el volumen de la región de promediado del agregado celular, m^{-1} .
$a_{v\beta P}$	Razón entre el área de la frontera- βP y el volumen de la región de promediado del agregado celular, m^{-1} .
$a_{v\beta Q}$	Razón entre el área de la frontera- βQ y el volumen de la región de promediado del agregado celular, m^{-1} .
$c_{A\gamma}$	Concentración molar puntual de la especie química A en la fase- γ , mol/m^3 .
$\tilde{c}_{A\gamma}$	Desviación de la concentración molar promedio intrínseca de la especie química A en la fase- γ , mol/m^3 .
$c_{A\kappa}$	Concentración molar puntual de la especie química A en la fase- κ , mol/m^3 .
$\tilde{c}_{A\kappa}$	Desviación de la concentración molar promedio intrínseca de la especie química A en la fase- κ , mol/m^3 .
c_γ	Concentración molar total puntual de la fase- γ , mol/m^3 .
c_κ	Concentración molar total puntual de la fase- κ , mol/m^3 .
$\langle c_{A\gamma} \rangle$	Promedio superficial de la concentración de la especie química A en la fase- γ , mol/m^3 .
$\langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma$	Promedio intrínseco de la concentración de la especie química A en la fase- γ , mol/m^3 .
$\langle c_{A\kappa} \rangle$	Promedio superficial de la concentración de la especie química A en la fase- κ , mol/m^3 .
$\langle c_{A\kappa} \rangle^\kappa$	Promedio intrínseco de la concentración de la especie química A en la fase- κ , mol/m^3 .
$\langle c_{A\sigma} \rangle$	Promedio superficial de la concentración de la especie química A en la fase- σ , mol/m^3 .
$\langle c_{A\sigma} \rangle^\sigma$	Promedio intrínseco de la concentración de la especie química A en la fase- σ , mol/m^3 .

$c_{A\beta}$	Concentración molar de la especie química A en la región β , mol/m ³ .
c_{AP}	Concentración molar de la especie química A en la región- P , mol/m ³ .
c_{AQ}	Concentración molar de la especie química A en la región- Q , mol/m ³ .
$\langle c_{A\beta} \rangle$	Concentración promedio superficial de la especie química A en la región β , mol/m ³ .
$\langle c_{A\beta} \rangle^\beta$	Concentración promedio intrínseca de la especie química A en la región β , mol/m ³ .
$\langle c_{AN} \rangle$	Concentración promedio superficial de la especie química A en la región N , mol/m ³ .
$\langle c_{AN} \rangle^N$	Concentración promedio intrínseca de la especie química A en la región N , mol/m ³ .
$\langle c_{AP} \rangle$	Concentración promedio superficial de la especie química A en la región P , mol/m ³ .
$\langle c_{AP} \rangle^P$	Concentración promedio intrínseca de la especie química A en la región P , mol/m ³ .
$\langle c_{AQ} \rangle$	Concentración promedio superficial de la especie química A en la región Q , mol/m ³ .
$\langle c_{AQ} \rangle^Q$	Concentración promedio intrínseca de la especie química A en la región Q , mol/m ³ .
$\tilde{c}_{A\beta}$	Desviaciones de la concentración molar promedio intrínseca de la especie química A en la región- β , mol/m ³ .
\tilde{c}_{AP}	Desviaciones de la concentración molar promedio intrínseca de la especie química A en la región- P , mol/m ³ .
\tilde{c}_{AQ}	Desviaciones de la concentración molar promedio intrínseca de la especie química A en la región- Q , mol/m ³ .
$\{c_A\}$	Concentración molar de equilibrio ponderada de la especie química A , mol/m ³ .
$\hat{c}_{A\beta}$	Desviaciones de la concentración de equilibrio ponderada con respecto a la concentración promedio intrínseca de la especie química A en la región- β , mol/m ³ .
\hat{c}_{AP}	Desviaciones de la concentración de equilibrio ponderada con respecto a la concentración promedio intrínseca de la especie química A en la región- P , mol/m ³ .
\hat{c}_{AQ}	Desviaciones de la concentración de equilibrio ponderada con respecto a la concentración promedio intrínseca de la especie química A en la región- Q , mol/m ³ .
$\mathcal{D}_{Am,\gamma}$	Difusividad molecular de la especie química A en la mezcla multicomponente en la fase- γ , m ² /s.
$\mathcal{D}_{Am,\kappa}$	Difusividad molecular de la especie química A en la mezcla multicomponente en la fase- κ , m ² /s.
$D_{Aef,\beta}$	Difusividad efectiva de la especie química A en la región- β , m ² /s.
$\mathcal{D}_{Am,P}$	Difusividad molecular de la especie química A en la región- P , m ² /s.
$\mathcal{D}_{Am,Q}$	Difusividad molecular de la especie química A en la región- Q , m ² /s.
$\mathcal{D}_{Am,\kappa}$	Difusividad molecular de la especie química A en la mezcla multicomponente en la fase- κ , m ² /s.
\mathbf{D}_{ef}	Tensor de difusividad efectiva de la especie química A a través de la región extracelular, m ² /s.

\mathbf{D}_γ	Tensor rapidez de deformación de la fase- γ , s^{-1} .
\mathbf{D}_{ef}^{eq}	Tensor de difusividad efectiva de la especie química A a través del agregado celular asociado al modelo de equilibrio de masa, m^2/s .
\mathbf{g}	Constante de gravedad, m/s^2 .
\mathbf{J}_A	Flux difusivo híbrido de la especie química A .
$K_{A\kappa}$	Parámetro de saturación de la especie química A en la fase- κ , mo/m^3 .
k_{AP}	Permeabilidad de la membrana celular de las células tipo- P , m/s .
k_{AQ}	Permeabilidad de la membrana celular de las células tipo- Q , m/s .
$K_{eq,\beta P}$	Constante de equilibrio termodinámico entre la región celular- P y la región- β , adimensional.
$K_{eq,\beta Q}$	Constante de equilibrio termodinámico entre la región celular- Q y la región- β , adimensional.
\mathbf{K}_γ	Tensor de permeabilidad del fluido en la región extracelular, m^2 .
$l_{cu,s}$	Longitud característica de la celda unitaria a la escala subcelular, m .
$l_{\gamma,s}$	Longitud característica de la fase- γ en la escala subcelular, m .
$l_{\kappa,s}$	Longitud característica de la fase- κ en la escala subcelular, m .
$l_{\sigma,s}$	Longitud característica de la fase- σ en la escala subcelular, m .
\mathbf{l}_k	Vectores unitarios que definen a una celda unitaria tridimensional, $k = 1, 2, 3$.
l	Longitud característica de la microescala (tamaño de una célula), m .
l_c	Longitud de la celda unitaria a la escala microscópica, m .
l_{cx}	Espaciamiento entre círculos sobre el eje x en la celda unitaria a la escala microscópica, m .
l_{cy}	Espaciamiento entre círculos sobre el eje y en la celda unitaria a la escala microscópica, m .
$l_{c\gamma}$	Longitud característica asociada a los cambios de la concentración promedio de la especie química A en la fase- γ , m .
$l_{c\gamma 1}$	Longitud característica asociada a los cambios de la derivada de concentración promedio de la especie química A en la fase- γ , m .
$l_{\langle u \rangle}$	Longitud característica asociada a los cambios del promedio del vector desplazamiento, m .
$l_{\langle v \rangle}$	Longitud característica asociada a los cambios de la velocidad promedio, m .
$l_{\varphi\gamma}$	Longitud característica asociada a los cambios de la fracción volumétrica de la fase- γ , m .
$l_{PQ\beta}$	Longitud de mezclado asociada a la restricción de escalas del modelo de equilibrio local de masa, m .

\bar{M}	Peso molecular promedio de la mezcla multicomponente en la fase- κ , kg/mol.
M_A	Peso molecular de la especie química A , kg/mol.
$\mathbf{n}_{\gamma\sigma}$	Vector unitario dirigido de la fase- γ a la fase- σ .
$\mathbf{n}_{\beta P}$	Vector unitario dirigido de la región- β a la región- P .
$\mathbf{n}_{\beta Q}$	Vector unitario dirigido de la región- β a la región- Q .
$\mathbf{n}_{\beta N}$	Vector unitario dirigido de la región- β a la región- N .
n_P	Número de células- P en la celda unitaria.
n_Q	Número de células- Q en la celda unitaria.
N	Región que representa a las células muertas en el interior de un aglomerado celular.
N_c	Número total de células (vivas y muertas).
p_γ	Presión puntual de la fase- γ , kg/ms ² .
\tilde{p}_γ	Desviaciones del promedio intrínseco de la presión de la fase- γ , kg/ms ² .
$\langle p_\gamma \rangle$	Promedio superficial de la presión de la fase- γ , kg/ms ² .
$\langle p_\gamma \rangle^\gamma$	Promedio intrínseco de la presión de la fase- γ , kg/ms ² .
$\langle p \rangle$	Promedio espacial de la presión a la escala microscópica, kg/ms ² .
p_β	Presión de la región- β , kg/ms ² .
$\langle p_\beta \rangle$	Promedio superficial de la presión de la región- β , kg/ms ² .
$\langle p_\beta \rangle^\beta$	Promedio intrínseco de la presión de la región- β , kg/ms ² .
P	Región que representa a las células vivas del tipo- P en el interior de un aglomerado celular.
Pe_γ	Número de Péclet adimensional en la fase- γ .
Pe_κ	Número de Péclet adimensional en la fase- κ .
Q	Región que representa a las células vivas del tipo- Q en el interior de un aglomerado celular.
$r_{A\kappa}$	Velocidad de reacción de la especie química A (en base másica) en la fase- κ , kg/s.
\mathbf{r}_γ	Vector que localiza a la fase- γ en el interior del volumen promediante en la región extracelular.
\mathbf{r}_κ	Vector que localiza a la fase- κ en el interior del volumen promediante en la región intracelular.
\mathbf{r}_σ	Vector que localiza a la fase- σ en el interior del volumen promediante en la región extracelular.
\mathbf{r}_β	Vector que localiza a la región- β en el interior del volumen promediante en el aglomerado celular.
\mathbf{r}_P	Vector que localiza a la región- P en el interior del volumen promediante en el aglomerado celular.

\mathbf{r}_Q	Vector que localiza a la región- Q en el interior del volumen promediante en el aglomerado celular.
\mathbf{r}_N	Vector que localiza a la región- N en el interior del volumen promediante en el aglomerado celular.
$R_{A\kappa}$	Velocidad de reacción de la especie química A (en base molar) en la fase- κ , mol/s.
R_{AP}	Velocidad de reacción de la especie química A (en base molar) en la región- P , mol/s.
R_{AQ}	Velocidad de reacción de la especie química A (en base molar) en la región- Q , mol/s.
Re_γ	Número de Reynolds adimensional de la fase- γ .
r_0	Radio de la región de promediado en la escala subcelular.
t	Variable tiempo, s.
$t_{c\gamma}^*$	Tiempo característico durante el cual se observan cambios en las desviaciones de la concentración de la especie química A en la fase- γ , s.
t_d^s	Tiempo característico del transporte de la especie química A a través de la fase- γ , s.
$t_{v\gamma}^*$	Tiempo característico durante el cual se observan cambios en la velocidad de la fase- γ , s.
$t_{\ell\sigma}^*$	Tiempo característico durante el cual se deforma una fibra, s.
$t_{\langle u \rangle}^*$	Tiempo característico durante el cual se observan los cambios del promedio del vector desplazamiento, s.
\mathbf{T}_γ	Tensor total de los esfuerzos en la fase- γ , kg/ms ² .
\mathbf{T}_κ	Tensor total de los esfuerzos en la fase- κ , kg/ms ² .
\mathbf{T}_σ	Tensor total de los esfuerzos en la fase- σ , kg/ms ² .
$\mathbf{T}_{ef}^{\gamma\sigma}$	Tensor efectivo de los esfuerzos en la región extracelular, kg/ms ² .
$\mathbf{T}_{ef,\kappa}$	Tensor efectivo de los esfuerzos en la región celular, kg/ms ² .
$\mathbf{T}_{ef,\beta}$	Tensor efectivo de los esfuerzos en la región- β , kg/ms ² .
$\mathbf{T}_{ef,P}$	Tensor efectivo de los esfuerzos en la región- P , kg/ms ² .
$\mathbf{T}_{ef,Q}$	Tensor efectivo de los esfuerzos en la región- Q , kg/ms ² .
$\mathbf{T}_{ef,N}$	Tensor efectivo de los esfuerzos en la región- N , kg/ms ² .
\mathbf{u}_κ	Vector desplazamiento de la fase- κ , m.
\mathbf{u}_σ	Vector desplazamiento de la fase- σ , m.
u_κ	Magnitud del vector desplazamiento de la fase- κ , m.
u_σ	Magnitud del vector desplazamiento de la fase- σ , m.
$\langle \mathbf{u}_\kappa \rangle$	Promedio superficial del vector desplazamiento de la fase- κ , m.
$\langle \mathbf{u}_\kappa \rangle^\kappa$	Promedio intrínseco del vector desplazamiento de la fase- κ , m.
$\langle \mathbf{u}_\sigma \rangle$	Promedio superficial del vector desplazamiento de la fase- σ , m.
$\langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma$	Promedio intrínseco del vector desplazamiento de la fase- σ , m.

$\bar{\mathbf{u}}_{A\kappa}$	Velocidad de difusión de masa de la especie química A en la fase- κ , m/s.
\mathbf{u}_N	Vector desplazamiento de la región- N , m.
\mathbf{u}_P	Vector desplazamiento de la región- P , m.
\mathbf{u}_Q	Vector desplazamiento de la región- Q , m.
$\langle \mathbf{u}_N \rangle$	Promedio superficial del vector desplazamiento de la región- N , m.
$\langle \mathbf{u}_N \rangle^N$	Promedio intrínseco del vector desplazamiento de la región- N , m.
$\langle \mathbf{u}_P \rangle$	Promedio superficial del vector desplazamiento de la región- P , m.
$\langle \mathbf{u}_P \rangle^P$	Promedio intrínseco del vector desplazamiento de la región- P , m.
$\langle \mathbf{u}_Q \rangle$	Promedio superficial del vector desplazamiento de la región- Q , m.
$\langle \mathbf{u}_Q \rangle^Q$	Promedio intrínseco del vector desplazamiento de la región- Q , m.
v_γ	Magnitud de la velocidad promedio de masa en la fase- γ , m/s.
\mathbf{v}_γ	Velocidad promedio de masa en la fase- γ , m/s.
$\tilde{\mathbf{v}}_\gamma$	Desviaciones de la velocidad promedio intrínseca de la fase- γ , m/s.
\mathbf{v}_κ	Velocidad promedio de masa en la fase- κ , m/s.
\mathbf{v}_σ	Velocidad promedio de masa en la fase- σ , m/s.
$\tilde{\mathbf{v}}_\sigma$	Desviaciones de la velocidad promedio intrínseca de la fase- σ , m/s.
$\mathbf{v}_{A\gamma}$	Velocidad de la especie química A en la fase- γ , m/s.
$\mathbf{v}_{A\kappa}$	Velocidad de la especie química A en la fase- κ , m/s.
$\langle \mathbf{v}_\gamma \rangle$	Promedio superficial de la velocidad de la fase- γ , m/s.
$\langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma$	Promedio intrínseco de la velocidad de la fase- γ , m/s.
$\langle \mathbf{v}_\kappa \rangle$	Promedio superficial de la velocidad de la fase- κ , m/s.
$\langle \mathbf{v}_\kappa \rangle^\kappa$	Promedio intrínseco de la velocidad de la fase- κ , m/s.
$\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle$	Promedio superficial de la velocidad de la fase- σ , m/s.
$\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma$	Promedio intrínseco de la velocidad de la fase- σ , m/s.
$\langle \mathbf{v} \rangle$	Promedio espacial de la velocidad a la escala microscópica, m/s.
\mathbf{v}_β	Velocidad de la región- β , m/s.
\mathbf{v}_P	Velocidad de la región- P , m/s.
\mathbf{v}_Q	Velocidad de la región- Q , m/s.
\mathbf{v}_N	Velocidad de la región- N , m/s.
$\langle \mathbf{v}_\beta \rangle$	Promedio superficial de la velocidad de la región- β , m/s.
$\langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta$	Promedio intrínseco de la velocidad de la región- β , m/s.
$\langle \mathbf{v}_N \rangle$	Promedio superficial de la velocidad de la región- N , m/s.
$\langle \mathbf{v}_N \rangle^N$	Promedio intrínseco de la velocidad de la región- N , m/s.
$\langle \mathbf{v}_P \rangle$	Promedio superficial de la velocidad de la región- P , m/s.
$\langle \mathbf{v}_P \rangle^P$	Promedio intrínseco de la velocidad de la región- P , m/s.

$\langle \mathbf{v}_Q \rangle$	Promedio superficial de la velocidad de la región- Q , m/s.
$\langle \mathbf{v}_Q \rangle^Q$	Promedio intrínseco de la velocidad de la región- Q , m/s.
V	Volumen total de la región de promediado, m ³ .
V_γ	Volumen de la fase- γ en la región de promediado de la región extracelular, m ³ .
V_σ	Volumen de la fase- σ en la región de promediado de la región extracelular, m ³ .
\mathcal{V}_γ	Región geométrica de la fase- γ .
\mathcal{V}_κ	Región geométrica de la fase- κ .
\mathcal{V}_σ	Región geométrica de la fase- σ .
\mathcal{V}_β	Espacio geométrico de la región- β .
\mathcal{V}_P	Espacio geométrico de la región- P .
\mathcal{V}_Q	Espacio geométrico de la región- Q .
\mathcal{V}_N	Espacio geométrico de la región- N .
\mathbf{w}	Velocidad de la interfase- $\gamma\sigma$, m/s.
$\mathbf{w}_{\beta N}$	Velocidad de la frontera entre la región- β y la región- N , m/s.
$\mathbf{w}_{\beta P}$	Velocidad de la frontera entre la región- β y la región- P , m/s.
$\mathbf{w}_{\beta Q}$	Velocidad de la frontera entre la región- β y la región- Q , m/s.
\mathbf{x}	Vector que localiza al centroide de la región de promediado en la región extracelular.
$x_{A\gamma}$	Fracción molar de la especie química A en la fase- γ .
$x_{A\kappa}$	Fracción molar de la especie química A en la fase- κ .
$x_{A\sigma}$	Fracción molar de la especie química A en la fase- σ .

Letras Griegas

α	Número adimensional que describe la importancia del transporte interno en las células- Q con respecto al de las células- P .
α_σ	Relación adimensional de los parámetros de Lamé de la fase- σ .
β	Región extracelular en el interior de un aglomerado celular.
$\bar{\beta}$	Razón de las resistencias al transporte de masa en las membranas de las células- Q a las células- P .
δ	Espesor de la membrana celular.
ε_β	Fracción volumétrica de la región- β en el interior del agregado celular.
ε_N	Fracción volumétrica de la región- N en el interior del agregado celular.
ε_P	Fracción volumétrica de la región- P en el interior del agregado celular.
ε_Q	Fracción volumétrica de la región- Q en el interior del agregado celular.
ε	Fracción volumétrica de las regiones donde el transporte de masa toma lugar, $\varepsilon_\beta + \varepsilon_P + \varepsilon_Q$.

γ	Fase fluida en la región extracelular.
γ_{Ai}/l_c	Número adimensional que mide la importancia del transporte interno de las células- P con respecto al transporte de membrana.
κ	Fase intracelular.
κ_γ	Viscosidad dilatacional de la fase- γ , kg/m s.
κ_{AP}	Número adimensional que describe la importancia del transporte interno de las células- P con respecto al transporte extracelular.
κ_{AQ}	Número adimensional que describe la importancia del transporte interno de las células- Q con respecto al transporte extracelular.
λ_κ	Parámetro de Lamé de la fase- κ , kg/ms ² .
λ_σ	Parámetro de Lamé de la fase- σ , kg/ms ² .
λ_σ^*	Parámetro de Lamé de la fase- σ multiplicado por un tiempo característico, kg/ms.
$\mu_{A\kappa}$	Parámetro de consumo de la especie química A en la fase- κ , mol/m ³ s.
μ_γ	Viscosidad de la fase- γ , kg/m s.
μ_κ	Parámetro de Lamé de la fase- κ , kg/m s ² .
μ_σ	Parámetro de Lamé de la fase- σ , kg/m s ² .
μ_σ^*	Parámetro de Lamé de la fase- σ multiplicado por un tiempo característico, kg/m s.
$\mu_{\gamma\sigma}^*$	Parámetro de mezclado de la región extracelular, kg/m s.
$\omega_{A\gamma}$	Fracción masa en la fase- γ .
$\omega_{A\kappa}$	Fracción masa de la especie química A en la fase- κ .
$\omega_{A\sigma}$	Fracción masa en la fase- σ .
$\partial\Omega_{\beta P}$	Región geométrica que representa a las fronteras entre la región- β y la región- P en el interior de todo el agregado celular.
$\partial\Omega_{\beta Q}$	Región geométrica que representa a las fronteras entre la región- β y la región- Q en el interior de todo el agregado celular.
$\partial\Omega_{\beta N}$	Región geométrica que representa a las fronteras entre la región- β y la región- N en el interior de todo el agregado celular.
$\partial\Omega_{\beta e}$	Región geométrica que representa a las entradas y/o salidas de la región- β en todo el agregado celular.
$\partial\Omega_{Pe}$	Región geométrica que representa a las entradas y/o salidas de la región- P en todo el agregado celular.
$\partial\Omega_{Qe}$	Región geométrica que representa a las entradas y/o salidas de la región- Q en todo el agregado celular.
$\partial\Omega_{Ne}$	Región geométrica que representa a las entradas y/o salidas de la región- N en todo el agregado celular.

Ω	Región continua que incluye a todas las regiones que existen dentro de un aglomerados celular y que está lo suficientemente lejos de las fronteras del mismo.
$\rho_{A\kappa}$	Concentración másica de la especie química A en la fase- κ , kg/m^3 .
ρ_γ	Densidad total de la fase- γ , kg/m^3 .
ρ_κ	Densidad total de la fase- κ , kg/m^3 .
ρ_σ	Densidad total de la fase- σ , kg/m^3 .
$\langle \rho_\gamma \rangle$	Promedio superficial de la densidad de la fase- γ , kg/m^3 .
$\langle \rho_\gamma \rangle^\gamma$	Promedio intrínseco de la densidad de la fase- γ , kg/m^3 .
$\langle \rho_\kappa \rangle$	Promedio superficial de la densidad de la fase- κ , kg/m^3 .
$\langle \rho_\kappa \rangle^\kappa$	Promedio intrínseco de la densidad de la fase- κ , kg/m^3 .
$\langle \rho_\sigma \rangle$	Promedio superficial de la densidad de la fase- σ , kg/m^3 .
$\langle \rho_\sigma \rangle^\sigma$	Promedio intrínseco de la densidad de la fase- σ , kg/m^3 .
ρ	Densidad de mezclado de la región extracelular, kg/m^3 .
ρ_β	Densidad la región- β , kg/m^3 .
ρ_P	Densidad la región- P , kg/m^3 .
ρ_Q	Densidad la región- Q , kg/m^3 .
ρ_N	Densidad la región- N , kg/m^3 .
$\langle \rho_\beta \rangle$	Promedio superficial de la densidad de la región- β , kg/m^3 .
$\langle \rho_\beta \rangle^\beta$	Promedio intrínseco de la densidad de la región- β , kg/m^3 .
$\langle \rho_N \rangle$	Promedio superficial de la densidad de la región- N , kg/m^3 .
$\langle \rho_N \rangle^N$	Promedio intrínseco de la densidad de la región- N , kg/m^3 .
$\langle \rho_P \rangle$	Promedio superficial de la densidad de la región- P , kg/m^3 .
$\langle \rho_P \rangle^P$	Promedio intrínseco de la densidad de la región- P , kg/m^3 .
$\langle \rho_Q \rangle$	Promedio superficial de la densidad de la región- Q , kg/m^3 .
$\langle \rho_Q \rangle^Q$	Promedio intrínseco de la densidad de la región- Q , kg/m^3 .
σ	Fase sólida en la región extracelular (fibras de la matriz extracelular).
τ_κ	Tiempo característico durante el cual se observan los cambios del vector desplazamiento de la fase- κ , s.
τ_0	Tiempo de referencia utilizado para integrar a la velocidad promedio de la fase- σ .
τ_σ	Tiempo característico durante el cual se observan los cambios del vector desplazamiento de la fase- σ , s.
φ_γ	Fracción volumétrica de la fase- γ en la región extracelular.
φ_σ	Fracción volumétrica de la fase- σ en la región extracelular.

Capítulo 1

Generalidades de los sistemas celulares

El objetivo de este capítulo es presentar aspectos fundamentales relacionados con el crecimiento de algunos sistemas multicelulares que son utilizados en una variedad de aplicaciones. En la Sección §1.1, se describen las características que tienen en común estos sistemas y se definen los principales niveles de escala donde se llevan a cabo los fenómenos físicos y bioquímicos involucrados con el proceso de crecimiento celular. En la Sección 1.2, se describen los patrones de comportamiento de algunos sistemas multicelulares, los cuales han sido observados mediante estudios experimentales. Además, se describen algunas técnicas de medición de variables que han sido utilizadas para caracterizar a los sistemas multicelulares. Esta información permite establecer la conexión entre las variables teóricas definidas en el modelado matemático con las variables medidas experimentalmente. Finalmente, en la Sección 1.3 se resumen los puntos clave revisados en este capítulo y su relación con el resto del documento.

1.1. Introducción

Los sistemas multicelulares tienen diversas aplicaciones en campos como la medicina, biotecnología y las ingenierías ambiental y del tejido, entre otras más. En medicina, los consorcios celulares (en especial células animales) son utilizados en el diseño y evaluación de fármacos y terapias contra enfermedades como el cáncer (Minchinton y Tannock, 2006; Hirschhaeuser *y col.*, 2010); en ingeniería del tejido, para la regeneración o construcción de tejidos y órganos dañados (Griffith y Swartz, 2006; Eibl *y col.*, 2009). En ingeniería ambiental, diversos tipos de bacterias son utilizados en procesos de biorremediación para el tratamiento del agua, aire y suelo contaminado (Lewandowski y Boltz, 2011). Los co-cultivos de algas, protozoos y bacterias tienen aplicaciones

en acuicultura, ya que estos microorganismos favorecen la eliminación de los desechos orgánicos en estanques de agua y la subsecuente producción de alimento para las especies acuáticas (Schryver *y col.*, 2008). Además de las bacterias, los cultivos de células animales¹ y vegetales son utilizados en la elaboración de productos que tienen una alta demanda en el mercado tales como alimentos, medicamentos, insecticidas, agroquímicos, entre otros (Nielsen *y col.*, 2003).

La mayoría de las aplicaciones mencionadas se basan en el cultivo a escalas tanto laboratorio como industrial de diversos tipos de microorganismos. Lo anterior, requiere contar con un ambiente óptimo que favorezca el crecimiento celular (Nielsen *y col.*, 2003; Portner *y col.*, 2005). Muchas especies celulares tienden a formar aglomeraciones cuando son cultivadas, mientras que otras tienden a suspenderse individualmente en el medio de cultivo (Bossier y Verstraete, 1996). En muchos casos, la aglomeración celular es una característica deseada, ya que le confiere a las células una mayor protección contra el ambiente, así como una mayor eficiencia de las funciones que realizan en los procesos de transformación (Branda *y col.*, 2005; Bossier y Verstraete, 1996; Schryver *y col.*, 2008). En este trabajo, el interés se centra en los sistemas multicelulares que forman aglomerados, como ejemplos se tienen a las *biopelículas*, formadas por bacterias inmovilizadas sobre superficies sólidas (Singh *y col.*, 2006; Branda *y col.*, 2005); los *flóculos* utilizados en acuicultura, que consisten de una mezcla de bacterias, algas y partículas coloides (Schryver *y col.*, 2008); los *tejidos*, *órganos* y *tumores*, así como sus contrapartes *in vitro*, entre otros sistemas. Dentro de los sistemas *in vitro* se tienen los *esferoides multicelulares*, que son utilizados para estudiar la formación de tumores y para la evaluación de estrategias terapéuticas contra el cáncer (Griffith y Swartz, 2006; Minchinton y Tannock, 2006).

A pesar de que existen diferencias morfológicas, fisiológicas y bioquímicas entre las células que conforman los sistemas mencionados, existen algunas características como describe brevemente a continuación:

- Presentan diferentes niveles de escala de observación, donde cada nivel está representado por una longitud característica. Generalmente, los sistemas celulares muestran una disparidad de longitudes de escala; por ejemplo, el tamaño de una célula es del orden de 1-10 μ m, mientras que el tamaño de un agregado celular es del orden de 100-1000 μ m (Boal, 2002; Bronzino, 1995; Costerton *y col.*, 1994). Además, los fenómenos bioquímicos y físicos ocurren a diferentes niveles de escala, y cada nivel está determinado por lo que ocurre en el nivel anterior. A este tipo de sistemas se le denomina *jerárquicos* (Cushman, 1990).
- Muchos sistemas celulares no se cultivan en monocapa, sino que se forman mediante complejas

¹A pesar de la dificultad que representa cultivar a gran escala células animales, éstas son el único medio para producir productos que, de otra forma, no son posibles de obtener. Ejemplos de estos productos son las vacunas, las proteínas recombinantes, los anticuerpos y las glicoproteínas (Chu y Robinson, 2001; Kretzmer, 2002).

estructuras tridimensionales *heterogéneas* que reflejan las siguientes características (Branda *y col.*, 2005; Griffith y Swartz, 2006; Schryver *y col.*, 2008; Stewart y Franklin, 2008; Stoodley *y col.*, 1999; Sutherland, 2001; Swartz y Fleury, 2007):

- Gradientes de diversas especies químicas involucradas en el metabolismo de las células, como resultado de la resistencia a la transferencia de masa en el interior de los aglomerados.
- *Diferentes poblaciones celulares*, como consecuencia de un insuficiente suministro de nutrientes clave, generalmente oxígeno y glucosa, así como de la progresión del ciclo celular. Además, muchos sistemas celulares están conformados por diferentes líneas celulares, como en el caso de los tejidos, o por diferentes microorganismos, en el caso de las biopelículas y flóculos.
- La *muerte celular*, que se manifiesta en dos formas diferentes: *necrosis* y *apoptosis*. La primera es consecuencia de perturbaciones extremas (daños graves) al ambiente celular; por ejemplo, la escasez de oxígeno y glucosa que sufren las células que se encuentran lejos de suministros de nutrientes (Takahashi, 2008; Zong y Thompson, 2006). La apoptosis, es una forma de muerte celular programada que se lleva a cabo a través una serie de mecanismos bioquímicos controlados por la expresión genética de las células. En otras palabras, toda célula nace con las instrucciones para “autoeliminarse” que se activarán cuando las condiciones internas y externas pongan en riesgo el buen funcionamiento del sistema celular (Alberts *y col.*, 2008; Bayles, 2007, 2014; VanDoorn, 2011).
- Una *matriz extracelular* (MEC) es el ambiente tridimensional donde las células crecen y es sintetizada por las propias células (Branda *y col.*, 2005; Swartz y Fleury, 2007). La matriz está constituida por polisacáridos y fibras estructurales de proteínas (Griffith y Swartz, 2006; Norotte *y col.*, 2009; Qiu *y col.*, 2013). Las interacciones de las células con la matriz extracelular juegan un papel importante, ya que aumentan la transferencia de masa de especies químicas que participan en el metabolismo celular. Además, estas interacciones regulan el comportamiento celular a través de la acción mecánica de los esfuerzos ejercidos sobre las células y la matriz (Swartz y Fleury, 2007). El estudio de estas interacciones es relevante en muchos campos de aplicación, como en la ingeniería de tejidos (Griffith y Swartz, 2006), en la formación de biopelículas en medios porosos (Kapellos *y col.*, 2010), en el diseño de reactores con células suspendidas (Chu y Robinson, 2001), en la distribución de medicamentos en el interior de tumores cancerosos (Minchinton y Tannock, 2006), entre otros más.

Todas las características descritas anteriormente son determinantes en la velocidad de

crecimiento celular, la cual representa una de las variables de mayor interés en las aplicaciones tecnológicas basadas en sistemas celulares. La predicción de la dinámica celular requiere del estudio integrado de los fenómenos de transporte de masa y cantidad de movimiento, así como un conocimiento detallado de la composición, estructura y fisiología del sistema bajo consideración. Por lo anterior, el desarrollo de modelos matemáticos que permiten predecir el crecimiento celular es esencial para el estudio interdisciplinario orientado a la comprensión de estos sistemas.

1.1.1. Niveles de escala involucrados en el proceso de formación de los sistemas multicelulares

Como ya se mencionó, una de las características en común de los sistemas multicelulares es su estructura jerárquica. De esta forma, los fenómenos físicos, químicos y biológicos son descritos a diferentes niveles de escala de observación, donde cada nivel está representado por una longitud característica, ver Tabla 1. Usualmente, los niveles de escala que describen a los sistemas multicelulares se han clasificado en tres: *subcelular*, *microscópico* y *macroscópico* (Bellomo *y col.*, 2008; Kapellos *y col.*, 2007b; Popel, 1989) (ver Fig. 1.1). Otros autores (Golfier *y col.*, 2009; Orgozozo *y col.*, 2010) han definido otro nivel de escala adicional, el cual se sitúa entre las escalas microscópica y macroscópica, denominada *escala-Darcy*, cuya descripción será presentada más adelante. Mientras tanto, la clasificación tradicional basada en los tres niveles se describe a continuación:

- *Escala subcelular* $O(< 10^{-6}\text{m})$. En este nivel se describen los procesos intracelulares y extracelulares que ocurren en cada una de las partes que conforman a la célula y que rigen su funcionamiento. Básicamente, una célula toma del exterior moléculas sencillas (oxígeno, glucosa, aminoácidos, entre otros), las cuales sufren transformaciones en diferentes partes de su interior. Los productos de dichas transformaciones (lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y carbohidratos) desempeñan un papel importante en el mantenimiento de las funciones celulares y en el proceso de crecimiento celular. Además de estas sustancias, otras son sintetizadas en el interior pero al no ser utilizadas por las células, son expulsadas como productos de desecho (Nelson y Cox, 2009).

Dentro del esquema de funcionamiento simplificado anteriormente descrito, los *mecanismos de transporte intracelular y extracelular* tienen relevancia. Para que las moléculas de una especie química lleguen a la superficie de una célula, éstas deben transportarse a través del *fluido intersticial o extracelular*, es decir, a través del fluido que ocupa los espacios huecos de la matriz extracelular (Trusky *y col.*, 2009). Como ya se mencionó anteriormente, la matriz extracelular consiste de un medio fibroso que rodea a la célula, las fibras pueden estar aisladas o conectadas a canales hidrofílicos que se encuentran en la membrana celular, favoreciendo

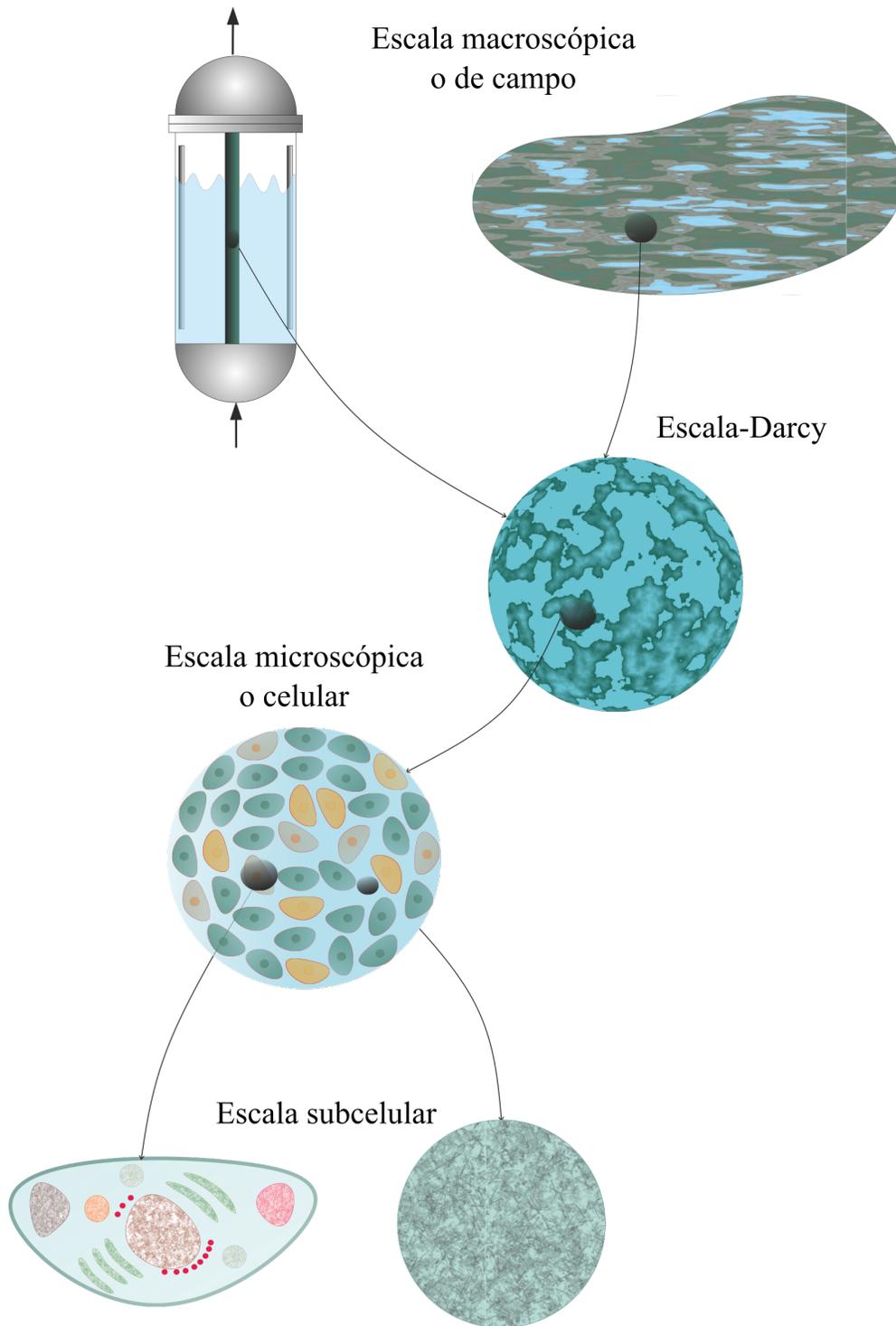


Figura 1.1. Niveles de escala que caracterizan a los sistemas celulares.

así el transporte de algunas especies químicas (Alberts *y col.*, 2008). A este nivel de escala, el transporte extracelular de especies químicas puede estudiarse bajo la teoría de los medios porosos, ya que el espacio intersticial se asemeja a estas estructuras. El siguiente mecanismo de transporte es el que tiene lugar a través de la membrana celular, el cual dependiendo de la especie química puede ser por *permeabilidad* ó por *transporte facilitado*, siendo este último controlado por proteínas acarreadoras (Alberts *y col.*, 2008). Una vez que las moléculas atraviesan la membrana celular, éstas entran al citoplasma se transportan hacia varias partes del interior. La estructura interna de una célula es compleja, ya que contiene muchos organelos que desempeñan funciones especializadas y controlan, en conjunto, el funcionamiento celular (Alberts *y col.*, 2008). En el trayecto desde la membrana hasta el punto donde tienen que llegar (sitio blanco), las moléculas interactúan con las macromoléculas y con los diferentes organelos, creando así una resistencia a la transferencia de masa intracelular. Finalmente, una vez que las células llegan al sitio blanco, éstas se transforman a través de una red compleja de reacciones químicas, proceso denominado *metabolismo* (Nelson y Cox, 2009). En realidad, estos procesos subcelulares son vastos y complejos y aún no se conocen todos los mecanismos involucrados. Sin embargo, se sabe que el comportamiento de una célula repercute en el comportamiento de decenas de células si es que ésta forma parte de un sistema multicelular.

- *Escala celular o microscópica* $\mathbf{O}(10^{-6} - 10^{-5}\text{m})$. En este nivel se describe el comportamiento de decenas de células. Por lo tanto, es importante considerar las clases de interacciones que existen: entre célula y célula, entre célula y matriz extracelular y entre célula y fluido extracelular. Además, se distinguen los diferentes tipos de poblaciones celulares y se han observado los movimientos de migración celular, los cuales se clasifican en tres: quimiotáctico, difusivo y convectivo. El movimiento quimiotáctico es aquel en el que las células se mueven en función de un gradiente de concentración de alguna especie química, fenómeno conocido como *quimiotaxis* (Alberts *y col.*, 2008). El movimiento celular difusivo es aquel en el que las células se mueven de manera aleatoria y, el movimiento convectivo se debe al movimiento global de las células y del fluido extracelular (Griffith y Swartz, 2006).

Las estructuras internas de las biopelículas, microflóculos, tejidos y tumores presentan muchas similitudes, componiéndose, principalmente, por agregados conformados por decenas células. Estos agregados están separados por canales y/o huecos que acarrean a un fluido (Bossier y Verstraete, 1996; Costerton *y col.*, 1994; Kapellos *y col.*, 2007b; Trusky *y col.*, 2009; Popel, 1989). En su interior, las células se encuentran embebidas en la matriz extracelular o también comúnmente llamada *conjunto de sustancias poliméricas extracelulares (SPE)*, para el caso de sistemas conformados por células no animales (Costerton *y col.*, 1994; Donlan, 2002). El papel de la matriz extracelular a este nivel de escala es la de regular las interacciones célula-célula

así como los procesos de adhesión y migración celular. De esta forma, se tienen dos tipos de porosidades: la que existe entre células dentro de los aglomerados y la que existe entre los aglomerados debido a la existencia de los canales y/o huecos. Por otro lado, dado que los esferoides multicelulares son sistemas *in vitro*, no presentan vasculaturas y su estructura consiste solamente de un aglomerado de células.

Tomando como referencia esta estructura que presentan la mayoría de los bioagregados, es pertinente describir el transporte de especies químicas y de cantidad de movimiento desde los canales que se encuentran fuera de los aglomerados hasta el interior de éstos. Para este propósito, es necesario dividir el dominio de la escala microscópica en dos subdominios, donde uno de ellos estaría conformado por los aglomerados celulares y otro por los canales que los rodean. Algunos estudios previos han sugerido que el transporte de especies químicas en el interior de los agregados se lleva a cabo sólo por difusión mientras que, en los canales de agua ó vasculaturas por la combinación de transporte difusivo y convectivo (Costerton *y col.*, 1994; Popel, 1989).

- *Escala macroscópica* $\mathbf{O}(10^{-4} - 10^{-3}\text{m})$. La descripción de este nivel de escala es la de mayor interés en muchas aplicaciones prácticas. Aunque a este nivel, ya no se distingue la estructura interna del sistema, su comportamiento está fuertemente influenciado por las características morfológicas y los procesos que existen a escalas más pequeñas (Chu y Lee, 2004). Además, en esta escala es donde se realizan mediciones experimentales de la velocidad de crecimiento y tasas de consumo de nutrientes. Para el caso de la velocidad de crecimiento, las mediciones se basan en la determinación de la longitud que caracteriza al sistema completo a diferentes instantes de tiempo. Mientras que, el consumo de especies químicas se basa en la determinación del número total de células vivas con actividad metabólica. Dichas variables macroscópicas tienen la característica de ser variables promedio, las cuales representan a un conjunto de elementos que constituyen la estructura interna del sistema.

Tabla 1. Longitudes de escala de algunos sistemas biológicos.

Sistema	Orden de magnitud de la longitud de escala característica (m)	Referencia
Proteínas y ácidos nucleicos	10^{-8}	(Bronzino, 1995)
Organelos	10^{-7}	(Bronzino, 1995)
Células	10^{-6}	(Bronzino, 1995)
Esferoides multicelulares	10^{-3}	(Raffray y Cohen, 1997)
Biopelículas	10^{-3}	(Costerton <i>y col.</i> , 1994)
Microflóculos	10^{-3}	(Branda <i>y col.</i> , 2005)
Órganos	10^{-1}	(Bronzino, 1995)
Cuerpo humano	10^0	(Bronzino, 1995)

1.2. Patrones de comportamiento de los sistemas multicelulares

1.2.1. Composición, estructura y distribución celular

Las biopelículas y los flóculos son dos diferentes bioagregados comúnmente utilizados en los procesos de tratamiento de aguas residuales (Chu y Lee, 2004). Mientras que las bacterias en una biopelícula se encuentran adheridas a una superficie hidrófoba, las bacterias en un flóculo se encuentran depositadas en tanques donde se llevan a cabo los procesos de purificación. La estructura de estos agregados está constituida, principalmente, por células que se encuentran rodeadas por sustancias poliméricas extracelulares (SPE) que componen a la matriz extracelular (Branda *y col.*, 2005; Donlan, 2002; Liu y Fung, 2003; Sutherland, 2001). Algunas de las funciones de las SPE son la de formar una capa protectora para las células contra daños provenientes del ambiente externo, absorber nutrientes y moléculas orgánicas y juegan un papel crucial en la agregación celular.

Con el empleo de técnicas como microscopía óptica convencional (MOC), microscopía confocal láser de barrido (MCLB), microscopía electrónica de transmisión (MET), microscopía de fuerza atómica (MFA) y microscopía de fluorescencia (MDF), se ha logrado conocer la composición, la estructura y las propiedades de diversos sistemas multicelulares a diferentes niveles de observación (Leppard, 1986; Liss *y col.*, 1996; Liu *y col.*, 2006). Cuando el interés es conocer algunas características morfológicas tales como el tamaño y la forma de un bioagregado, además de variables macroscópicas como la densidad y la porosidad, MOC ha sido generalmente la técnica de elección. Por otro lado, MCLB proporciona información a una resolución más alta (aproximadamente a una escala microscópica), permitiendo la cuantificación de células y conocer sus distribuciones espaciales, así como la identificación de diferentes poblaciones celulares y gradientes de especies químicas en el

interior de un bioagregado. Finalmente, por MET, MFA y MDF se han llevado a cabo observaciones de la estructura de los bioagregados a una escala submicroscópica (1 nm) que con las otras dos técnicas no ha sido posible obtener.

A continuación, se describen algunas características relacionadas con la composición de las SPE encontradas a través de observaciones obtenidas con la técnicas mencionadas anteriormente:

- *Las SPE en los bioagregados consisten de una variedad de sustancias orgánicas de alto peso molecular. En general, los constituyentes y las cantidades presentes dependen del tipo de células que conforman al bioagregado (Branda y col., 2005; Swartz y Fleury, 2007), así como del proceso para el cual los bioagregados están siendo utilizados (Liu y Fung, 2003).*
- *En las biopelículas, se ha observado que las SPE consisten, en su mayoría, de polisacáridos y agua (Donlan, 2002); mientras que, en los flóculos, las SPE están conformadas, principalmente, por proteínas (Liu y Fung, 2003). Además, en ambos agregados se han encontrado otros componentes como sustancias húmicas, ácido urónico y ácido desoxirribonucleico (ADN) (Branda y col., 2005).*
- *En las biopelículas, algunas propiedades físicas de las SPE tales como la deformación, la rigidez dependen de la composición y estructura química de los polisacáridos que las conforman (Donlan, 2002).*
- *Las SPE generalmente no son uniformes, ya que varían espacialmente y temporalmente debido a que diferentes microorganismos producen diferentes cantidades de SPE. Además, la cantidad de SPE producida aumenta con la edad de la biopelícula (Branda y col., 2005; Donlan, 2002).*

Otra característica importante de estos agregados celulares es la heterogeneidad en sus componentes, es decir, la presencia de diferentes tipos de células. Por ejemplo, los flóculos generados en los procesos de lodos activados, consisten en una mezcla heterogénea de microorganismos (bacterias filamentosas y bacterias floculantes), partículas, coloides, polímeros orgánicos y células muertas (Chu y Lee, 2004; Schryver y col., 2008). De manera similar, la mayoría de biopelículas utilizadas en la práctica, están compuestas por, al menos, dos diferentes tipos de células y células muertas, así como otros componentes que son productos del medio donde la biopelícula se desarrolla (Branda y col., 2005; Donlan, 2002). En cuanto a la arquitectura que presentan estos bioagregados, se han identificado algunas características y se describen a continuación:

- *Los flóculos tienen una forma irregular y pueden alcanzar un tamaño superior a $1000\mu\text{m}$ (Schryver y col., 2008). La distribución celular en un flóculo no es uniforme pues está conformado por varios agregados celulares cuyo tamaño supera las $10\mu\text{m}$. Estos agregados se*

encuentran separados por canales o huecos donde los nutrientes, productos de desecho y otros solutos son transportados por convección a través de todo el flóculo. El tamaño de una bacteria contenida en estos agregados es de aproximadamente $1\mu\text{m}$ (Bossier y Verstraete, 1996; Chu y Lee, 2004). Esta misma arquitectura heterogénea ha sido observada en las biopelículas (Donlan, 2002; Sutherland, 2001).

- *La estructura global de un flóculo se caracteriza por tener una baja densidad de aglomerados celulares mientras que, la densidad celular en el interior de estos aglomerados, suele ser mucho mayor (Schryver y col., 2008).*
- *Dada la alta porosidad de los flóculos, la cual puede alcanzar valores de hasta 99 %, tienen la característica de ser altamente permeables a los fluidos (Chu y Lee, 2004; Schryver y col., 2008). Como consecuencia, presentan grandes áreas superficiales que rebasan los $10\mu\text{m}^2$.*
- *Las bacterias dentro de un bioagregado se encuentran rodeadas e interconectadas por las SPE, las cuales forman una red polimérica con canales y huecos, proporcionando así una gran área superficial capaz de adsorber nutrientes, contaminantes y minerales (Liss y col., 1996; Liu y Fung, 2003).*

Cuando los canales y huecos en el interior de un bioagregado son observados a través de MOC y MCLB, éstos parecen contener SPE homogéneas y no una red de estructuras físicas que sólo pueden ser vistas por MET y por otras técnicas como MFA y MDF. De esta forma, se han reportado las siguientes características vistas a una escala submicroscópica:

- *Se ha demostrado la existencia de fibrillas poliméricas en los espacios que existen entre las células, cuyos diámetros se encuentran en un rango promedio de 4-6 nm con una razón longitud-diámetro mucho mayor a 1 (Leppard, 1986; Liss y col., 1996; Schryver y col., 2008). Este material extracelular representa un importante componente estructural de la matriz extracelular, ya que le confiere una naturaleza pseudoplástica y una gran área superficial (Liss y col., 1996). De esta manera, la matriz extracelular es considerada como un soporte mecánico para los conglomerados celulares (Swartz y Fleury, 2007).*
- *De un estudio de las propiedades mecánicas de las fibras individuales de los coágulos sanguíneos (Liu y col., 2006), se reportó que estas fibras pueden estirarse hasta casi tres veces su longitud normal sin perder su elasticidad y hasta 6 veces antes de romperse.*
- *Los componentes de las fibrillas presentes en la matriz extracelular varían según el tipo de células presentes en el bioagregado; sin embargo, la mayoría se compone de colágeno (más*

de dos terceras partes del contenido total de proteínas para el caso de muchos tejidos), proteoglicanos, lamininas y fibrinas (Swartz y Fleury, 2007).

- *Las fibrillas poliméricas participan en la adhesión celular, así como en la adsorción de nutrientes y contaminantes (Leppard, 1986; Liss y col., 1996). A la vez, estas estructuras producen resistencias a la transferencia de masa, dando como resultado la aparición de gradientes de concentración de especies químicas y gradientes electroquímicos en el interior de los bioagregados (Liss y col., 1996).*

La estructura heterogénea de los bioagregados es difícil de representar a través de geometrías sencillas. Para caracterizarlos, se ha recurrido al uso de geometrías fractales como las carpetas de Sierpinski (Chu y Lee, 2004). A través de estas representaciones complejas, se ha señalado la importancia que éstas tienen en la descripción de los procesos de transporte, principalmente en la dispersión que ocurre a través de los canales.

1.2.2. Distribución, transporte y consumo de nutrientes

En el interior de la mayoría de biogregados con estructura tridimensional, como las biopelículas, tejidos y tumores, existen gradientes de concentración de diversas sustancias que son producidas o consumidas por las células. La existencia de estos gradientes, se manifiesta en los siguientes patrones de comportamiento:

- *Dado que las concentraciones locales afectan el comportamiento local de las células, aquellas que se encuentran localizadas en la parte central de un bioagregado, se comportan de manera diferente que las células en la superficie.*
- *Se produce migración quimiotáctica u otras respuestas que dependen de los gradientes de alguna especie química.*

El transporte de masa de especies químicas que ocurre en el interior de los agregados celulares ocurre, principalmente, por dos mecanismos: difusión y convección. La difusión es el resultado del movimiento aleatorio de las moléculas mientras que, la convección está relacionada al acarreo de moléculas debido al flujo intersticial. El flujo convectivo es crucial para el transporte extracelular de moléculas de gran tamaño (Griffith y Swartz, 2006). A continuación, se listan algunas observaciones obtenidas de algunos sistemas multicelulares:

- *El número de Reynolds (Re) que caracteriza al movimiento de una bacteria puede tener valores mucho menores que 1 (Schryver y col., 2008), dicho valor es mucho menor que aquellos que representan los límites superiores que dictan la existencia de flujo laminar, 150 para esferas y*

2300 para formas cilíndricas. Por ejemplo, una bacteria cuyo tamaño es de $1\mu\text{m}$ que se mueve libremente en una columna de agua ($20\text{ }^\circ\text{C}$, viscosidad $\mu = 1.0002 \times 10^{-3} \text{Nsm}^{-2}$, densidad $\rho = 999.86 \text{gL}^{-1}$) a una velocidad de $1000\mu\text{ms}^{-1}$ resulta en un número de Reynolds de 1×10^{-3} (Mitchell y Kogure, 2006).

- En los tejidos, cuando la velocidad del flujo intersticial se encuentra dentro del rango de $0.1 - 1\mu\text{m/s}$, el movimiento de proteínas y macromoléculas está, principalmente, influenciado por el transporte convectivo. Mientras que, el transporte de pequeñas moléculas, como oxígeno y glucosa, depende de la difusión (Griffith y Swartz, 2006).
- Entre los nutrientes básicos, el oxígeno es el que más se consume debido a la baja solubilidad que presenta en muchos medios de cultivo. De esta forma, los gradientes de concentración de glucosa y aminoácidos son insignificantes con respecto a los de oxígeno.

Estudios experimentales han mostrado que la distribución de oxígeno en el interior de un sistema multicelular varía considerablemente entre diferentes tipos de células, diferentes condiciones de cultivo, así como entre las diferentes técnicas de medición utilizadas (Laitinen y Kolthoff, 1939; Mueller-Klieser y Sutherland, 1982; Mueller-Klieser *y col.*, 1986; Nordmark *y col.*, 1994; Vaupel *y col.*, 1991). Por esta razón, resulta difícil hacer una generalización de los patrones de comportamiento de los sistemas, por lo que es importante mencionar las características esenciales del sistema experimental sobre las cuales se realizan las observaciones. No obstante, existen datos publicados que sugieren que la distribución de oxígeno en estado estacionario está determinada por un balance entre el transporte de oxígeno en el medio de cultivo y su velocidad de consumo en el interior del aglomerado de células.

En el caso de los esferoides multicelulares, el transporte de nutrientes se da desde el medio de cultivo, el cual se encuentra en agitación, hasta el interior del esferoide. Algunos estudios sugieren la existencia de una *capa límite*, donde la concentración de oxígeno disminuye continuamente con respecto al valor medido en el seno del medio en agitación (Mueller-Klieser, 1984). Esta capa, se localiza en una región muy cercana a la superficie del esferoide cuyo espesor mide aproximadamente entre 100 y 200 μm y se ha observado la siguiente tendencia:

- El espesor de la capa límite de concentración de oxígeno aumenta al incrementar el tamaño del esferoide (Mueller-Klieser, 1984; Mueller-Klieser y Sutherland, 1982).

Respecto al perfil de concentración de oxígeno en el interior de estos agregados, se ha encontrado el siguiente patrón:

- En tejidos y tumores, así como en biopelículas con una alta densidad celular, los gradientes

concentración de oxígeno se forman cuando el diámetro del agregado alcanza un valor mayor de 0.20 mm (Griffith y Swartz, 2006).

- *Para el caso de tumores y esferoides multicelulares, el perfil de concentración de oxígeno es de tipo parabólico, cuando el tamaño de éstos es pequeño y carece de un centro necrótico (región con células muertas). Mientras que, para esferoides con centro necrótico, el perfil de concentración tiende asintóticamente al valor de cero en el centro (Mueller-Klieser, 1984).*

Por otro lado, estudios realizados por Nordmark *y col.* (1994); Vaupel *y col.* (1991) en tumores *in vivo* reportan una *anisotropía* en la distribución de la concentración de oxígeno en el interior de estos sistemas, es decir,

- *Regiones con altas y bajas concentraciones de oxígeno se encuentran aleatoriamente distribuidas en el interior del tumor.*

Mueller-Klieser (1984) calculó semianalíticamente la velocidad de consumo, así como el coeficiente de difusión de oxígeno en el interior de esferoides multicelulares. A partir de un modelo matemático de difusión-reacción y, de las mediciones de los gradientes de concentración en la capa límite y en el interior de los esferoides determinaron estas cantidades. Las observaciones respecto a la velocidad de consumo y al coeficiente de difusión fueron las siguientes:

- *La velocidad de consumo disminuye cuando el tamaño del bioagregado incrementa siempre y cuando éste tenga un tamaño menor a 1000 μm . Cuando el diámetro rebasa este valor, la velocidad de consumo es independiente del tamaño del agregado celular.*
- *La velocidad de consumo está influenciada por las condiciones del microambiente externo, debido a que el consumo de una sola célula es mayor que aquella medida en los agregados multicelulares.*
- *El coeficiente de difusión efectiva de oxígeno es independiente del tamaño del agregado celular.*

Este método semianalítico requirió de las mediciones del diámetro del esferoide, así como el espesor de la capa donde se localizan las células vivas, las cuales fueron obtenidas con un microscopio invertido y por estudios histológicos. Mueller-Klieser *y col.* (1986) estudiaron el efecto combinado del oxígeno y de la glucosa, encontrando el siguiente patrón de consumo de oxígeno:

- *El consumo de oxígeno aumenta al disminuir la concentración de glucosa en el medio a cualquier concentración de oxígeno. Mientras que, si se mantiene fija la concentración de glucosa, el consumo se reduce al disminuir la concentración de oxígeno en el medio.*

Dispositivos y técnicas de medición de concentraciones de especies químicas

En la actualidad, se cuenta con una variedad de dispositivos y técnicas que permiten llevar a cabo mediciones experimentales de diversas variables, como por ejemplo: concentraciones de las especies químicas involucradas en el metabolismo celular, coeficientes de difusión, cinéticas de reacción, velocidades de crecimiento, así como densidades y distribuciones celulares, entre otras más. Esta práctica ha contribuido al conocimiento de algunos patrones de comportamiento que caracterizan a los sistemas celulares cuando son sujetos a alteraciones en su ambiente. No obstante, si se desean predecir dichos patrones mediante el modelado matemático, es importante conocer la manera en la que se efectúan las mediciones e interpretaciones de las variables experimentales reportadas en la literatura. Esta información es importante para establecer la relación que existe entre las variables teóricas obtenidas del modelado matemático con aquellas medidas experimentalmente. Por lo tanto, además de la descripción de los patrones de comportamiento observados por estudios experimentales, se describirán algunos dispositivos y técnicas de medición comúnmente utilizados.

Como se mencionó, los sistemas conformados por aglomerados celulares se caracterizan por presentar gradientes de concentraciones de diversas sustancias químicas tales como oxígeno, glucosa, lactato, iones hidronio, entre otras sustancias más. Se han desarrollado dispositivos y técnicas de medición que permiten determinar el valor de las concentraciones de estas sustancias en el interior de algunos sistemas celulares. Las técnicas electroanalíticas han sido de las más utilizadas y se basan en la medición de cantidades eléctricas tales como corriente, potencial y carga, las cuales son relacionadas a los parámetros químicos que se desean conocer (Wang, 1994).

Técnicas electroanalíticas

Estos métodos se basan en el empleo de celdas electroquímicas que se componen de dos electrodos y una solución que contiene a la especie química cuya concentración se desea medir (electrolito). Cuando se aplica un potencial eléctrico, uno de los electrodos provoca la reducción (ganancia de electrones) u oxidación (pérdida de electrones) de la sustancia química clave contenida en la solución. Las reacciones redox se llevan a cabo en las interfaces microelectrodo-solución. Como consecuencia de este proceso electroquímico, se genera una corriente eléctrica que es medida con un galvanómetro y posteriormente relacionada a la concentración de la sustancia que se redujo o se oxidó.

Existen electrodos con una resolución espacial² muy pequeña (0.1-50 μm) que son capaces de medir concentraciones en el interior de una célula (Whalen *y col.*, 1973). Estos dispositivos denominados *microelectrodos* han sido utilizados para medir concentraciones locales en sistemas

²La resolución espacial es la longitud más pequeña asociada a una característica del sistema que puede ser detectada por un dispositivo de medición.

celulares como tejidos animales (Vaupel *y col.*, 1991; Whalen *y col.*, 1973; Davies y Brink, 1942), tumores *in vivo* (Nordsmark *y col.*, 1994) y biopelículas.

La cantidad de oxígeno presente en una solución es una de las variables medidas mediante el uso de microelectrodos. Los materiales que componen a los microelectrodos son variados, el cátodo comúnmente consiste de un alambre metálico, el cual puede ser platino (Davies y Brink, 1942), oro (Nordsmark *y col.*, 1994; Whalen *y col.*, 1973) o mercurio; mientras que, el ánodo está compuesto de plata. Existen diferentes diseños de microelectrodos; sin embargo, la mayoría de los utilizados en sistemas celulares presentan una configuración similar. Generalmente, el cátodo se localiza en el interior de la punta de una aguja de acero inoxidable, cuyo diámetro mide alrededor de 0.3-0.35 mm (Nordsmark *y col.*, 1994; Vaupel *y col.*, 1991). Dada la longitud del dispositivo de muestreo (diámetro de la aguja), cada medición representa a la concentración promedio del ambiente intercelular, el cual incluye tanto células vivas y muertas.

Las agujas son insertadas en el interior del sistema y las mediciones se realizan consecutivamente a lo largo de una *trayectoria* cuya magnitud depende del tamaño del sistema. Dicha trayectoria abarca desde un punto cercano a la superficie hasta el centro del sistema. El electrodo es desplazado automáticamente siguiendo un patrón de avance y retroceso, con el objetivo de minimizar los daños al tejido debido a la compresión ejercida por la aguja.

Cuando el cátodo es introducido en una solución que contiene al oxígeno, éste es reducido y la corriente eléctrica resultante es una medida directa de la velocidad de reducción, la cual puede estar limitada por el transporte de masa de oxígeno desde el seno de la solución hacia la superficie del microelectrodo (Laitinen y Kolthoff, 1939; Davies y Brink, 1942). De esta manera, la corriente eléctrica es proporcional al flux de masa en la superficie, dicha relación matemáticamente es expresada como sigue:

$$i = -nFAD \frac{\partial C}{\partial x}, \quad (1.1)$$

donde i es la corriente eléctrica en Amperes, n es el número de electrones usados por molécula de oxígeno electrolizado, F es la constante de Faraday, A es el área del electrodo y D es el coeficiente de difusión de oxígeno. De acuerdo con la expresión anterior, es necesario conocer el campo de la concentración en cualquier punto del espacio comprendido entre el electrodo y el seno de la solución a cualquier instante de tiempo.

1.2.3. Migración celular

Existen diversos estímulos ambientales que provocan que las células se muevan, los cuales frecuentemente están relacionados con la existencia de gradientes de especies químicas, de velocidad, de fuerzas y de rigidez. El movimiento celular puede ser clasificado como *pasivo* y *activo* (Marcos

y col., 2012). El movimiento celular pasivo es el resultado de la influencia de las fuerzas físicas externas, tales como la magnetotaxis (debido a la presencia de un campo magnético), girotaxis y en algunos casos la reotaxis (debido al flujo convectivo del fluido intersticial) (Marcos y col., 2012). Por otro lado, el movimiento celular activo es resultado de la capacidad que tienen las células de detectar y medir los estímulos físicos externos y convertirlas en señales bioquímicas internas que producen movimiento. La quimotaxis, la termotaxis, y en algunos casos también la reotaxis son ejemplos de movimientos activos. La reotaxis ha sido de las más estudiadas y ha sido observada tanto en bacterias (Marcos y col., 2012) como en células tumorales (Polacheck y col., 2011). La reotaxis que ocurre en ciertos tipos de bacterias como la *Bacillus Subtilis*, es un fenómeno puramente físico, resultado de la existencia de gradientes de velocidad (esfuerzos cortantes) y de la forma helicoidal de los flagelos de las bacterias, esta combinación resulta en una componente de velocidad perpendicular al flujo intersticial (Marcos y col., 2012). Además, se ha documentado que la reotaxis ocurre en organismos más grandes tales como peces, insectos y espermatozoides, pero a diferencia de la reotaxis observada en las bacterias *Bacillus Subtilis*, la observada en estos organismos más grandes es del tipo activo, debido a que son capaces de medir los esfuerzos de corte y de responder a éstos.

En sistemas como los tumores, los valores típicos de las velocidades de flujo intersticial se encuentran dentro del intervalo de 0.2-2.00 $\mu\text{m/s}$ y en algunos casos pueden encontrarse valores de hasta 4.00 $\mu\text{m/s}$ (Polacheck y col., 2011, 2014). En los tejidos, este flujo convectivo se debe a procesos inflamatorios, crecimiento celular, contracción muscular, entre otros. Para el caso de los tumores, se han observado los siguientes patrones de comportamiento:

- *En presencia de flujo de fluido intersticial, las células se mueven a lo largo de las líneas de corriente. La dirección que las células toman, con el flujo o contra el flujo, lo determina la magnitud de la velocidad del fluido, así como densidad celular y la actividad de ciertas proteínas receptoras de quimiocinas o quimioquinas, CCR7, (Polacheck y col., 2011). Estas proteínas receptoras están involucradas en la migración con dirección al flujo intersticial, es decir, la quimiotaxis. La quimiotaxis es el resultado de la existencia de un gradiente de quimiocinas o también llamadas citocinas quimiotácticas, las cuales son detectadas por los receptores CCR7, atrayendo así a las células y estimulando la migración de éstas en la dirección del flujo.*
- *Cuando la densidad celular aumenta, la fracción de células que se mueven en dirección al flujo intersticial es menor (Polacheck y col., 2011, 2014). Esto se debe a que los gradientes de concentración de sustancias quimiotácticas se atenúan, reduciendo así la quimiotaxis. Por otro lado, cuando la densidad celular es menor, la quimiotaxis se ve favorecida y la tendencia*

de las células es moverse con dirección al flujo.

- *Cuando la actividad de las proteínas receptoras es bloqueada, la tendencia de las células a moverse a contracorriente aumenta independientemente de la densidad celular mientras que, la dirección que éstas toman depende sólo de la velocidad de fluido intersticial. Por otro lado, cuando las proteínas CCR7 receptoras no son bloqueadas, la dirección de migración depende de la densidad celular.*

Además de formar gradientes de concentración de quimiocinas, el fluido intersticial también produce fuerzas o esfuerzos superficiales que actúan sobre las células. Para una velocidad de flujo intersticial de $3 \mu\text{m/s}$ se ha demostrado que las células tumorales se mueven a contracorriente como consecuencia de la *mecanotransducción* celular. La *mecanotransducción* se define como el proceso de transducción de señales celulares en respuesta a los estímulos mecánicos. En el sistema estudiado por Polacheck *y col.* (2011, 2014), se ha observado lo siguiente:

- *Cuando las células son suspendidas en un medio poroso, como la matriz extracelular, el efecto de los gradientes de presión a través de las células es mayor que los esfuerzos cortantes (viscosos) (Polacheck y col., 2011).*
- *Se ha observado en sistemas 2D y 3D que las fuerzas que son ejercidas por el fluido sobre las células son balanceadas por las fuerzas de tensión de las proteínas de membrana que unen a las células con la matriz extracelular, denominadas integrinas. Esto resulta en una asimetría en las fuerzas que conectan a la célula con la matriz, siendo de tensión en la región corriente arriba y de compresión en la región corriente abajo. Las fuerzas de máxima tensión conducen a la activación de complejos de adhesión $\beta 1$ -integrinas y de las quinasas de adhesión focal, FAKs (por sus siglas en inglés), ocasionando que las células migren a contracorriente (Polacheck y col., 2011, 2014).*

Las integrinas y las proteínas de adhesión focal (FA, por sus siglas en inglés) forman un canal de tensión-sensitivo mecánico entre la matriz extracelular y el citoesqueleto. Además, éstas moléculas sirven como componentes clave en las cascadas de señalización por el cual las células traducen los estímulos mecánicos en respuestas biológicas, como la migración celular. Bajo condiciones estáticas, las fuerzas de adhesión células-matriz extracelular se encuentran distribuidas a lo largo de la superficie de la célula. Bajo la presencia de flujo intersticial, los esfuerzos impartidos por el fluido sobre las células deben ser balanceados por las fuerzas de tensión en las adhesiones celulares, conduciendo a gradientes en las fuerzas de tensión, polarización celular y migración hacia las regiones de máxima tensión. En resumen, un balance de fuerzas mecánicas (esfuerzos impartidos por el fluido y fuerzas de tensión en las adhesiones celulares) da como resultado el

movimiento por reotaxis. Este movimiento celular, puede interferir con la quimiotaxis cuando el plano del gradiente de velocidad es perpendicular al plano del gradiente de concentración de un quimoatrayente, mientras que no habrá ninguna interacción cuando ambos planos sean paralelos (Marcos *y col.*, 2012).

1.3. Comentarios finales de fin de capítulo

En este capítulo se describieron las características de algunos sistemas multicelulares que han recibido un mayor interés por parte de la comunidad científica, debido a las aplicaciones tecnológicas y médicas que éstos tienen. La descripción presentada en este primer capítulo, se basó en algunas observaciones experimentales que han sido reportadas en la literatura. De la información recopilada referente a los diferentes tipos de sistemas, se ha encontrado que existen características y patrones de comportamiento en común, sobre los cuales se puede construir un modelo descriptivo que pueda ser utilizado para la caracterización dichos sistemas.

El modelado matemático es una herramienta útil para lograr un entendimiento de los mecanismos fundamentales que gobiernan el crecimiento celular; además, podría orientar al diseño de estrategias experimentales para medir variables que son difíciles de obtener. Ha habido un considerable progreso en el desarrollo de modelos matemáticos orientados a predecir el crecimiento celular; sin embargo, aún existen puntos que merecen ser tratados. En el siguiente capítulo, se presentarán las diferentes metodologías que han sido utilizadas para modelar matemáticamente sistemas celulares, y se discutirán bajo qué situaciones resulta idóneo emplear cierta estructura matemática, así como las desventajas que cada una de éstas presentan. De esta forma, se podrán definir las directrices que se plantearán en este proyecto de investigación.

Capítulo 2

Estado del arte sobre el modelado matemático de sistemas multicelulares

En este capítulo, se presentan los antecedentes del modelado matemático de sistemas multicelulares, cuyos patrones de comportamiento, basados en observaciones experimentales, ya han sido descritos en el capítulo anterior. Debido a que las metodologías utilizadas para modelar estos sistemas son diversas, en la Sección 2.1 se clasificarán y se discutirán cada una de ellas. Como se verá más adelante, la estructura matemática adecuada para describir a los sistemas celulares depende del nivel de escala de observación y de los procesos que se quieren estudiar. En la Sección 2.2, se definen y describen las características de los métodos de escalamiento, los cuales permiten obtener modelos de medio efectivo válidos a la escala macroscópica mediante la transformación de las ecuaciones que describen a los procesos observados a escalas menores. En esta misma sección, se da una reseña del *método del promedio volumétrico*, ya que esta técnica de escalamiento es la que se utiliza en este trabajo. Finalmente, en la Sección 2.3 se resumirán los puntos clave revisados en este capítulo, explicando su relación con el resto del documento.

2.1. Modelado matemático de sistemas multicelulares

Hasta la fecha, se han desarrollado modelos y metodologías matemáticas orientados a la descripción de diversos sistemas multicelulares. Como ya se mencionó en el capítulo anterior, una característica importante de estos sistemas es su estructura jerárquica, es decir, existen al menos tres niveles de observación, donde los procesos físicos y químicos toman lugar. En la Sección §1.1.1, se definieron y describieron los principales niveles de escala que caracterizan a varios sistemas celulares, los cuales son: subcelular, celular y macroscópico (ver Fig. 1.1). Dado que los procesos que ocurren a un nivel de escala están determinados por aquellos que ocurren en los niveles inferiores, surge la

necesidad de desarrollar metodologías que permitan el acoplamiento de los modelos matemáticos que describen a cada nivel (Bellomo *y col.*, 2008; Weinan *y col.*, 2004).

Las metodologías y estructuras matemáticas que se han utilizado para predecir el crecimiento de sistemas biológicos presentan características particulares según el nivel de escala que se estudia. De hecho, estas estructuras pueden ser vistas como paradigmas para la derivación de modelos que son utilizados con fines específicos. Dentro de esta variedad existente, podemos clasificar a los modelos matemáticos en dos grandes grupos: *deterministas* y *estocásticos*. Los modelos matemáticos deterministas son aquellos en los que a cada valor de la variable de entrada produce un solo valor de la variable de salida, no contemplando la existencia de variables aleatorias ni el principio de incertidumbre. Mientras que, los modelos estocásticos son aquellos que contienen variables aleatorias, las cuales un mismo valor de la variable de entrada puede producir diferentes valores de salida.

Los modelos deterministas están basados en las variables promedio que caracterizan al sistema multicelular, como pueden ser la temperatura, la concentración de células y de las sustancias químicas. Dichos modelos suelen ser convenientes cuando existe una cantidad considerable de moléculas ó elementos que constituyen al sistema (Kuepfer y Sauer, 2004; Salinas-Rodríguez y Rodríguez, 1995). Por otro lado, la mecánica estadística establece que cuando el número de elementos que conforman a un sistema es mucho menor que el número de Avogadro (10^{23}) y el sistema se encuentra lejos del equilibrio termodinámico, la representación de las variables mediante promedios no es adecuada. De esta manera, las fluctuaciones alrededor de los promedios pueden ser obtenidas a partir de una ecuación estocástica, la cual define a la distribución de probabilidad de los elementos caracterizados por la misma variable. Cuando la distribución de probabilidad es descrita por una ecuación maestra, la representación estocástica es más general, ya que a partir de este enfoque y en los límites apropiados se puede generar su contraparte determinista (Salinas-Rodríguez y Rodríguez, 1995). A continuación, se presentará una revisión de las diferentes metodologías usadas en el modelado de sistemas multicelulares correspondientes a cada nivel de escala (Ayati *y col.*, 2005).

2.1.1. Modelado matemático a la escala subcelular

El estudio matemático de los procesos biológicos a la escala subcelular es importante, ya que brinda un conocimiento cualitativo y cuantitativo de los mecanismos fundamentales que originan a los procesos que ocurren a escalas de observación mayores. A la escala subcelular, comúnmente se recurre a modelos matemáticos estocásticos para describir a las interacciones que existen entre proteínas, genes y otras macromoléculas (Hasty *y col.*, 2002). Debido a que en el interior de un compartimento celular existe un número finito de moléculas (aproximadamente $10^1 - 10^2$), las

fluctuaciones de las variables de estado que representan a las moléculas no pueden ser ignoradas (Salinas-Rodríguez y Rodríguez, 1995). Por lo tanto, la representación matemática más exacta es aquella en la que se considera la posición y el momento exacto de todas las moléculas involucradas (Isralewitz *y col.*, 2001). Hasta la actualidad, se han utilizado diversos modelos matemáticos, como por ejemplo, la ecuación Maestra (Gardner, 1996), las ecuaciones del tipo Fokker-Planck (Risken, 1996), así como las de Langevin (Kampen, 2003), para describir a la evolución temporal y espacial de la distribución de probabilidad de las variables de estado.

Por otro lado, también se han utilizado técnicas de simulación computacional estocástica para estudiar a los procesos intracelulares, siendo una de las más comunes el modelo autómatas celular (Piotrowska y Angus, 2009; Patel *y col.*, 2001). Básicamente, este método describe al sistema como una colección de objetos que interactúan localmente unos con otros, cuya evolución se da en intervalos de tiempo discretos. Estos objetos son colocados en una malla que puede tener diferentes formas y tamaños, donde cada elemento de la malla recibe el nombre de celda. De esta forma, un objeto en un celda interactúa con los otros vecinos; dichas interacciones son regidas por un conjunto de reglas que dependen de los estados de los objetos vecinos. Dentro de estos modelos autómatas se derivan la simulación Monte Carlo y Lattice-Boltzmann, conocidos como métodos de simulación dinámica (Alexander *y col.*, 1993; Alvarez-Ramírez *y col.*, 1996; Frisch *y col.*, 1986). Una versión muy simplificada de estos métodos es el *Lattice-gas* que consiste en una malla poblada con partículas posicionadas en un nodo. Las partículas se propagan en todas direcciones a lo largo de la malla y colisionan unas con otras cuando se encuentran sobre un nodo. A diferencia de este método que usa partículas discretas, la técnica de Lattice-Boltzmann utiliza distribuciones de probabilidad de las poblaciones de partículas. Una de las aplicaciones de los modelos estocásticos ha sido la descripción de los procesos bioquímicos de transcripción de genes que ocurren en el interior del núcleo de una célula y la subsecuente migración de las moléculas producto (ARN mensajero) al citoplasma donde son convertidas en proteínas específicas (translación) (Kepler y Elston, 2001; Kuepfer y Sauer, 2004; Shu *y col.*, 2013).

Es importante señalar que los procesos estocásticos no sólo son característicos de la escala subcelular. De hecho, estos procesos se pueden observar en todos los niveles de escala: desde el nivel molecular (en los cambios conformacionales de las proteínas, transcripción, translación y mutaciones genéticas), en el nivel celular (división celular, transiciones entre los diferentes tipos de células y diferenciación celular) hasta el nivel conformado por grandes poblaciones de células como una biopelícula, un flóculo, un tejido o un tumor (angiogénesis, invasión y metástasis, entre otros) (Schultz, 2009; Lu, 2007). No obstante, conforme el número de componentes de un sistema crece, la aplicación de los modelos estocásticos se vuelve computacionalmente difícil a pesar de los avances tecnológicos con los que se cuentan actualmente. Además, en muchas aplicaciones lo que interesa

es el comportamiento de un número promedio de células y no estudiar el comportamiento de las células individuales.

De acuerdo con la clasificación jerárquica establecida en el capítulo anterior, la escala subcelular comprende diferentes longitudes características asociadas a los componentes tanto intracelulares y extracelulares. Dichos componentes podrían estar constituidos por un número considerable de moléculas. De esta forma, una descripción matemática determinista basada en la hipótesis del continuo es viable. Ejemplo de lo anterior ha sido el modelado del transporte de cantidad de movimiento entre el fluido extracelular y las fibras proteínicas que conforman la matriz extracelular mediante un enfoque determinista (Kapellos *y col.*, 2007b, 2010, 2012).

2.1.2. Modelado matemático a la escala celular o microscópica

En este nivel se describen las interacciones que existen entre los componentes que conforman a un sistema multicelular, así como el comportamiento individual de las células sujetas a los cambios en el microambiente local (como pueden ser los cambios en la concentración de alguna especie química). Por un lado, los modelos matemáticos *discretos* han sido una opción ampliamente utilizada en la descripción de las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular y los efectos que estas interacciones tienen sobre el crecimiento del sistema celular. Por otro lado, también se han utilizado *modelos continuos* basados en la *hipótesis del continuo*. Esta hipótesis establece que en cada punto del sistema microscópico existe una gran cantidad de moléculas tal que, no existen espacios huecos en la materia. Por consiguiente, todas las propiedades físicas están definidas en cada punto y es posible representar a las variaciones de estas propiedades por ecuaciones diferenciales.

Como se ha descrito en la sección anterior, el modelo autómatas celular es un modelo discreto que ha sido utilizado para predecir la dinámica de sistemas cuyos elementos interactúan localmente entre sí. Sin embargo, con el fin de aprovechar las ventajas que ofrecen los modelos discretos y continuos en la descripción de sistemas multicelulares a la escala microscópica, se ha desarrollado una estructura matemática que combina ambas metodologías, dando como resultado a los *modelos híbridos*. Generalmente, en el modelado híbrido las células son representadas por variables discretas mientras que, el microambiente local y los componentes de la matriz extracelular son representados por variables continuas. Esta estructura matemática consiste en un sistema acoplado de ecuaciones de conservación de especies químicas y balances de células. En los balances de células, se establece que la velocidad de acumulación de éstas se debe a las velocidades de migración celular, tales como la difusión, la quimiotaxis y la haptotaxis. Las ecuaciones que rigen las variaciones celulares son discretizadas, permitiendo así incorporar algunas características individuales de las células, tales como la división celular, la muerte, la adhesión celular, las mutaciones, entre otras más. Las ecuaciones discretizadas resultantes están en términos de coeficientes que son proporcionales a

las probabilidades que tienen las células de moverse hacia una dirección como respuesta a las condiciones que imperan en el microambiente local. A cada paso de tiempo, las simulaciones se llevan a cabo para calcular las probabilidades de movimiento.

Debido a la estructura matemática y a las ventajas que ofrecen los modelos híbridos, éstos han sido idóneos para estudiar los procesos de angiogénesis, invasión y metástasis en las últimas etapas de desarrollo de tumores cancerosos (Patel *y col.*, 2001; Anderson, 2005; Zhao *y col.*, 2009; Piotrowska y Angus, 2009). Basados en esta metodología, Patel *y col.* (2001) estudiaron la AMTIH (*Acid-Mediated Tumor Invasion Hypothesis*) en el proceso de crecimiento de tumores *in vivo*. Esta hipótesis establecía que, las células tumorales aumentaban la producción de iones hidronio, creando así un ambiente más ácido que facilitaba la invasión de las células tumorales en el tejido sano. Los elementos del modelo autómatas celular consistían en células normales (células del tejido sano), células tumorales, microvasculaturas y, células necróticas (espacio vacío). Mientras que el ambiente extracelular fue representado por un modelo continuo de difusión-reacción para la glucosa y los iones hidronio. Las reglas que rigen la evolución de los elementos autómatas permiten i) incorporar los efectos del microambiente local, ii) describir las interacciones entre células tumorales y normales y, iii) dependiendo de las concentraciones de glucosa y iones hidronio, las células pueden morir, ser quiescentes o dividirse en las celdas adyacentes disponibles. De esta forma, los autores evaluaron el papel que desempeñaban la acidificación y la densidad vascular sobre el crecimiento del tumor.

Anderson (2005) utilizó un modelo híbrido para estudiar la invasión de células tumorales en el tejido sano adyacente al tumor. Su hipótesis establecía que, la habilidad que tenían las células para migrar, proliferar o degradar el tejido sano estaban controladas por las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular, así como del tipo de mutación que la célula había sufrido. De esta forma, en el modelo se consideraron cuatro variables: la densidad de células tumorales, la concentración de las macromoléculas que componen a la matriz extracelular, la concentración de las enzimas degradativas del tejido sano (las cuales son sintetizadas por las propias células) y la concentración de oxígeno. Una vez discretizadas las ecuaciones que definen a cada variable, los procesos que ocurren a nivel celular tales como proliferación, muerte, conversión de tipo de célula y adhesión célula-célula, fueron controlados por valores críticos de las concentraciones de oxígeno, edad, disponibilidad de espacio alrededor de cada célula y el tipo de mutaciones que cada célula sufría. Con los resultados del modelo matemático, se concluyó que las interacciones célula-célula son clave en las primeras etapas de formación de tumores mientras que, las interacciones célula-matriz extracelular son las que controlan la geometría del tumor.

Un modelo similar al propuesto por Anderson (2005) fue utilizado por Zhao *y col.* (2009) para simular la formación de vasos sanguíneos en tejidos y tumores (angiogénesis). Básicamente la angiogénesis se produce a través del movimiento de células endoteliales en respuesta a los

gradientes de algunos componentes de la matriz extracelular (haptotaxis) y, a los gradientes de sustancias secretadas por las células tumorales conocidas como TAF's (*Tumor Angiogenic Factors*). A diferencia de Anderson (2005), Zhao *y col.* (2009) utilizaron nueve posibles direcciones de movimiento que cada célula podía seguir, cuyas probabilidades eran representadas por los coeficientes de las versiones discretizadas de las ecuaciones de conservación de masa de células. Con este modelo se llevaron a cabo simulaciones más realistas de los procesos de angiogénesis que con los obtenidos por modelos predecesores; sin embargo, el costo computacional requerido fue elevado (32 días).

Por otro lado, Piotrowska y Angus (2009) utilizaron un modelo autómata celular para estudiar el crecimiento de tumores *in vitro* pero, a diferencia del modelo propuesto por Patel *y col.* (2001) cuya correspondencia entre celdas y elementos fue uno a uno, estos autores consideraron que cada celda contenía un paquete de células. Además, dado que el objetivo principal fue investigar las causas que originaban a la necrosis, incorporaron el transporte de oxígeno en su modelo. Los elementos autómatas consistían de células proliferantes y quiescentes (ambas podían ser aerobias o anaerobias, las cuales producían diferentes cantidades de hidronio), así como células necróticas. Las transiciones entre estos estados celulares dependían de los valores críticos de las concentraciones de glucosa, oxígeno y iones hidronio. Los resultados del modelo mostraron que las variaciones en las características del tumor eran poco sensibles a los cambios en la concentración de oxígeno, dichos resultados fueron congruentes con las observaciones experimentales realizadas por Freyer y Sutherland (1985).

A pesar de que este tipo de metodologías permite describir a los sistemas multicelulares de una manera muy detallada, pierde su potencial cuando el sistema está conformado por una cantidad considerable de células, convirtiéndose así en una estructura matemática computacionalmente intratable. Por otro lado, los modelos promedio basados en la hipótesis del continuo resultan ser idóneos sólo cuando el sistema está conformado por una gran cantidad de células; sin embargo, no resultan ser una opción conveniente para predecir las primeras etapas de crecimiento.

2.1.3. Modelado matemático a la escala macroscópica

La descripción matemática a la escala macroscópica generalmente se basa en modelos continuos, los cuales examinan el comportamiento promedio de un número considerable de células que conforman a un sistema celular. Estos modelos se basan en las leyes de conservación de masa, energía y cantidad de movimiento (Trusky *y col.*, 2009). Dichas leyes de conservación son expresadas en términos de ecuaciones diferenciales parciales, cuyas variables dependientes varían con el tiempo y el espacio.

Dinámica de poblaciones

Con frecuencia, se han utilizado sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias para predecir los cambios temporales de las variables de estado que caracterizan a cada una de las poblaciones que componen a un sistema multicelular. Generalmente, estas ecuaciones están acopladas debido a las interacciones que existen entre las poblaciones celulares existentes. A esta estructura matemática se le conoce como *dinámica de poblaciones* y es formulada a partir del promediado espacial de las variables de estado, las cuales podrían representar a la densidad celular o al número de células contenidas por unidad de volumen. Estas ecuaciones, denominadas de Lokta-Volterra ó modelos depredador-presa, han sido ampliamente utilizadas para predecir los cambios de tamaño, edad y sexo de las poblaciones en un ecosistema. La estructura matemática se puede modificar si se desea incorporar otros mecanismos que afecten el tamaño de las poblaciones. Por ejemplo, cuando diferentes tipos de células compiten por espacio y nutrientes (Gatenby, 1991) o cuando la presencia de una especie química que se difunde a través del microambiente celular favorece la supervivencia de una población (Gatenby y Gawlinski, 1996). Una de las ventajas de esta estructura es que permite la descripción de sistemas celulares heterogéneos, por ejemplo, los tumores conformados por células vivas, muertas, células normales, cancerosas y células del sistemas inmune; entre otros. Otra ventaja importante que ofrece esta estructura es que es sencilla y fácilmente tratable; sin embargo, se omiten otros aspectos importantes como las variaciones espaciales de las variables de estado, así como las heterogeneidades internas características de un tipo de población celular.

Cuando se requiere describir a las poblaciones celulares considerando sus heterogeneidades internas, se utilizan estructuras matemáticas denominadas *dinámicas de población con estructura interna* (Perthame, 2007; Ayati *y col.*, 2005; Gyllenberg y Webb, 1990). Estos modelos son una versión más completa que la estructura descrita anteriormente, ya que se basan en un sistema de ecuaciones diferenciales parciales, cuyas variables independientes representan al tiempo, al espacio y a las propiedades internas que caracterizan algunas funciones específicas de las células. Estas *variables internas* generalmente son escalares y pueden representar al tamaño o la edad de las células, las cuales definen en qué etapa del ciclo celular se encuentran las células (Gyllenberg y Webb, 1990). En estos modelos, las variables dependientes representan un promedio local de las células que son caracterizadas por las mismas variables de estado. Una ventaja que ofrece esta estructura matemática es que permite incluir características microscópicas, tales como la edad y el tamaño de las células, sin estudiarlas de manera individual. Una aplicación importante de estos modelos ha sido en el estudio de la efectividad de los fármacos en tejidos, ya que la acción de ciertos medicamentos es más eficiente cuando las células se encuentran en cierta etapa del ciclo celular. Por ejemplo, a través de esta estructura matemática, Ayati *y col.* (2005) estudiaron el efecto que tienen el oxígeno y las enzimas degradativas de la matriz extracelular en el proceso

de invasión de células tumorales en tejidos. Estos autores consideraron dos poblaciones celulares, proliferantes y quiescentes, donde las células proliferantes presentan movilidad y consumen más oxígeno que las quiescentes. Los coeficientes de difusión celular asociados a este modelo contienen toda la información acerca de las interacciones célula-célula, célula-matriz extracelular, mutaciones, conversiones de un tipo de célula a otro, división celular y apoptosis. Acopladas a estas ecuaciones de dinámica de población, se plantean dos ecuaciones de difusión-reacción para el oxígeno y las macromoléculas que componen a la matriz extracelular.

Modelos mecánicos

La mayoría de los modelos continuos que describen el crecimiento de sistemas celulares se basan en balances de materia macroscópicos que son aplicados a las células, además de ecuaciones del tipo difusión-convección-reacción que describen el transporte nutrientes clave a través de las células y el fluido extracelular. En este tipo de estructura matemática, surge la necesidad de determinar las velocidades de desplazamiento de las células y para ello, se han establecido dos maneras de hacerlo:

1. Por *modelos fenomenológicos*, los cuales se basan en la observación y caracterización del fenómeno macroscópico sin ocuparse de estudiar rigurosamente a las fuerzas físicas y a los estímulos bioquímicos que originan el movimiento de las células (Trusky *y col.*, 2009). Como ejemplo de esto, se tienen a las ecuaciones empíricas que describen a los movimientos de migración celular tales como: la difusión celular, la haptotaxis y la quimiotaxis. Estos movimientos, han sido observados mediante estudios experimentales (Dorie *y col.*, 1982, 1986; Bell *y col.*, 2001) y son descritos en función de un gradiente de concentración de alguna sustancia química clave y/o con un gradiente de densidad celular mediante la siguiente forma (Mahmood *y col.*, 2011; Tindall *y col.*, 2008; McElwain y Pettet, 1993; Pettet *y col.*, 2001):

$$\bar{\mathbf{v}}_j = - \underbrace{\frac{D_j}{\bar{\rho}_j} \nabla \bar{\rho}_j}_{\text{Vel. difusiva}} + \underbrace{\chi_j \nabla \bar{c}_{Aj}}_{\text{Vel. Quimiotáctica.}} \quad (2.1)$$

donde el subíndice j indica los diferentes tipos de células que podrían existir en un sistema. Los coeficientes de difusión y de quimiotaxis celular, D_j y χ_j , respectivamente; son parámetros ajustables obtenidos de datos experimentales. La sobrebarra en las cantidades involucradas en la Ec. (2.1) indican que éstas son variables promedio. Otra hipótesis que se ha adoptado se basa en la idea de que la velocidad de las células se debe a un movimiento global o convectivo resultado del cambio en el volumen del sistema celular. Este cambio volumétrico es originado por los procesos división celular (expansión) y de la muerte celular (contracción) (Ward y King, 1999, 1997).

-
2. Por modelos que describen la mecánica celular, los cuales se basan en balances de masa (ecuaciones de continuidad) y de fuerzas (ecuaciones de cantidad de movimiento). De acuerdo a la segunda ley de Newton, el movimiento de las células es una respuesta de las fuerzas físicas que actúan sobre éstas. La estructura matemática de estos modelos es la siguiente (Bellomo *y col.*, 2008):

$$\frac{\partial \bar{\rho}_j}{\partial t} + \nabla \cdot (\bar{\rho}_j \bar{\mathbf{v}}_j) = \Gamma_j(\bar{\rho}_j, \bar{c}_{A_j}) \quad (2.2a)$$

$$\bar{\rho}_j \left(\frac{\partial \bar{\mathbf{v}}_j}{\partial t} + \bar{\mathbf{v}}_j \cdot \nabla \bar{\mathbf{v}}_j \right) = \mathbf{F}_j \quad (2.2b)$$

La Ec. 2.2a es la ecuación de continuidad de cada uno de los componentes, j , que conforman al sistema multicelular, los cuáles podrían ser las células, la MEC y el fluido extracelular. El término Γ_j representa a la generación y/o pérdida de masa debido a: el crecimiento o división celular, la muerte celular, la conversión de un tipo de célula a otro y a la producción de la matriz extracelular. Si se suman la ecs. (2.2a) de todos los j componentes del sistema, se obtiene que $\sum_j \Gamma_j = 0$, obedeciendo así a la conservación de masa total. Nótese que, el término Γ_j es función de la densidad celular, $\bar{\rho}_j$, y de la concentración promedio del nutriente clave, \bar{c}_{A_j} . La concentración del nutriente está definida por una ecuación difusión-convección-reacción, la cual describe cómo se distribuye \bar{c}_{A_j} en el interior del agregado multicelular. La Ec. (2.2b) es obtenida de un balance de todas las fuerzas que actúan sobre el componente- j del sistema, donde la sumatoria de estas fuerzas, llamada fuerza neta o resultante, está representada por \mathbf{F}_j . Por lo general, esta fuerza neta tiene las siguientes contribuciones:

$$\mathbf{F}_j = \nabla \cdot \mathbf{T}_j + \bar{\rho}_j \mathbf{f}_j + \mathbf{m}_j, \quad (2.3)$$

donde, \mathbf{T}_j es el tensor total de los esfuerzos superficiales, \mathbf{f}_j son las fuerzas de cuerpo que actúan sobre la componente j , como la gravedad, y \mathbf{m}_j es la fuerza de superficie debido a la interacción con otro constituyente. Cada una de estas componentes están definidos en términos de relaciones constitutivas. Por ejemplo, el tensor total de los esfuerzos superficiales está relacionado con la velocidad de deformación del componente celular j cuando es sujeto a una fuerza superficial externa. La elección de las ecuaciones constitutivas depende del comportamiento reológico de las componentes del sistema, por ejemplo, si el fluido extracelular es Newtoniano o si las células y la matriz extracelular son sólidos con deformación elástica lineal entre otras más.

Los modelos mecánicos más sencillos han tratado a los sistemas multicelulares como sistemas monofásicos que consisten de un sólido elástico (Ambrosi y Mollica, 2002; Lubarda y Hoger, 2002; Jones *y col.*, 2000); sin embargo, los agregados multicelulares están conformados por varias fases

cuyas fronteras interaccionan entre sí. Por lo tanto, otros modelos matemáticos han incluido esta característica multifásica de los sistemas celulares, los cuales están constituidos por células, una matriz extracelular y el fluido extracelular o fluido intersticial. Hay que recordar que el fluido extracelular es el medio a través del cual se transportan los nutrientes y se compone de una mezcla de agua, oxígeno, sustratos, productos de desecho del metabolismo y otras sustancias de alto peso molecular. Un número importante de modelos multifásicos no incorporan en su estudio la estructura de la matriz extracelular (Smith y Humphrey, 2007; Byrne y Preziosi, 2003; Roose *y col.*, 2003; Wood y Whitaker, 1999; Bassar, 1992; Simon, 1992) mientras que, otros que sí la han considerado, la han supuesto como rígida (Sciumè *y col.*, 2012, 2013). Por otro lado, Kapellos *y col.* (2012); Sciumè *y col.* (2014) sí han incorporado las deformaciones de la MEC en sus modelos matemáticos, en especial, Sciumè *y col.* (2014) han demostrado que la característica elástica de la MEC conduce a una mayor rapidez de crecimiento, a diferencia de una MEC rígida, enfatizando la importancia de caracterizar apropiadamente el comportamiento biomecánico de los sistemas para predecir correctamente los patrones de crecimiento.

Dentro de los modelos multifásicos, los más comunes son los que describen al sistema celular como a un sistema bifásico que consiste de un fluido viscoso homogéneo (fluido extracelular) que permea una matriz sólida porosa, compuesta por las células y la MEC. Dada la similitud de estos sistemas celulares con los medios porosos convencionales, se ha utilizado la ley de Darcy para describir a la velocidad del fluido a través de las células y la MEC, cuya forma es la siguiente (Agastin *y col.*, 2011; Bassar, 1992; Byrne y Preziosi, 2003; Roose *y col.*, 2003; Sciumè *y col.*, 2013; Simon, 1992; Smith y Humphrey, 2007):

$$\bar{\mathbf{v}}_F - \bar{\mathbf{v}}_S = -K\nabla\bar{P}. \quad (2.4)$$

donde K , \bar{P} , $\bar{\mathbf{v}}_F$, y $\bar{\mathbf{v}}_S$ son la permeabilidad, la presión del fluido, la velocidad del fluido y la velocidad del sólido, respectivamente. Whitaker (1986a,b,c) ha demostrado, mediante una técnica de escalamiento que será discutida en la siguiente sección, que la ecuación (2.4) es una versión simplificada de la Ec. (2.2b). Los primeros modelos matemáticos que estudiaron el flujo de un fluido a través de una matriz sólida deformable en sistemas celulares fueron desarrollados en la década de los 80's, los cuales se basaron en *la teoría de la poroelasticidad de Biot* y en *la teoría de mezclas* (Jain y Jayaraman, 1986; Johnson *y col.*, 1982; Kenyon, 1979; Mow *y col.*, 1980; Salzman *y col.*, 1987). La teoría de la poroelasticidad surgió en el estudio de la mecánica de suelos, para describir a los procesos de consolidación o compactación (Biot, 1941a,b, 1955; Fowler y Noon, 1999). En el trabajo pionero de Biot (1941a,b), se formuló un modelo de la consolidación de un medio poroso deformable saturado con un fluido. Biot (1941a,b) consideró al medio poroso como homogéneo e isotrópico y trató a la matriz sólida como linealmente elástica y al fluido como incompresible y Newtoniano. La teoría de Biot, ha sido muy utilizada para describir la mecánica del hueso (Johnson *y col.*, 1982;

Salzstein *y col.*, 1987), del cerebro (Basser, 1992; Smith y Humphrey, 2007), de tumores (Roose *y col.*, 2003; Smith y Humphrey, 2007) y de otros tejidos más (Jain y Jayaraman, 1986; Kenyon, 1979; Mow *y col.*, 1980), donde las células son descritas como sólidos deformables. Por otro lado, otros modelos bifásicos han supuesto que las células están constituidas por una fase fluida viscosa que interactúa con el fluido extracelular (Wood y Whitaker, 1999).

También, se han desarrollado modelos matemáticos más complejos que describen a los agregados celulares como sistemas conformados por más de dos fases. En estos modelos de fases múltiples, a las células se les ha caracterizado de dos formas: como un fluido Newtoniano Sciumè *y col.* (2012, 2013, 2014) o como una fase sólida elástica (Kapellos *y col.*, 2012). Sin embargo, se ha documentado que las propiedades reológicas de las células están determinadas, principalmente, por el citoesqueleto¹ y los organelos internos (Alenghat *y col.*, 2000; Wang *y col.*, 2001; Verdier, 2003)

Se puede establecer otra clasificación de las metodologías que se usan para formular modelos macroscópicos continuos con base en un análisis teórico de los diferentes niveles de escala de observación que caracterizan a los sistemas multicelulares. Un tipo de metodología, la más encontrada en la referencia bibliográfica, es aquella que hace una descripción matemática directa sobre la escala macroscópica, obteniendo así *modelos de una sola escala*. Por otro lado, se encuentran los *métodos de escalamiento* que sí consideran la estructura y los procesos físicos y bioquímicos que ocurren a escalares menores y que tienen un efecto en la escala macroscópica.

La teoría de mezclas junto con la teoría de poroelasticidad de Biot, han sido la base para formular modelos de una sola escala. La teoría de mezclas fue desarrollada para describir el transporte de cantidad de movimiento, masa y energía en sistemas multifásicos o de múltiples componentes. El fundamento de esta teoría, originalmente propuesta por Truesdell (1965), radica en el concepto de que en cada punto del espacio del sistema multifásico existe una fracción de cada constituyente. Las ecuaciones de conservación de cada constituyente de la mezcla contienen los términos usuales que aparecen en los modelos de una sola fase, además de un término adicional que representa la interacción entre el constituyente de referencia y los demás componentes de la mezcla. Una revisión más exhaustiva de la teoría de mezclas puede encontrarse en Bedford (1983); Rajagopal y Tao (1995). Esta teoría fue aplicada por primera vez en el campo de los biomateriales por Mow *y col.* (1980) para predecir el comportamiento mecánico del cartílago, el cual fue descrito como un sistema bifásico compuesto por un sólido linealmente elástico y un fluido Newtoniano. Posteriormente, el uso de esta teoría fue extendida para estudiar otros sistemas biológicos tales como tumores, tejidos, hidrogeles entre otros más (Byrne y Preziosi, 2003). Una desventaja que tiene la teoría de mezclas es que no proporciona una conexión entre la descripción microscópica y la macroscópica y por

¹Como será descrito al inicio del Capítulo 4, el citoesqueleto es una estructura tridimensional fibrosa, muy parecida a la MEC, que se encuentra en el interior de la célula.

consiguiente, la relación entre las variables teóricas definidas en el modelado matemático y las variables experimentales es ambigua. Además, otra desventaja de la teoría de mezclas es que no proporciona un marco teórico para calcular los parámetros asociados a las ecuaciones de transporte (Kapellos *y col.*, 2010). Estas desventajas son superadas por los métodos de escalamiento, los cuales serán brevemente discutidos en la siguiente sección.

2.2. Métodos de escalamiento

Para la descripción matemática de sistemas jerárquicos, resulta idóneo utilizar métodos de escalamiento para desarrollar modelos matemáticos macroscópicos a partir de una descripción de los procesos que ocurren a escalas menores. Básicamente, los métodos de escalamiento llevan a cabo un filtrado² sistemático de información de las escalas subcelular y/o microscópica, para obtener una adecuada descripción matemática de la escala macroscópica (Wood, 2009). Las técnicas de escalamiento tienen dos importantes ventajas sobre aquellas utilizadas para formular modelos de una sola escala y son las siguientes (Kapellos *y col.*, 2010):

1. Se logra una correspondencia entre las variables definidas en los diferentes niveles escalas. Además, se pueden relacionar a las variables teóricas definidas en el modelo matemático con aquellas medidas experimentalmente (mediante el uso apropiado de funciones peso).
2. Proporcionan un esquema teórico para calcular los coeficientes asociados a las ecuaciones macroscópicas. De esta forma, es posible hacer una comparación directa entre la teoría y la información experimental sin usar parámetros ajustables.

En la literatura, se pueden encontrar diferentes métodos de escalamiento y los que han recibido mayor atención son: homogeneización (Sánchez-Palencia, 1980), promedio volumétrico (Whitaker, 1999) y la teoría de promediado termodinámicamente restringido (TCAT, por sus siglas en inglés) (Gray y Miller, 2014), entre otros. Estas técnicas se han utilizado para definir y verificar el dominio de validez de los modelos de sistemas celulares formulados por la teoría de Biot y la teoría de mezclas (Kapellos *y col.*, 2012; Moyne y Murad, 2004; Sciumè *y col.*, 2014; Wood y Whitaker, 1999). Al igual que la teoría de mezclas, las técnicas de escalamiento fueron desarrolladas para formular modelos de transporte en medios porosos y sistemas de fases múltiples, cuyos dominios son lo suficientemente grandes y presentan una distribución de fases tan compleja para ser modelados a la escala microscópica.

²Por filtrado se debe entender como la eliminación de información redundante que permite reducir los grados de libertad de un modelo matemático.

Los métodos de escalamiento mencionados anteriormente, hacen uso del concepto de *volumen elemental representativo* (REV, por sus siglas en inglés), que se define como un volumen de promediado cuyo centroide se localiza en cada punto del sistema. El REV debe ser lo suficientemente grande para incluir a todas las fases presentes, de manera que las cantidades promedio sean independientes del tamaño del REV y a la vez, debe ser lo suficientemente pequeño tal que los gradientes de las cantidades promedio tengan sentido (Bear y Cheng, 2010). Sobre la base del REV, se definen teoremas de promediado que son aplicados a las ecuaciones que describen a los procesos a la escala microscópica para *transformarlas* en ecuaciones macroscópicas o *de medio efectivo*. Para cerrar las ecuaciones de medio efectivo, las cuales contienen términos adicionales como resultado del promediado, se definen nuevos coeficientes o parámetros mediante la imposición de suposiciones y restricciones y el establecimiento de leyes de escalamiento (Wood, 2009), para el caso del promedio volumétrico; o el empleo de relaciones termodinámicas promedio, para el caso del TCAT (Gray y Miller, 2005).

2.2.1. Generalidades del promedio volumétrico y sus aplicaciones a sistemas celulares

En este trabajo de investigación, se utiliza el método del promedio volumétrico (Whitaker, 1999), ya que esta técnica ofrece las siguientes posibilidades:

- Permite obtener ecuaciones de transporte de medio efectivo que describen los procesos a un nivel de escala cuya longitud característica corresponde al tamaño de un bioagregado. Estas ecuaciones conciben al sistema como un nuevo medio continuo, es decir, no distinguen la estructura interna del medio. Las ecuaciones de medio efectivo tienen asociados parámetros o coeficientes de medio efectivo, los cuales contienen la información esencial de las escalas menores (subcelular y microscópica).
- El método involucra un esquema de cerradura, cuya finalidad es el cálculo de los coeficientes de medio efectivo, mediante la solución de un problema de valor a la frontera en un dominio representativo de las escalas menores, *celda unitaria*. Para simplificar este problema de cerradura, se adopta un conjunto de suposiciones y restricciones de escala, las cuales han sido denominadas por Wood (2009) como leyes de escalamiento.
- Permite hacer un análisis para establecer las restricciones de escala asociadas a los modelos de medio efectivo, evitando sus usos en situaciones donde no pueden ser aplicados.

El método del promedio volumétrico ha sido ampliamente utilizado para describir el transporte de masa, energía y cantidad de movimiento en sistemas multifásicos y en medios porosos. El procedimiento que se lleva a cabo se puede resumir en los siguientes pasos (Whitaker, 1999):

-
1. A cada punto del espacio del sistema macroscópico de longitud L se asigna un volumen promediante de longitud r_0 . Esta longitud r_0 debe ser lo suficientemente pequeña comparada con L pero, a su vez, lo suficientemente grande comparada con el tamaño de la longitud característica de la microescala, ℓ . En otras palabras, el volumen promediante debe satisfacer la siguiente disparidad de escalas: $\ell \ll r_0 \ll L$.
 2. Sobre la base del volumen promediante definido en el punto anterior, se definen operadores de promediado de las cantidades de interés: concentración, temperatura, velocidad, etc.
 3. Se aplican los operadores de promediado a las ecuaciones que describen a los procesos que ocurren a la microescala. En este paso se utilizan los teoremas de promediado espacial (Howes y Whitaker, 1985) y general de transporte (Truesdell y Toupin, 1960) con el objetivo de intercambiar las operaciones de diferenciación e integración.
 4. Como resultado de promediar las ecuaciones, se obtienen términos que involucran variables microscópicas. Para eliminar estos términos se recurre a la *descomposición espacial*, la cual consiste en descomponer linealmente a las cantidades microscópicas en su promedio y en las desviaciones (Gray, 1975). De esta manera, las integrales que contienen a las desviaciones de las variables suelen interpretarse como *filtros* de información de la microescala, los cuales están relacionados con las propiedades efectivas.
 5. Para conocer las variables de las desviaciones, se plantea el problema de valor a la frontera que las gobierna (*problema de cerradura*), esto se obtiene restando la ecuación promedio a la ecuación microscópica. Por lo general, los problemas de cerradura se pueden simplificar haciendo uso de las restricciones de escala y de tiempo. Además, dado que solo se desea resolver el problema de cerradura en una región representativa de la microescala, esta región es representada por una *celda unitaria* con características periódicas. Estas suposiciones restringen el rango de aplicación de los modelos deducidos a zonas no influenciadas por las fronteras del sistema.
 6. Una vez determinados los campos de las desviaciones se sustituyen en los filtros contenidos en las ecuaciones promedio y de esta manera se obtiene el modelo promedio en su forma cerrada.

La primera aplicación del método del promedio volumétrico a sistemas celulares la llevaron a cabo Ochoa y col. (1986). En su desarrollo aprovecharon estudios previos del transporte de calor en medios porosos (Nozad y col., 1985), para estudiar el transporte de masa y reacción de una especie química, especie A , a través de un aglomerado de células. Estos autores consideraron que el sistema consistía de dos fases: la fase celular (fase- σ) y el fluido extracelular (fase- β). En su planteamiento

supusieron que la reacción química (de primer orden) sólo se lleva a cabo dentro de las células e impusieron una relación de equilibrio termodinámico en la frontera célula-fluido extracelular. Al aplicar el método del promedio volumétrico obtuvieron ecuaciones de medio efectivo para cada fase, también llamadas *ecuaciones de no equilibrio*, las cuales están en términos de las concentraciones promedio, $\langle c_{A\sigma} \rangle^\sigma$, $\langle c_{A\beta} \rangle^\beta$. Posteriormente, bajo la suposición de equilibrio local másico, fue posible representar a los procesos de transporte de masa y reacción por *una sola ecuación* que es expresada en términos de una sola concentración, referida como *concentración de equilibrio ponderada*, que se define como sigue:

$$\{c_A\} = K_{eq}^{-1} \varepsilon_\sigma \langle c_{A\sigma} \rangle^\sigma + \varepsilon_\beta \langle c_{A\beta} \rangle^\beta, \quad (2.5)$$

donde K_{eq} es la constante de equilibrio, mientras que ε_σ y ε_β representan las fracciones volumétricas de las fases σ y β , respectivamente. La concentración de equilibrio $\{c_A\}$ es obtenida al resolver la siguiente ecuación de medio efectivo

$$\frac{\partial \{c_A\}}{\partial t} = \mathbf{D}_{ef} : \nabla \nabla \{c_A\} - R_{ef}(\{c_A\}) \quad (2.6)$$

donde \mathbf{D}_{ef} es el tensor de difusividad efectiva y R_{ef} es el término de reacción efectivo, el cual depende de $\{c_A\}$, K_{eq} , la fracción volumétrica, ε_β , y la constante de reacción en la microescala (ver Ec. (2.86) en Ochoa *y col.*, 1986). Para calcular los valores del tensor de difusividad efectiva, resolvieron el problema de cerradura asociado de manera analítica y numérica en celdas unitarias. La solución analítica se basó en la celda unitaria de Chang, la cual reemplaza las condiciones de periodicidad en el problema de cerradura por condiciones tipo Dirichlet. Interesantemente, la expresión analítica deducida corresponde a la expresión propuesta por Maxwell (1881) para el estudio de interacción de cargas eléctricas (Ochoa *y col.*, 1994). Los resultados obtenidos por Ochoa *y col.* (1986) se utilizaron para predecir las permeabilidades de membrana de algunos sistemas celulares que habían sido previamente calculadas por otros modelos matemáticos (Ochoa *y col.*, 1987). A través de una comparación entre los resultados obtenidos con los modelos previos y los de Ochoa *y col.* (1986), Ochoa *y col.* (1987) indicaron las condiciones bajo las cuales los modelos precedentes pueden ser usados con confianza.

Posteriormente y siguiendo la tendencia de los modelos de una sola ecuación bajo condiciones de equilibrio, Wood y Whitaker (1998) estudiaron el transporte difusivo de una especie química a través de biopelículas. El modelo microscópico que consideraron es idéntico al de Ochoa *y col.* (1986), excepto por la incorporación de un mecanismo de transporte en la membrana celular de tipo acarreador simple, dando como resultado un mecanismo de equilibrio no lineal en la interfase célula-fluido extracelular. Además, Wood y Whitaker (1998) supusieron que el consumo de la especie química sigue una cinética de reacción no lineal (tipo Michaelis-Menten) en el interior de las células. El modelo macroscópico que obtuvieron estos autores sigue la estructura dada por la Ec. (2.6),

con la diferencia de que el término de reacción es no lineal. Más aún, dadas las suposiciones y restricciones de escala involucradas en el proceso de cerradura, el coeficiente de difusión efectivo es exactamente el mismo que el deducido y calculado anteriormente por Ochoa *y col.* (1986, 1994). Posteriormente, Wood y Whitaker (2000) desarrollaron ecuaciones de difusión-reacción para un sistema multicomponente en biopelículas. A nivel microscópico, consideraron que el transporte en la membrana ocurría a través de dos mecanismos diferentes: el transporte de oxígeno es descrito por un modelo de permeabilidad mientras que, el transporte de sustrato es tratado por el modelo de acarreador simple. En un trabajo realizado por Wood *y col.* (2001), se resolvieron los problemas de cerradura desarrollados por Wood y Whitaker (2000) en celdas unitarias con estructura compleja y compararon sus resultados con soluciones obtenidas en celdas más simples, y demostraron que existía un buen acuerdo entre ellas.

Basados en estos trabajos previos sobre el transporte de masa de una especie química, Wood y Whitaker (1999) estudiaron el crecimiento celular en biopelículas. Para ello, partieron del modelo estructurado para el metabolismo celular propuesto por Domach *y col.* (1984). Este modelo consideraba cinco componentes que se transportan en el interior de la célula y que, al ser metabolizados influían en el crecimiento celular. El mecanismo es el siguiente



donde A es el sustrato (como glucosa, aminoácidos, etc.), B es el aceptor de electrones (oxígeno), C es el exopolímero, D son los productos del metabolismo que abandonan la célula y E son los productos que se quedan en el interior de las células. El subíndice σ indica que la reacción química se efectúa en el interior de la fase celular y los coeficientes estequiométricos relativos a la especie A están representados por η . El modelo que describe la dinámica de la densidad celular, $\langle \rho_\sigma \rangle$, es el siguiente

$$\frac{\partial \langle \rho_\sigma \rangle}{\partial t} = (1 - \Lambda) \overline{\mu M} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_1 K_A} \right) \left(\frac{\{c_B\}}{\{c_B\} + K_{eq,B} K_B} \right) \quad (2.8)$$

En la ecuación anterior, $\overline{\mu M}$ denota la tasa máxima de consumo de sustrato, mientras que α_1 y $K_{eq,B}$ son coeficientes asociados al mecanismo de transporte en la membrana celular para las especies A y B , respectivamente. Además, K_A y K_B son los coeficientes de Michaelis-Menten. Es importante mencionar que el coeficiente Λ es un parámetro empírico que propusieron Wood y Whitaker (1999) para expresar la velocidad de las células en términos de las velocidades de consumo de las especies A y B . Con esta relación evitaron estudiar la mecánica del movimiento celular. Este tipo de aproximación empírica no será conservada en este trabajo como se mostrará en el Capítulo 5.

Todos los estudios citados anteriormente, en los que el método del promedio volumétrico se ha utilizado, fueron orientados para describir a los procesos de transporte de masa y reacción en

el interior de un agregado de células. Sin embargo, se han realizado más trabajos orientados a la descripción matemática de los procesos que ocurren a una escala superior a la de un conglomerado celular. En la Sección 1.1.1, se mencionó que la estructura interna de muchos sistemas multicelulares, tales como las biopelículas, microfloculos y tejidos, están conformados por varios agregados de decenas células separados por canales y/o huecos que acarrear a un fluido (Bossier y Verstraete, 1996; Costerton *y col.*, 1994; Kapellos *y col.*, 2007b; Trusky *y col.*, 2009; Popel, 1989). En este sentido, para fines de efectuar el proceso de escalamiento de las ecuaciones de transporte, surge la necesidad de definir un nuevo nivel de escala, denominada escala-Darcy, cuya longitud característica es la del tamaño de un agregado. De esta manera, las ecuaciones de medio efectivo que describen a los procesos de transporte en el interior de un conglomerado celular corresponden a la escala-Darcy y son el punto de partida para un proceso de escalamiento subsecuente. Como resultado de este segundo proceso de escalamiento, se obtienen las ecuaciones macroscópicas que describen el transporte de masa y reacción a través de los aglomerados celulares y los canales y huecos que los rodean. En esta dirección, se han derivado modelos de medio efectivo para describir la distribución de una especie química en el interior de biopelículas y tejidos bajo condiciones de equilibrio (Golfier *y col.*, 2009; Lasseux *y col.*, 2004) y no equilibrio (Davit *y col.*, 2010; Orgozozo *y col.*, 2010).

Los modelos de no equilibrio desarrollados por Davit *y col.* (2010) y Orgozozo *y col.* (2010) consisten de una sola ecuación y son válidos sólo para ciertas condiciones hidrodinámicas y de reacción específicas. Previo al trabajo presentado por De los Santos-Sánchez *y col.* (2016), no se ha reportado un modelo de no equilibrio que describa separadamente el transporte de masa para cada uno de los componentes del sistema multicelular. Dicho modelo será presentado en la Sección 5.4.

Dado que a la escala-Darcy es importante el transporte convectivo que existe en los canales y/o huecos, los modelos macroscópicos tienen asociados coeficientes de dispersión y de permeabilidad efectiva, los cuales han sido calculados en celdas unitarias de geometrías simples y complejas (Aspa *y col.*, 2007, 2011). Bajo la metodología del promedio volumétrico, el tratamiento mecánico del agregado de células y del fluido ha sido muy limitado y en la mayoría de los casos, se tiende a suponer que los campos de la velocidad y de la presión son conocidos. Por ejemplo, (Davit *y col.*, 2010; Golfier *y col.*, 2009; Lasseux *y col.*, 2004; Orgozozo *y col.*, 2010) usaron las ecuaciones que describen el flujo de fluido en medios porosos desarrollados previamente por Whitaker (1986a,b, 1996), sin ocuparse del movimiento de las células. Por otro lado, Valdés-Parada *y col.* (2009) quienes estudiaron la quimiotaxis microbiana en los procesos de biodegradación de contaminantes a la escala Darcy, supusieron que la velocidad de las células tenía tres contribuciones: difusivo, convectivo y quimiotáctico. La velocidad convectiva fue obtenida mediante el tratamiento de las ecuaciones de cantidad de movimiento del fluido mientras que, la velocidad quimiotáctica fue definida por una ecuación empírica que está en función del gradiente de concentración de un quimioatrayente (Chen

y col., 1982; Rivero *y col.*, 1989). De esta forma, Valdés-Parada *y col.* (2009) tampoco estudiaron la mecánica celular para definir a las velocidades de las células y no incorporaron en su estudio los procesos de crecimiento y muerte celular, así como la reacción química del quimioatrayente.

El primer trabajo en el que se utilizó el promedio volumétrico para estudiar la mecánica de medios celulares fue el de Kapellos *y col.* (2012). En este estudio, se inició con la descripción subcelular de una biopelícula para obtener las ecuaciones que describen a los procesos que ocurren a la escala macroscópica. Basados en el trabajo previo de Whitaker (1986c), quien derivó las ecuaciones de cantidad de movimiento en medios porosos deformables, Kapellos *y col.* (2012) limitaron su estudio al transporte del fluido a través de los agregados celulares. Además, en aquel trabajo, no se hizo el análisis mecánico de las células, ya que a través de una suposición que establecieron a la escala microscópica, que será discutida más adelante, lograron desacoplar el movimiento de los sólidos deformables con el del fluido. Más aún, su estudio se restringió al caso en que el crecimiento y la muerte celular son despreciables con respecto al transporte convectivo.

2.3. Comentarios de fin de capítulo

En este capítulo se presentó una parte de los antecedentes del modelado matemático de sistemas multicelulares. Se estableció una clasificación de las diferentes metodologías y estructuras matemáticas reportadas en la literatura, la cual está en función del nivel de escala y de los procesos que se desean describir. Como resultado de esta revisión bibliográfica, se pueden plantear las siguientes directrices de este proyecto de investigación:

- Si el interés es la descripción macroscópica de un sistema multicelular, es justificable el uso de modelos deterministas representados por ecuaciones basadas en la hipótesis del continuo para describir el crecimiento celular. Además, es crucial realizar un estudio integrado de los fenómenos de transporte de masa y cantidad de movimiento para desarrollar modelos de crecimiento.
- Dado que los sistemas celulares son jerárquicos, es factible el uso de las técnicas de escalamiento que permiten relacionar a los procesos que ocurren a diferentes niveles de escala. Como resultado, se obtiene una formulación más rigurosa y formal que la obtenida por los modelos de una sola escala.
- Con el uso de los métodos de escalamiento, como el método del promedio volumétrico, se podrá establecer el dominio de validez de los modelos de crecimiento celular comúnmente utilizados en la referencia bibliográfica. Además, se podrán definir y predecir teóricamente

los coeficientes efectivos asociados a las ecuaciones obtenidas, evitando así el ajuste de estos parámetros a datos experimentales.

- En este trabajo de investigación, se hará una descripción más completa que la hecha en trabajo previos por Kapellos *y col.* (2012), y Wood y Whitaker (1999) al incorporar los siguientes aspectos:
 - La existencia de diferentes líneas celulares y células muertas.
 - La descripción mecánica de las células y de la región extracelular. Se considerarán las deformaciones de la matriz extracelular y de las células. Con este estudio mecánico, se pretende demostrar la relación entre la velocidad de las células y las velocidades de reacción, así como definir el parámetro empírico asociado a la Ec. 2.8 que introdujeron Wood y Whitaker (1999).

Con base en estas directrices, en el siguiente capítulo se plantearán los objetivos generales y específicos de este trabajo.

Capítulo 3

Objetivos

3.1. General

Desarrollar modelos de medio efectivo para describir el crecimiento de sistemas multicelulares considerando la transferencia de masa y de cantidad de movimiento en las diversas escalas celulares.

3.1.1. Específicos

1. Desarrollar ecuaciones de medio efectivo para el transporte de especies químicas en las regiones celulares y extracelulares desde la escala subcelular hasta la escala Darcy.
2. Desarrollar ecuaciones de medio efectivo para el transporte de cantidad de movimiento en las regiones celulares y extracelulares desde la escala subcelular hasta la escala Darcy.
3. Realizar un análisis paramétrico de los coeficientes involucrados en los modelos de medio efectivo de transferencia de masa considerando los diferentes tipos de poblaciones celulares.
4. Desarrollar ecuaciones de medio efectivo para describir el crecimiento de poblaciones multicelulares.

Capítulo 4

Escalamiento de las ecuaciones que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento desde la escala subcelular a la escala microscópica

El objetivo de este capítulo es presentar el desarrollo matemático utilizado para obtener las ecuaciones que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento en el interior de un agregado de células a la escala microscópica, a partir de sus contrapartes a la escala subcelular. Como ya se mencionó en la Sección 2.2, el método del promedio volumétrico es utilizado para llevar a cabo el escalamiento de las ecuaciones de transporte, ya que permite establecer el dominio de validez sobre el cual se pueden aplicar las ecuaciones obtenidas. Además, a través de un esquema de cerradura, este método permite la predicción teórica de los coeficientes efectivos asociados a las ecuaciones promediadas. En la Sección 4.1, se inicia con una breve descripción de los componentes intracelulares y extracelulares; posteriormente, se establece un conjunto de suposiciones que sustentan el empleo de las ecuaciones de transporte a la escala subcelular. En la Sección 4.2, se presentan las ecuaciones de masa y de cantidad de movimiento para sistemas multicomponentes, las cuales son el punto de partida para llevar a cabo el primer proceso de escalamiento. En la Sección 4.3, se describe el proceso de escalamiento de las ecuaciones que rigen el transporte en la región extracelular mientras que, en la Sección 4.4 el de las ecuaciones para el interior de una célula. Como resultado, se obtiene una ecuación de medio efectivo que describe el transporte de masa de una especie química a través

de la región extracelular e intracelular, un modelo mecánico que consiste de una ecuación tipo Darcy para el fluido y una ecuación de movimiento para la fase sólida. Con el fin de encontrar una correspondencia entre los modelos comúnmente usados en la literatura y los desarrollados aquí, se propone un modelo de equilibrio mecánico en la región extracelular, el cual consiste de una sola ecuación de medio efectivo. Debido a que la región intracelular se compone de una sola fase, las ecuaciones microscópicas obtenidas son idénticas a sus contrapartes que rigen la escala subcelular. Finalmente, en la Sección 4.5 se señalan los puntos clave de este capítulo y se explica la relación de la información proporcionada aquí, con el resto del documento.

4.1. Modelo descriptivo de la escala subcelular

4.1.1. Descripción de la estructura interna de una célula y del espacio extracelular

Como se mencionó en el Capítulo 1, existe una variedad de líneas celulares que podrían conformar a un sistema, desde células sencillas, como las levaduras y bacterias, hasta células tan complejas como las vegetales y animales. Cada tipo celular tiene una función fisiológica específica y también presenta diferente composición química, morfología y tamaño con respecto a otras líneas celulares. No obstante, los elementos estructurales básicos de toda célula son los mismos: una envoltura fluida que protege a la célula de sus alrededores (membrana celular) y a sus compartimentos internos, además de redes de filamentos que definen su forma y le confieren cierto grado de rigidez, ayudando a la organización del contenido intracelular (Boal, 2002). La composición química de dichos filamentos, en la mayoría de las células, corresponde a la familia de proteínas globulares llamada actina mientras que, la membrana está compuesta de lípidos cuya consistencia se asemeja a la de un jarabe.

La mayoría de las células no se caracterizan por ser rígidas, sino que presentan cierto grado de flexibilidad, ya que esta característica les permite deformarse para llevar a cabo ciertos procesos, tales como la migración y la división celular. Se ha documentado que en el interior de una célula existe una variedad de filamentos que presentan diversos grados de rigidez. De hecho, el grado de deformación de los componentes celulares depende del tamaño, de la geometría y de la composición química.

La longitud de escala característica de una célula es de aproximadamente $0.1-10 \mu\text{m}$ mientras que, la de sus componentes estructurales es de aproximadamente 2 ó hasta 3 órdenes de magnitud menor. Por ejemplo, la longitud del espesor de la membrana celular es de $10^{-3} \mu\text{m}$ (1 nm) y la longitud de los filamentos es de $10^{-2} \mu\text{m}$ (10 nm). La estructura interna de las células procariotas, como las bacterias y micoplasmas, consiste de ADN y de un gran número de proteínas, las cuales se

unen para formar estructuras compactas cuyos diámetros oscilan de 1 a 10 nm. A diferencia de las bacterias, las células vegetales y animales presentan compartimentos internos llamados organelos, que se encuentran delimitados por membranas internas. El organelo más importante de estas células es el núcleo, cuyo diámetro oscila entre 3 y 10 μm , ocupando una fracción considerable del volumen celular. Además del núcleo, se tiene al retículo endoplasmático, el aparato de Golgi, las mitocondrias y los cloroplastos para el caso de las células vegetales, entre otros organelos Alberts *y col.* (2008); Boal (2002).

Todo el material contenido en el interior de la célula a excepción del núcleo se le denomina *citoplasma*. El citoplasma está conformado por los organelos y un líquido acuoso llamado *citósol*. También, existe una estructura tridimensional de filamentos que permea al citósol llamado *citoesqueleto*; esta estructura confiere cierta rigidez mecánica a las células y delimita las trayectorias del transporte de materiales intracelulares. Los filamentos del citoesqueleto están presentes en una variedad de formas, tamaños y grados de rigidez. El tamaño promedio de los filamentos del citoesqueleto tiene un orden de magnitud de 10 nm y pueden ser fácilmente deformados cuando son sujetos a cargas.

En la Sección 1.2.1, se describió la estructura del espacio extracelular en el interior de un agregado de células. El espacio extracelular se compone, principalmente, de agua y de la matriz extracelular o también llamada conjunto de sustancia poliméricas extracelulares (SPE). Con técnicas de alta resolución como microscopía electrónica de transmisión (MET), microscopía de fuerza atómica (MFA) y microscopía de fluorescencia (MDF), se ha logrado conocer la composición, la estructura y las propiedades de la matriz extracelular (MEC) a la escala de nanómetros. La MEC consiste de una red de fibras poliméricas que rodean e interconectan a las células, cuya composición está conformada por colágeno, proteoglicanos, lamininas, y fibrinas (Swartz y Fleury, 2007). Estas fibras poseen diámetros de 4-6 nm y tienen una razón longitud-diámetro mucho mayor a 1 (Leppard, 1986; Liss *y col.*, 1996; Schryver *y col.*, 2008). Se ha observado que las fibras de la MEC son muy elásticas, ya que pueden estirarse hasta casi tres veces su longitud sin perder irreversiblemente su forma. Estas propiedades mecánicas de la MEC hacen que el material extracelular tenga una naturaleza viscoelástica.

4.1.2. Conjunto de suposiciones adoptadas para la descripción matemática a la escala subcelular

Aunque la estructura interna de una célula corresponde a la de un medio heterogéneo, en este trabajo se supone que el interior de una célula es un medio homogéneo en el que no se distinguen sus componentes internos y organelos. Por otro lado, el espacio extracelular sí es considerado como un medio heterogéneo y será estudiado como un medio poroso. En la fig. 4.1 se bosqueja un modelo

simplificado de la célula y del espacio extracelular a la escala subcelular. Este modelo hipotético se basa en el siguiente conjunto de suposiciones:

- En el interior de un agregado celular se reconocen dos regiones: la intracelular y la extracelular. La región celular se compone de una sola fase mientras que, la extracelular está conformada por fibras y un fluido.
- El interior de una célula, fase- κ , y las fibras que componen a la MEC, fase- σ , se comportan como sólidos elásticos que se deforman linealmente e infinitesimalmente cuando son sujetos a fuerzas mecánicas que actúan sobre ellos (Kapellos *y col.*, 2012).
- La fase- σ está inmersa en un fluido homogéneo, fase- γ , cuyo comportamiento corresponde a la de un fluido Newtoniano, viscoso e incompresible. Además, se supone que la densidad de las fibras de la MEC no cambia con la posición ni en transcurso del tiempo.
- Aunque hay una producción de la MEC, a este nivel de escala subcelular no se considera, ya que depende de la cantidad de células presentes, cuyo efecto será tomado en cuenta a un nivel de observación superior (escala-Darcy).
- Por simplicidad, sólo se estudia el transporte de masa de una especie química clave. Esta especie química podría ser alguna sustancia involucrada en el metabolismo celular, algún nutriente, un contaminante, un medicamento, entre otros más.
- La especie química clave se transporta únicamente en el interior de las células vivas (fase- κ) y el fluido extracelular (fase- γ). Además, las reacciones químicas y metabólicas sólo ocurren en el interior de las células. Esta suposición es consistente si la especie química es un nutriente involucrado en el metabolismo celular, ya que las enzimas necesarias para estos procesos están localizadas exclusivamente en el interior de las células (Ahmed *y col.*, 2004; Bar-Even *y col.*, 2012; Fernie *y col.*, 2004), como es el caso de la respiración celular (Alberts *y col.*, 2008; Nelson y Cox, 2009). Algunas aplicaciones en las que se puede satisfacer esta suposición son en el estudio de la acción que tienen ciertos fármacos o medicamentos en las células vivas de un tejido y en la degradación de los contaminantes por bacterias. En estas aplicaciones, es válido suponer que las transformaciones químicas y metabólicas ocurren sólo en el interior de una célula viva (Bear y Cheng, 2010; Minchinton y Tannock, 2006).
- A este nivel de escala, se supone que el transporte de masa de la especie química clave a través del interior de la célula y del fluido extracelular ocurre, principalmente, por difusión (Stoodley *y col.*, 1999). Además, la concentración de la especie química clave está lo suficientemente diluida, de manera que la ley de Fick es aplicable (Whitaker, 2009).

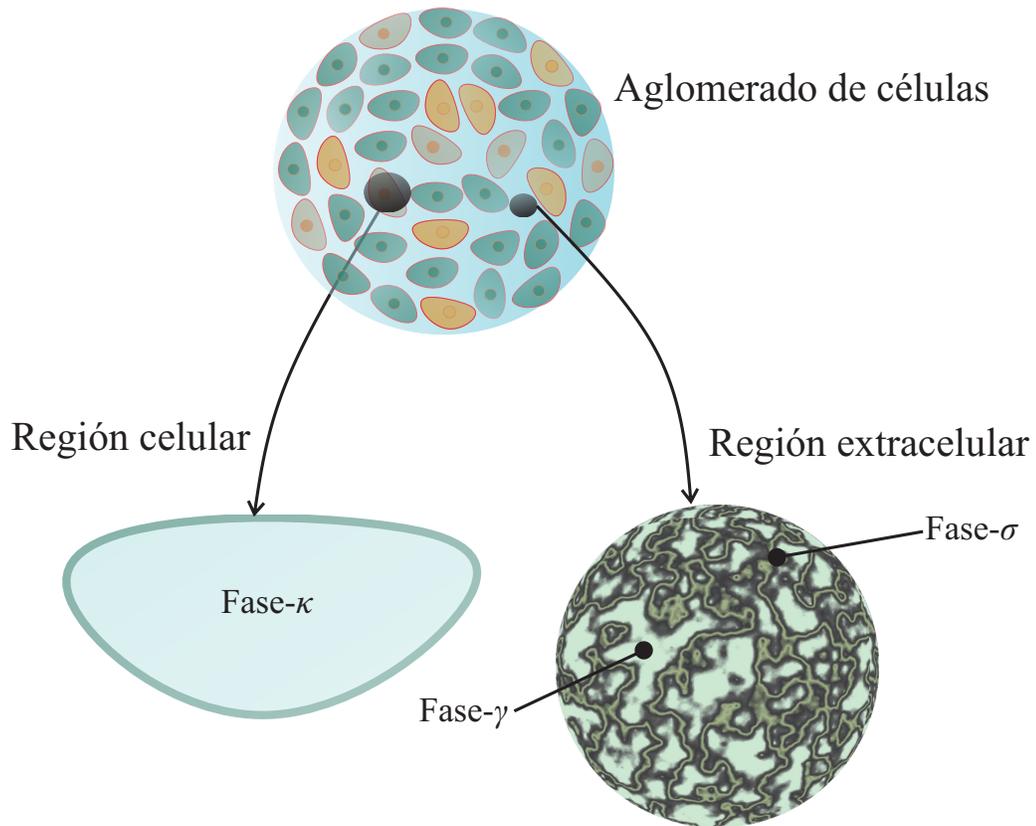


Figura 4.1. Modelo hipotético de las regiones intracelular y extracelular a la escala de observación subcelular.

4.2. Ecuaciones que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento a la escala subcelular

4.2.1. Región intracelular

Con fundamento en las suposiciones del modelo hipotético descrito anteriormente, en esta sección se postulan las ecuaciones que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento en el interior de una célula situada en una región lo suficientemente lejos de la membrana celular, dicha región se denotará por \mathcal{V}_κ . Si la longitud característica de la distancia que existe entre las moléculas que conforman al material intracelular es mucho menor que el tamaño de una célula, entonces la hipótesis del continuo es válida. De esta forma, se inicia con la ecuación que describe el transporte de masa de la especie química clave, A , en el seno de la fase celular ó fase- κ , la cual

está representada por

$$\frac{\partial \rho_{A\kappa}}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_{A\kappa} \mathbf{v}_{A\kappa}) = r_{A\kappa}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\kappa. \quad (4.1)$$

donde la concentración másica de A en la fase κ es representada por $\rho_{A\kappa}$ y $\mathbf{v}_{A\kappa}$ es la velocidad de la especie A en la fase- κ . El primer término del lado izquierdo de la ecuación (4.1), representa a la acumulación de la especie química A , mientras que el segundo término representa al transporte relacionado con el flux total de masa de A . La reacción química homogénea de la especie A está denotada por $r_{A\kappa}$. Debido a que una célula se compone de una mezcla de varias sustancias orgánicas, se puede expresar la ecuación (4.1) para cada una de éstas como sigue

$$\frac{\partial \rho_{A\kappa}}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_{A\kappa} \mathbf{v}_{A\kappa}) = r_{A\kappa}, \quad A = 1, 2, 3, \dots, N, \quad \text{en } \mathcal{V}_\kappa. \quad (4.2)$$

La ecuación (4.2) es consistente con el axioma I para la masa de un sistema multicomponente (Whitaker, 2009). Dado que la masa total de un sistema multicomponente se conserva, el axioma II establece lo siguiente Whitaker (2009)

$$\sum_{A=1}^N r_{A\kappa} = 0, \quad A = 1, 2, 3, \dots, N. \quad (4.3)$$

donde N es el número de especies químicas que integran a la fase- κ . Si se suma la Ec. (4.2) sobre todos los componentes y se hace uso del axioma II, se obtiene la siguiente ecuación de continuidad que describe el cambio de la masa total,

$$\frac{\partial \rho_\kappa}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_\kappa \mathbf{v}_\kappa) = 0, \quad \text{en } \mathcal{V}_\kappa. \quad (4.4)$$

donde la densidad total está definida de la siguiente manera:

$$\rho_\kappa = \sum_{A=1}^N \rho_{A\kappa}, \quad (4.5)$$

La velocidad \mathbf{v}_κ es la velocidad promedio de masa definida como sigue (Bird *y col.*, 2003; Deen, 1998; Whitaker, 2009),

$$\mathbf{v}_\kappa = \sum_{A=1}^N \omega_{A\kappa} \mathbf{v}_{A\kappa}, \quad (4.6)$$

donde $\omega_{A\kappa}$ es la fracción masa de la especie A en la fase- κ , es decir,

$$\omega_{A\kappa} = \frac{\rho_{A\kappa}}{\rho_\kappa}. \quad (4.7)$$

Si se sustituye la Ec. (4.7) en la Ec. (4.6) se obtiene la siguiente relación que proporciona el flux total de masa

$$\rho_{\kappa} \mathbf{v}_{\kappa} = \sum_{A=1}^N \rho_{A\kappa} \mathbf{v}_{A\kappa}, \quad A = 1, 2, 3, \dots, N. \quad (4.8)$$

La velocidad promedio de masa que aparece en la Ec. (4.4), es obtenida a través de la ecuación de cantidad de movimiento total dada por (Whitaker, 2009)

$$\rho_{\kappa} \frac{\partial \mathbf{v}_{\kappa}}{\partial t} + \rho_{\kappa} \mathbf{v}_{\kappa} \cdot \nabla \mathbf{v}_{\kappa} = \nabla \cdot \mathbf{T}_{\kappa} + \rho_{\kappa} \mathbf{g}, \quad \text{en } \mathcal{V}_{\kappa}, \quad (4.9)$$

donde el tensor total de los esfuerzos, \mathbf{T}_{κ} , está representado por la siguiente ecuación constitutiva para un sólido isotrópico linealmente deformable (Kapellos *y col.*, 2012; Whitaker, 1986c).

$$\mathbf{T}_{\kappa} = \mu_{\kappa} [\nabla \mathbf{u}_{\kappa} + (\nabla \mathbf{u}_{\kappa})^T] + \lambda_{\kappa} \mathbf{I} \nabla \cdot \mathbf{u}_{\kappa}. \quad (4.10)$$

En esta ecuación, μ_{κ} y λ_{κ} son los parámetros de Lamé y \mathbf{u}_{κ} es el vector desplazamiento, cuya magnitud tiene unidades de longitud. Nótese que, esta ecuación constitutiva relaciona linealmente al tensor de los esfuerzos con el tensor de deformación. En la Sección 4.2.3, se presentará la relación que existe entre los vectores de desplazamiento y de velocidad.

En muchas aplicaciones, resulta conveniente expresar la ecuación de continuidad de especies químicas en términos de concentraciones molares. Lo anterior puede obtenerse dividiendo a la Ec. (4.2) entre el peso molecular de la especie A , M_A , dando como resultado la siguiente ecuación

$$\frac{\partial c_{A\kappa}}{\partial t} + \nabla \cdot (c_{A\kappa} \mathbf{v}_{A\kappa}) = R_{A\kappa}, \quad A = 1, 2, 3, \dots, N, \quad \text{en } \mathcal{V}_{\kappa}, \quad (4.11)$$

donde las concentraciones molares se definen como sigue:

$$c_{A\kappa} = \rho_{A\kappa} / M_A, \quad A = 1, 2, 3, \dots, N, \quad (4.12)$$

y la reacción química en base molar es

$$R_{A\kappa} = r_{A\kappa} / M_A, \quad A = 1, 2, 3, \dots, N. \quad (4.13)$$

En trabajos previos (Wood y Whitaker, 1998, 2000), el término de reacción química que aparece en la ecuación anterior, $R_{A\kappa}$, ha sido representada por una ecuación tipo Michaelis-Menten, la cual tiene la forma siguiente:

$$R_{A\kappa} = -\frac{\mu_{A\kappa} c_{A\kappa}}{c_{A\kappa} + K_{A\kappa}}. \quad (4.14)$$

donde $\mu_{A\kappa}$ y $K_{A\kappa}$ son los parámetros de consumo y de saturación de la especie química A , respectivamente. Aunque existen otras formas más complejas de representar a las reacciones

intracelulares, la ecuación (4.14) captura los principales mecanismos por medio de una ecuación algebraica sencilla (Wood y Whitaker, 1998).

Finalmente, para completar el modelo matemático propuesto para el transporte de masa y de cantidad de movimiento en la fase intracelular, es necesario establecer las condiciones en las entradas y salidas del sistema, que son expresadas como función del tiempo y del vector que localiza a la fase- κ , \mathbf{r}_κ

$$c_{A\kappa} = f(t, \mathbf{r}_\kappa), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\kappa e}, \quad (4.15a)$$

$$\rho_\kappa = f(t, \mathbf{r}_\kappa), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\kappa e}, \quad (4.15b)$$

$$\mathbf{v}_\kappa = f(t, \mathbf{r}_\kappa), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\kappa e}. \quad (4.15c)$$

$$\mathbf{u}_\kappa = f(t, \mathbf{r}_\kappa), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\kappa e}. \quad (4.15d)$$

La frontera del sistema es una superficie denotada por $\mathcal{A}_{\kappa e}$ que envuelve el contenido de la célula y que la separa de la región extracelular. Además, bajo condiciones dinámicas se deben especificar las condiciones iniciales, las cuales se proponen a continuación:

$$c_{A\kappa} = f(\mathbf{r}_\kappa), \quad \text{cuando } t = 0, \quad (4.15e)$$

$$\rho_\kappa = f(\mathbf{r}_\kappa), \quad \text{cuando } t = 0. \quad (4.15f)$$

$$\mathbf{v}_\kappa = f(\mathbf{r}_\kappa), \quad \text{cuando } t = 0. \quad (4.15g)$$

$$\mathbf{u}_\kappa = f(\mathbf{r}_\kappa), \quad \text{cuando } t = 0. \quad (4.15h)$$

4.2.2. Región extracelular

Con base en el análisis de una mezcla multicomponente presentado en la sección anterior, se utilizarán las mismas ecuaciones para describir el transporte de masa y de cantidad de movimiento en el seno de la región heterogénea que representa al espacio extracelular tal y como es visto a un nivel de escala subcelular. Como se mencionó, la región extracelular es considerada como un sistema bifásico, el cual está compuesto por una fase sólida infinitesimalmente deformable (fase- σ) y un fluido Newtoniano (fase- γ). Esta descripción es la misma que la utilizada por Kapellos *y col.* (2007a).

De acuerdo con el conjunto de suposiciones establecidas en la Sección 4.1.2, la especie química clave se transporta únicamente a través del fluido extracelular; por lo tanto, sólo se plantea la ecuación de continuidad de la especie química A para el seno de la fase- γ , la cual es

$$\frac{\partial c_{A\gamma}}{\partial t} + \nabla \cdot (c_{A\gamma} \mathbf{v}_{A\gamma}) = 0, \quad A = 1, 2, 3, \dots, N, \quad \text{en } \mathcal{V}_\gamma, \quad (4.16)$$

Nótese que, a diferencia de la Ec. (4.47), la Ec. (4.16) no contiene el término de reacción homogénea, ya que las reacciones de las especies químicas clave sólo ocurren en el interior de las células vivas. Las

condiciones de frontera e iniciales para la ecuación de transporte de la especie A son las siguientes:

$$c_{A\gamma}(\mathbf{v}_{A\gamma}^* - \mathbf{w}) \cdot \mathbf{n}_{\gamma\sigma} = 0, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \quad (4.17)$$

La condición anterior establece que el flux interfacial en la superficie que separa a las fibras y al fluido, $\mathcal{A}_{\gamma\sigma}$, es cero, esto significa que las fibras son impermeables a la transferencia de masa. De acuerdo a esta condición de frontera, la velocidad de A en el fluido adyacente a la interfase, $\mathbf{v}_{A\gamma}^{*1}$, es igual a la velocidad de desplazamiento de la interfase- $\gamma\sigma$, \mathbf{w} . Además, las condiciones en las entradas y salidas del sistema están dadas como una función del tiempo y del vector posición que localiza la fase- γ , \mathbf{r}_γ ,

$$c_{A\gamma} = f(t, \mathbf{r}_\gamma), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma e}, \quad (4.18)$$

las condiciones iniciales se especifican como sigue:

$$c_{A\gamma} = f(\mathbf{r}_\gamma), \quad \text{cuando } t = 0. \quad (4.19)$$

La velocidad del fluido, \mathbf{v}_γ , es obtenida a partir de las siguientes ecuaciones mecánicas:

$$\frac{\partial \rho_i}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_i \mathbf{v}_i) = 0, \quad \text{para } i = \gamma, \sigma, \quad (4.20a)$$

$$\rho_i \frac{\partial \mathbf{v}_i}{\partial t} + \rho_i \mathbf{v}_i \cdot \nabla \mathbf{v}_i = \nabla \cdot \mathbf{T}_i + \rho_i \mathbf{g}, \quad \text{para } i = \gamma, \sigma. \quad (4.20b)$$

Las ecs. (4.20a) y (4.20b) obedecen a la conservación de masa y cantidad de movimiento de todas las especies químicas que integran a la matriz extracelular (fase- σ) y al fluido extracelular (fase- γ). Ambas ecuaciones fueron obtenidas al sumar las ecuaciones de continuidad y de cantidad de movimiento de todas las especies químicas que conforman a las fibras de la MEC y al fluido (Whitaker, 2009). De esta manera, la densidad y la velocidad total de cada fase se definen como sigue

$$\rho_i = \sum_{A=1}^n \rho_{Ai}, \quad i = \gamma, \sigma, \quad (4.20c)$$

$$\mathbf{v}_i = \sum_{A=1}^n \omega_{Ai} \mathbf{v}_{Ai}, \quad i = \gamma, \sigma, \quad (4.20d)$$

donde n es el número total de especies químicas que componen a la fase- i y, ω_{Ai} es la fracción masa de la especie química A en la fase- i .

¹La velocidad de la especie A en el fluido contiguo a la interfase- $\gamma\sigma$ se define como sigue: $\mathbf{v}_{A\gamma}^* = \lim_{x \rightarrow \gamma\sigma} \mathbf{v}_{A\gamma}$

La definición del tensor total de esfuerzos superficiales contenido en la Ec. (4.20b) depende de las características reológicas de la fase bajo consideración. Dado que la fase- γ es un fluido Newtoniano, el tensor total se define como sigue:

$$\mathbf{T}_\gamma = \left[-p_\gamma + \left(\kappa_\gamma - \frac{2}{3} \mu_\gamma \right) \nabla \cdot \mathbf{v}_\gamma \right] \mathbf{I} + 2\mu_\gamma \mathbf{D}_\gamma, \quad (4.20e)$$

donde μ_γ y κ_γ son las viscosidades dinámica y dilatacional, respectivamente. El tensor rapidez de deformación, \mathbf{D}_γ , está definido como

$$\mathbf{D}_\gamma = \frac{1}{2} [\nabla \mathbf{v}_\gamma + (\nabla \mathbf{v}_\gamma)^T]. \quad (4.20f)$$

Dado que se supone que las fibras de la MEC se caracterizan por ser sólidos elásticos con deformación infinitesimal, la ecuación constitutiva apropiada para describirlas es aquella que relaciona linealmente al tensor de los esfuerzos con su deformación (Kappelos *y col.*, 2012; Whitaker, 1986c), la cual es la misma que la utilizada en la sección anterior para las células,

$$\mathbf{T}_\sigma = \mu_\sigma [\nabla \mathbf{u}_\sigma + (\nabla \mathbf{u}_\sigma)^T] + \lambda_\sigma \mathbf{I} \nabla \cdot \mathbf{u}_\sigma. \quad (4.20g)$$

En esta ecuación, μ_σ y λ_σ son los parámetros de Lamé y \mathbf{u}_σ es el vector desplazamiento, cuya magnitud tiene unidades de longitud. Las condiciones de frontera necesarias para cerrar las ecuaciones de continuidad y cantidad de movimiento son obtenidas a partir de las condiciones de salto entre dos fases (Slattery *y col.*, 2007) y son las siguientes:

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \rho_\gamma (\mathbf{v}_\gamma - \mathbf{w}) = \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \rho_\sigma (\mathbf{v}_\sigma - \mathbf{w}) \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (4.20h)$$

$$[\rho_\gamma \mathbf{v}_\gamma (\mathbf{v}_\gamma - \mathbf{w}) - \mathbf{T}_\gamma] \cdot \mathbf{n}_{\gamma\sigma} = [\rho_\sigma \mathbf{v}_\sigma (\mathbf{v}_\sigma - \mathbf{w}) - \mathbf{T}_\sigma] \cdot \mathbf{n}_{\gamma\sigma}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \quad (4.20i)$$

Las ecs. (4.20h) y (4.20i) son obtenidas de una versión simplificada de las condiciones de salto de masa y cantidad de movimiento entre dos fases, respectivamente. Las condiciones de salto son formuladas a través de balances de masa y cantidad de movimiento en la interfase- $\gamma\sigma$. Además de las condiciones interfaciales, las condiciones en las entradas y salidas del sistema también son especificadas y son las que se presentan a continuación:

$$\rho_i = f(t, \mathbf{r}_i), \quad \text{en } \mathcal{A}_{ie} \quad i = \gamma, \sigma, \quad (4.20j)$$

$$\mathbf{v}_i = f(t, \mathbf{r}_i), \quad \text{en } \mathcal{A}_{ie} \quad i = \gamma, \sigma, \quad (4.20k)$$

$$p_\gamma = f(t, \mathbf{r}_\gamma), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma e} \quad (4.20l)$$

Las ecs. (4.20j)-(4.20l) describen las condiciones a las entradas y salidas del espacio extracelular, dicha región podría estar delimitada por las fronteras físicas con las células, como la membrana

celular. Finalmente, es necesario especificar las condiciones iniciales en cada punto del dominio de la región extracelular,

$$\mathbf{v}_i = f(\mathbf{r}_i), \quad \text{cuando } t = 0 \quad i = \gamma, \sigma, \quad (4.20m)$$

$$\rho_i = f(\mathbf{r}_i), \quad \text{cuando } t = 0 \quad i = \gamma, \sigma, \quad (4.20n)$$

$$p_\gamma = f(\mathbf{r}_\gamma), \quad \text{cuando } t = 0 \quad i = \gamma, \sigma. \quad (4.20\tilde{n})$$

4.2.3. Simplificaciones de las ecuaciones de transporte a la escala subsecular

Ecuaciones de cantidad de movimiento de la mezcla multicomponente

Antes de iniciar el proceso de escalamiento de las ecuaciones de transporte que describen la escala subcelular, es conveniente iniciar con la simplificación de las ecuaciones de cantidad de movimiento basadas en el conjunto de consideraciones establecidas en la Sección 4.1.2, junto con otras restricciones adicionales que serán adoptadas de acuerdo con la información encontrada en la literatura. En muchos sistemas de flujo, las fuerzas viscosas son las que tienen una mayor influencia sobre el movimiento del fluido, de manera que es razonable suponer que las aceleraciones local y convectiva pueden despreciarse con respecto a los esfuerzos viscosos. En este caso, se pueden imponer las siguientes restricciones

$$\rho_\gamma \frac{\partial \mathbf{v}_\gamma}{\partial t} \ll \nabla \cdot (\mu_\gamma \nabla \mathbf{v}_\gamma), \quad (4.21a)$$

$$\rho_\gamma \mathbf{v}_\gamma \cdot \nabla \mathbf{v}_\gamma \ll \nabla \cdot (\mu_\gamma \nabla \mathbf{v}_\gamma), \quad (4.21b)$$

lo anterior es válido si se satisfacen las siguientes restricciones:

$$1 \ll \frac{\mu_i t_{v\gamma}^*}{\rho_\gamma \ell_\gamma^2}, \quad (4.22a)$$

$$Re_\gamma \ll 1, \quad (4.22b)$$

donde $t_{v\gamma}^*$ es el tiempo característico durante el cual se observan los cambios en la velocidad de la fase- γ y el número de Reynolds del fluido, Re_γ se define como sigue:

$$Re_\gamma = \frac{\rho_\gamma v_\gamma \ell_{\gamma,s}}{\mu_\gamma}, \quad (4.23)$$

siendo $\ell_{\gamma,s}$ la longitud característica del espacio entre fibras ocupado por el fluido extracelular.

Para el caso de las células y las fibras que componen a la MEC, las aceleraciones local y convectiva se desprecian siempre que se satisfaga la siguiente restricción (Kapellos *y col.*, 2012)

$$\frac{\rho_i u_i \ell_{i,s}}{(\mu_i + \lambda_i) \tau_i^2} \ll 1, \quad i = \kappa, \sigma. \quad (4.24)$$

donde, τ_i es el tiempo característico durante el cual se observan los cambios del vector desplazamiento de la fase- i . Como consecuencia de las restricciones dadas por las desigualdades (4.22a), (4.22b) y (4.24), las ecuaciones de cantidad de movimiento para las células y las fases que conforman a la región extracelular se reducen a la siguiente forma:

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \mathbf{T}_i + \rho_i \mathbf{g}, \quad \text{para } i = \gamma, \kappa, \sigma. \quad (4.25)$$

Otra consecuencia de la restricción representada por la Ec. (4.24), es que se puede relacionar a la velocidad del sólido con su vector desplazamiento mediante la siguiente forma:

$$\mathbf{v}_i = \frac{\partial \mathbf{u}_i}{\partial t}, \quad i = \kappa, \sigma. \quad (4.26)$$

Además, dado que no existe transporte de masa entre las fibras (fase- σ) y el fluido extracelular (fase- γ), el flux total de masa es cero en estas interfaces. De esta forma, de la condición de frontera dada por la Ec. (4.20h), se puede concluir que existe una continuidad en las velocidades normales, esto es,

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{v}_\gamma = \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{w} = \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{v}_\sigma, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \quad (4.27)$$

Además, si se supone que no hay deslizamiento en la interfase, es decir, las velocidades tangenciales de ambas fases son iguales, la condición de frontera anterior toma la siguiente forma

$$\mathbf{v}_\gamma = \mathbf{v}_\sigma, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \quad (4.28)$$

Esta condición de frontera no es la misma que la establecida por Whitaker (1986c) y posteriormente adoptada por Kapellos *y col.* (2012), quienes establecieron que el promedio intrínseco de la velocidad del fluido extracelular es mucho mayor que la velocidad del sólido (véase la desigualdad representada por la expresión 2.20 en Whitaker (1986c)). Lo anterior da como resultado que la condición de frontera dada por la Ec. (4.28) sea reducida a $\mathbf{v}_\gamma = \mathbf{0}$. De esta forma, Kapellos *y col.* (2012) y Whitaker (1986c) lograron desacoplar la ecuación de cantidad de movimiento del fluido extracelular de la del sólido deformable, reduciendo así el problema considerablemente. Sin embargo, esta simplificación no será usada en este trabajo.

Otra consecuencia de que el flux total de masa en la interfase- $\gamma\sigma$ sea igual a cero, es que la condición de frontera dada por la Ec. (4.20i) se reduce a lo siguiente

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{T}_\gamma = \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{T}_\sigma, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \quad (4.29)$$

La ecuación anterior indica que existe una continuidad de los esfuerzos totales en la interfase- $\gamma\sigma$. En resumen, las ecuaciones que describen el transporte de cantidad de movimiento son:

Interior de una célula

$$\frac{\partial \rho_\kappa}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_\kappa \mathbf{v}_\kappa) = 0, \quad \text{en } \mathcal{V}_\kappa. \quad (4.30a)$$

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \mathbf{T}_\kappa + \rho_\kappa \mathbf{g}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\kappa, \quad (4.30b)$$

las condiciones de frontera son:

$$\mathbf{u}_\kappa = f(t, \mathbf{r}_\kappa), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\kappa e}, \quad (4.30c)$$

$$\mathbf{v}_\kappa = f(t, \mathbf{r}_\kappa), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\kappa e}. \quad (4.30d)$$

Región extracelular

$$\frac{\partial \rho_i}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_i \mathbf{v}_i) = 0, \quad \text{para } i = \gamma, \sigma, \quad (4.31a)$$

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \mathbf{T}_i + \rho_i \mathbf{g}, \quad \text{para } i = \gamma, \sigma. \quad (4.31b)$$

estas ecuaciones están sujetas a las siguientes condiciones de frontera:

$$\mathbf{v}_\gamma = \mathbf{v}_\sigma, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \quad (4.31c)$$

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{T}_\gamma = \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{T}_\sigma, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (4.31d)$$

$$\mathbf{u}_\sigma = f(t, \mathbf{r}_\sigma), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\sigma e}, \quad (4.31e)$$

$$\mathbf{v}_i = f(t, \mathbf{r}_i), \quad \text{en } \mathcal{A}_{ie} \quad i = \gamma, \sigma, \quad (4.31f)$$

$$p_\gamma = f(t, \mathbf{r}_\gamma), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma e}. \quad (4.31g)$$

Nótese que, las ecuaciones de continuidad no fueron simplificadas aún cuando se ha establecido que las densidades de todas las fases que conforman a las regiones intracelular y extracelular son constantes. Sin embargo, se ha elegido mantener la forma completa de la ecuación, ya que como se verá más adelante, es conveniente mantener a la densidad para relacionar los términos que la involucran con los fluxes de masa interfaciales.

4.3. Escalamiento de las ecuaciones de transporte desde la escala subcelular a la escala microscópica en la región extracelular

4.3.1. Definición de la región y operadores de promediado

En la Sección 2.2 se mencionaron las ventajas que ofrece el método del promedio volumétrico y al procedimiento que se lleva a cabo para el escalamiento de las ecuaciones de transporte en

sistemas multifásicos. En esta sección, se aplicará esta metodología a las ecuaciones de transporte presentadas en la sección anterior, con el objetivo de obtener las ecuaciones de medio efectivo que describirán a los procesos a un nivel de escala microscópica. Se iniciará con el escalamiento de las ecuaciones de la región extracelular, cuyos resultados podrán ser simplificados para obtener las ecuaciones que describen el transporte en el interior de una célula.

El procedimiento para desarrollar las ecuaciones de medio efectivo comienza asociando a cada punto del dominio de la región extracelular un dominio de promediado. Esta región de promediado, cuyo tamaño es r_0 , debe ser invariable con el tiempo y el espacio. La longitud característica de esta región debe ser mucho menor que el tamaño de una célula (l) y a la vez, debe ser lo suficientemente grande para contener las características esenciales de la escala subcelular. Esta restricción permite concebir a este dominio de promediado como un volumen elemental representativo (REV) (Bear y Cheng, 2010). En esta región, se definen los siguientes operadores de promediado:

Promedio superficial

$$\langle \psi_i \rangle_{\mathbf{x}} = \frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_i(\mathbf{x})} \psi_i|_{\mathbf{r}_i} dV, \quad \psi = c_A, \rho, \mathbf{v}, \mathbf{u}, p, \quad i = \gamma, \sigma. \quad (4.32a)$$

Promedio intrínseco

$$\langle \psi_i \rangle^i_{\mathbf{x}} = \frac{1}{V_i(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{V}_i(\mathbf{x})} \psi_i|_{\mathbf{r}_i} dV, \quad \psi = c_A, \rho, \mathbf{v}, \mathbf{u}, p, \quad i = \gamma, \sigma. \quad (4.32b)$$

El promedio superficial de la cantidad genérica, ψ , es definido en relación al volumen total de la región de promediado, V , mientras que el promedio intrínseco es definido en términos del volumen de la fase- i , V_i . El volumen total de la región de promediado es la suma de los volúmenes de cada una de las fases que conforman a la región, de manera que

$$V = V_\gamma(\mathbf{x}) + V_\sigma(\mathbf{x}). \quad (4.33)$$

La figura 4.2, muestra los detalles de la región de promediado donde los vectores \mathbf{r}_γ y \mathbf{r}_σ localizan puntos en las fases γ y σ , respectivamente. El vector \mathbf{x} localiza al centroide de la región de promediado, el cual podría tender en cualquier fase. Los vectores de posición \mathbf{y}_γ y \mathbf{y}_σ , localizan puntos en las fases γ y σ relativos al centroide. De hecho, las variables dependientes que aparecen en las ecs. (4.16), (4.31a) y (4.31b) están indicadas por los vectores \mathbf{r}_γ y \mathbf{r}_σ . Ambas cantidades promedio, superficial e intrínseco, están evaluadas en \mathbf{x} y están relacionadas a través de la *fracción*

volumétrica, φ_i , por medio de la siguiente relación:

$$\langle \psi_i \rangle^i |_{\mathbf{x}} = \varphi_i(\mathbf{x}) \langle \psi_i \rangle |_{\mathbf{x}}, \quad i = \gamma, \sigma. \quad (4.34)$$

La fracción volumétrica es definida como la razón del volumen ocupado por la fase- i dentro de la región de promediado y matemáticamente es expresada como:

$$\varphi_i(\mathbf{x}) = \frac{V_i(\mathbf{x})}{V}, \quad i = \gamma, \sigma. \quad (4.35)$$

Las ecuaciones (4.33) y (4.35) indican que aún cuando el tamaño del volumen promediado o de la muestra sea constante, dependiendo del lugar donde se promedia o se obtiene la muestra, las fracciones volumétricas pueden ser función de la posición \mathbf{x} .

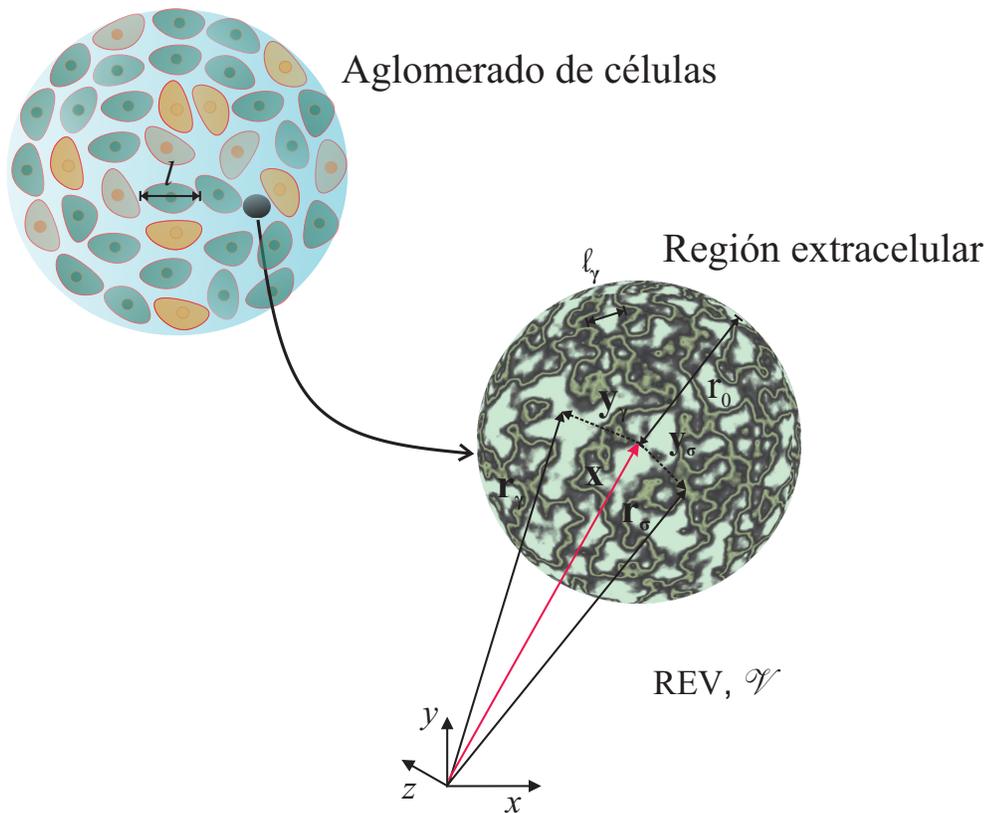


Figura 4.2. Detalles de la región de promediado de la región extracelular en el interior de un aglomerado de células.

Teorema de promediado espacial y teorema general de transporte

Cuando se aplican los operadores de promediado a las ecuaciones de transporte, surgen algunos términos relacionados con el promedio de la divergencia y/o el gradiente de una cantidad. Por ejemplo, el promedio del gradiente de la variable genérica ψ es

$$\langle \nabla \psi_i \rangle = \frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_i(\mathbf{x})} \nabla \psi_i dV, \quad i = \gamma, \sigma. \quad (4.36)$$

Para intercambiar el orden entre las operaciones de diferenciación e integración, se hace uso del teorema del promediado espacial (Howes y Whitaker, 1985). Este teorema, es una extensión tridimensional de la regla de Leibniz y es expresado de la siguiente manera,

$$\langle \nabla \psi_i \rangle = \nabla \langle \psi_i \rangle + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{ij}(\mathbf{x}, t)} \mathbf{n}_{ij} \psi_i dA, \quad i = \gamma, \sigma, \quad i \neq j, \quad (4.37)$$

donde $\mathcal{A}_{ij}(\mathbf{x}, t)$ es el área de la interfase- ij contenida en la región \mathcal{V} , como se ilustra en la fig. 4.2. Es importante reconocer que las integrales superficiales son evaluadas en el centroide (\mathbf{x}) de la región de promediado y por lo tanto, son funciones de \mathbf{x} y del tiempo.

Además del promedio del gradiente de una cantidad, durante el proceso de promediado de una ecuación de transporte, podrían surgir otros términos relacionados con el promedio de una derivada temporal, es decir,

$$\left\langle \frac{\partial \psi_i}{\partial t} \right\rangle = \frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_i(\mathbf{x})} \frac{\partial \psi_i}{\partial t} dV, \quad i = \gamma, \sigma. \quad (4.38)$$

Para intercambiar el orden entre la integral y la derivada temporal, se utiliza el teorema general de transporte (Truesdell y Toupin, 1960), el cual se expresa como sigue:

$$\frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_i(\mathbf{x})} \frac{\partial \psi_i}{\partial t} dV = \frac{d}{dt} \left[\frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_i(\mathbf{x})} \psi_i dV \right] - \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{ij}(\mathbf{x}, t)} \psi_i \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{ij} dA, \quad (4.39)$$

donde $\mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{ij}$ es la velocidad de desplazamiento de la interfase- ij , la cual es cero si el medio poroso es rígido. El teorema general de transporte puede ser reescrito con la siguiente notación:

$$\left\langle \frac{\partial \psi_i}{\partial t} \right\rangle = \frac{\partial \langle \psi_i \rangle}{\partial t} - \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{ij}(\mathbf{x}, t)} \psi_i \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{ij} dA. \quad (4.40)$$

En la ecuación anterior se ha intercambiado la derivada total por una derivada parcial debido a que $\langle \psi_i \rangle$ está asociada con un punto fijo en el espacio, es decir, con el centroide de la región de promediado localizado por el vector \mathbf{x} .

4.3.2. Escalamiento de la ecuación de continuidad de especies químicas

Una vez definidos los operadores de promediado representados por las ecs. (4.32a) y (4.32b), éstos son aplicados a las ecuaciones de transporte que describen a los procesos de la escala subcelular. Primero, se aplica el operador de promedio superficial a la ecuación de continuidad de especies químicas del fluido extracelular, Ec. (4.16), y se obtiene lo siguiente:

$$\left\langle \frac{\partial c_{A\gamma}}{\partial t} \right\rangle + \langle \nabla \cdot (c_{A\gamma} \mathbf{v}_{A\gamma}) \rangle = 0 \quad (4.41)$$

En la ecuación anterior, se requiere el uso del teorema general de transporte y del teorema del promedio espacial para intercambiar el orden entre diferenciación e integración. Al aplicar el teorema general del transporte al primer término del lado izquierdo de la Ec. (4.41) se obtiene lo siguiente:

$$\left\langle \frac{\partial c_{A\gamma}}{\partial t} \right\rangle = \frac{\partial \langle c_{A\gamma} \rangle |_{\mathbf{x}}}{\partial t} - \frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{w} c_{A\gamma} |_{\mathbf{r}_\gamma} dA, \quad (4.42)$$

donde la velocidad de desplazamiento de la interfase- $\gamma\sigma$, $\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{w}$, no es cero, ya que se considera que la fase- σ es deformable. A continuación, se aplica el teorema del promediado espacial al segundo término del lado izquierdo de la Ec. (4.41) y como resultado se tiene,

$$\langle \nabla \cdot (c_{A\gamma} \mathbf{v}_{A\gamma}) \rangle = \nabla \cdot \langle (c_{A\gamma} \mathbf{v}_{A\gamma}) \rangle + \frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} c_{A\gamma} (\mathbf{v}_{A\gamma} - \mathbf{w}) \cdot \mathbf{n}_{\gamma\sigma} dA. \quad (4.43)$$

Sustituyendo los resultados representados por las ecs. (4.42) y (4.43) en la Ec. (4.41), se llega a la siguiente ecuación promediada:

$$\frac{\partial \langle c_{A\gamma} \rangle |_{\mathbf{x}}}{\partial t} + \nabla \cdot \langle (c_{A\gamma} \mathbf{v}_{A\gamma}) \rangle = - \frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} c_{A\gamma} (\mathbf{v}_{A\gamma} - \mathbf{w}) \cdot \mathbf{n}_{\gamma\sigma} dA. \quad (4.44)$$

El término derecho de la ecuación anterior es igual a cero, ya que no hay flux de masa en la interfase- $\gamma\sigma$, de acuerdo a la condición de frontera dada por la Ec. (4.17). Por lo tanto, la ecuación promediada se reduce a

$$\frac{\partial \langle c_{A\gamma} \rangle |_{\mathbf{x}}}{\partial t} + \nabla \cdot \langle (c_{A\gamma} \mathbf{v}_{A\gamma}) \rangle = 0 \quad (4.45)$$

La velocidad de la especie A que aparece en la ecuación anterior, $\mathbf{v}_{A\gamma}$ es comúnmente descompuesta en la velocidad promedio de masa, la cual es descrita por la ecuación de cantidad de movimiento y por la velocidad de difusión (Bird *y col.*, 2003; Deen, 1998; Whitaker, 2009):

$$\mathbf{v}_{A\gamma} = \mathbf{v}_\gamma + \bar{\mathbf{u}}_{A\gamma},$$

donde $\bar{\mathbf{u}}_{A\gamma}$ es referida como la velocidad de difusión de masa de la especie química A en la fase- γ . De esta forma, el flux molar total de masa de la especie A puede reescribirse como:

$$c_{A\gamma}\mathbf{v}_{A\gamma} = \underbrace{c_{A\gamma}\mathbf{v}_\gamma}_{\text{Flux convectivo}} + \underbrace{c_{A\gamma}\bar{\mathbf{u}}_{A\gamma}}_{\text{Flux difusivo}}. \quad (4.46)$$

De la relación anterior, se puede notar que el flux molar total de la especie A tiene dos contribuciones: la primera se debe a la convección, es decir, a la velocidad \mathbf{v}_γ ; la segunda se debe a la difusión de la especie química A . Por lo tanto, la ecuación (4.45) se puede reescribir como:

$$\frac{\partial\langle c_{A\gamma}\rangle|_{\mathbf{x}}}{\partial t} + \nabla \cdot \langle (c_{A\gamma}\mathbf{v}_\gamma) \rangle + \nabla \cdot \langle (c_{A\gamma}\bar{\mathbf{u}}_{A\gamma}) \rangle = 0 \quad (4.47)$$

El flux difusivo, $c_{A\gamma}\bar{\mathbf{u}}_{A\gamma}$, se relaciona con las concentraciones molares mediante una de las representaciones de la ley de Fick para una mezcla multicomponente, a través de la siguiente ecuación:

$$\mathbf{J}_{A\gamma} = c_{A\gamma}\bar{\mathbf{u}}_{A\gamma} = -c_\gamma\mathcal{D}_{Am,\gamma}\nabla x_{A\gamma}, \quad (4.48)$$

La relación anterior es obtenida a partir de la simplificación de la ecuación de Stefan-Maxwell (Whitaker, 2009), basándose en la suposición de que la especie química A se encuentra a una concentración diluida, es decir, $x_{A\gamma} \ll 1$, donde $x_{A\gamma}$ es la fracción mol de A en la fase- γ (Whitaker, 2009). La difusividad de A en la mezcla de N componentes en la fase- γ , $\mathcal{D}_{Am,\gamma}$, se define a continuación:

$$\frac{1}{\mathcal{D}_{Am,\gamma}} = \sum_{B=1}^{B=N} \frac{x_{B\gamma}}{\mathcal{D}_{AB}}, \quad A = 1, 2, 3, \dots, N-1 \quad \text{y} \quad A \neq B, \quad (4.49)$$

donde \mathcal{D}_{AB} son la difusividades binarias para las especies A y B . La concentración molar total de todos los componentes en la fase- γ , c_γ , se define como sigue:

$$c_\gamma = \sum_{A=1}^N c_{A\gamma}. \quad (4.50)$$

Dado que la fase- γ es considerada incompresible, entonces la densidad total es constante. La relación entre la densidad total y la concentración total se da a través del peso molecular promedio, \bar{M} , a través de la siguiente ecuación:

$$c_\gamma = \frac{\rho_\gamma}{\bar{M}}, \quad (4.51)$$

donde

$$\bar{M} = \sum_{A=1}^N x_{A\gamma}M_A. \quad (4.52)$$

De la definición anterior, se puede notar que el peso molecular promedio es una función de las fracciones molares de todos los componentes de la fase- γ ; sin embargo, puede suponerse que el peso molecular varía débilmente con la posición. Bajo esta condición, la ley de Fick puede reescribirse como sigue:

$$\mathbf{J}_{A\gamma} = c_{A\gamma} \bar{\mathbf{u}}_{A\gamma} = -\mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla c_{A\gamma}. \quad (4.53)$$

Si se sustituye el flux difusivo representado por la ecuación anterior en la Ec. (4.47) se obtiene la siguiente ecuación promediada

$$\frac{\partial \langle c_{A\gamma} \rangle |_{\mathbf{x}}}{\partial t} + \nabla \cdot \langle (c_{A\gamma} \mathbf{v}_\gamma) \rangle = \nabla \cdot \langle \mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla c_{A\gamma} \rangle. \quad (4.54)$$

Diversos estudios teóricos y experimentales han establecido que el transporte de especies químicas a través de las células vivas y el fluido extracelular en el interior de un agregado se da, principalmente, por difusión (Stoodley *y col.*, 1999). De esta forma, la ecuación de transporte de la especie química A promediada se puede simplificar al proponer la siguiente restricción:

$$\nabla \cdot \langle (c_{Ai} \mathbf{v}_i) \rangle \ll \nabla \cdot \langle (\mathcal{D}_{Am,i} \nabla c_{Ai}) \rangle, \quad i = \gamma, \kappa, \quad (4.55)$$

lo anterior indica que el transporte convectivo es despreciable con respecto al difusivo. Para investigar la restricción que sustenta lo anterior, se debe hacer un análisis de orden de magnitud de los términos involucrados en la desigualdad anterior. Como resultado se obtiene lo siguiente:

$$Pe_i \ll 1, \quad i = \gamma, \kappa, \quad (4.56)$$

donde, Pe_i es un número adimensional que relaciona a los parámetros asociados a los transportes convectivo y difusivo y se le conoce como el número de Péclet, el cual se define como sigue:

$$Pe_i = \frac{v_i \ell_{i,s}}{\mathcal{D}_{Am,i}} \quad i = \gamma, \kappa. \quad (4.57)$$

En esta definición del número de Péclet, v_i es la magnitud de la velocidad característica la fase- i y $\ell_{i,s}$ es la longitud característica de la fase- i a la escala subcelular. Cuando $Pe_i \ll 1$, el transporte de masa por convección es mucho menor que por difusión y lo contrario ocurre cuando $Pe_i \gg 1$. Por lo tanto, cuando la restricción dada por la Ec. (4.56) se satisface, el flux molar total de la especie química A definido por la Ec. (4.46) es igual al flux difusivo representado por la Ley de Fick, esto es,

$$c_{A\gamma} \mathbf{v}_{A\gamma} = -\mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla c_{A\gamma}, \quad (4.58)$$

y la ecuación (4.54) se reduce a lo siguiente:

$$\frac{\partial \langle c_{A\gamma} \rangle |_{\mathbf{x}}}{\partial t} = \nabla \cdot \langle \mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla c_{A\gamma} \rangle. \quad (4.59)$$

Nótese que aún es necesario una segunda aplicación del teorema de promediado espacial sobre el término del lado derecho de la ecuación anterior. Para esto, es importante suponer que el coeficiente de difusividad de la mezcla es una función débil de la posición. Como resultado, se obtiene la siguiente ecuación promediada:

$$\frac{\partial \langle c_{A\gamma} \rangle |_{\mathbf{x}}}{\partial t} = \nabla \cdot \left[\mathcal{D}_{Am,\gamma} \left(\nabla \langle c_{A\gamma} \rangle |_{\mathbf{x}} + \frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} c_{A\gamma} |_{\mathbf{r}_\gamma} dA \right) \right]. \quad (4.60)$$

Debido a que la concentración promedio intrínseca es la que corresponde con aquella medida experimentalmente, es conveniente expresar la ecuación anterior en términos de concentraciones intrínsecas a través de la relación dada por la Ec. (4.34) para obtener,

$$\frac{\partial \varphi_\gamma(\mathbf{x}) \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}}}{\partial t} = \nabla \cdot \left[\mathcal{D}_{Am,\gamma} \left(\nabla \varphi_\gamma(\mathbf{x}) \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} + \frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} c_{A\gamma} |_{\mathbf{r}_\gamma} dA \right) \right]. \quad (4.61)$$

Nótese que la ecuación anterior aún contiene un término integral de la concentración puntual, $c_{A\gamma}$. Para eliminar esta cantidad, se hace uso de la descomposición espacial definida por (Gray, 1975), esto es,

$$c_{A\gamma} |_{\mathbf{r}_\gamma} = \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{r}_\gamma} + \tilde{c}_{A\gamma} |_{\mathbf{r}_\gamma}, \quad (4.62)$$

donde $\tilde{c}_{A\gamma} |_{\mathbf{r}_\gamma}$ se denomina *desviación de la concentración promedio*. Sustituyendo esta descomposición en la Ec. (4.61) en el término integral que contiene al término puntual, se obtiene lo siguiente:

$$\frac{\partial \varphi_\gamma(\mathbf{x}) \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}}}{\partial t} = \nabla \cdot \left[\mathcal{D}_{Am,\gamma} \left(\nabla \varphi_\gamma(\mathbf{x}) \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} + \frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{r}_\gamma} dA + \frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{c}_{A\gamma} |_{\mathbf{r}_\gamma} dA \right) \right]. \quad (4.63)$$

El resultado anterior es una ecuación de transporte no-local debido a que la concentración intrínseca tiene que ser evaluada en puntos no indicados por el centroide, \mathbf{x} , y no puede ser extraída como constante del símbolo de la integral. Para resolver esto, se emplea una aproximación de la concentración promedio basada en series de Taylor evaluada alrededor del centroide mediante la siguiente forma:

$$\langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}+\mathbf{y}_\gamma} = \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} + \mathbf{y}_\gamma \cdot \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} + \frac{1}{2} \mathbf{y}_\gamma \mathbf{y}_\gamma : \nabla \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} + \dots \quad (4.64)$$

De este modo, la integral interfacial que contiene a la concentración promedio intrínseca se transforma en

$$\frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{r}_\gamma} dA = \frac{1}{V(\mathbf{x})} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} dA \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{y}_\gamma dA \cdot \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} + \frac{1}{2} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{y}_\gamma \mathbf{y}_\gamma dA : \nabla \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} + \dots \right). \quad (4.65)$$

Cada una de las integrales del lado derecho de la ecuación anterior forman parte de un conjunto denominado *integrales geométricas*. Quintard y Whitaker (1994b) relacionaron estas integrales con la estructura interna del sistema mediante las siguientes expresiones:

$$\frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} dA = -\nabla \varphi_\gamma(\mathbf{x}), \quad (4.66a)$$

$$\frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{y}_\gamma dA = -\nabla \langle \mathbf{y}_\gamma \rangle, \quad (4.66b)$$

$$\frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{y}_\gamma \mathbf{y}_\gamma dA = -\nabla \langle \mathbf{y}_\gamma \mathbf{y}_\gamma \rangle. \quad (4.66c)$$

Además, Quintard y Whitaker (1994a) definieron a un medio poroso desordenado con respecto a una región de promediado como aquel que satisface la restricción $\nabla \langle \mathbf{y}_\gamma \rangle \ll \mathbf{1}$. Esta restricción es válida cuando la fase- γ está uniformemente distribuida alrededor del centroide y el radio de la región de promediado es mucho mayor que la longitud característica de la fase- γ , es decir,

$$\ell_{\gamma,s} \ll r_o. \quad (4.67)$$

Como consecuencia de esta restricción, se puede descartar el segundo término integral del lado derecho de la Ec. (4.65) y se sustituyen en esta ecuación las relaciones dadas por las ecs. (4.66a)-(4.66c), obteniendo así lo siguiente:

$$\frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} c_{A\gamma} |_{\mathbf{r}_\gamma} dA = -\langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} \nabla \varphi_\gamma(\mathbf{x}) - \nabla \langle \mathbf{y}_\gamma \mathbf{y}_\gamma \rangle : \nabla \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} + \dots + \frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{c}_{A\gamma} |_{\mathbf{r}_\gamma} dA. \quad (4.68)$$

Posteriormente, la expresión anterior se sustituye en la Ec. (4.63) y se llega a la siguiente ecuación promedio

$$\frac{\partial \varphi_\gamma(\mathbf{x}) \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}}}{\partial t} = \nabla \cdot \left[\mathcal{D}_{Am,\gamma} \left(\varphi_\gamma(\mathbf{x}) \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} - \frac{1}{2} \nabla \langle \mathbf{y}_\gamma \mathbf{y}_\gamma \rangle : \nabla \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} + \dots + \right) \right]$$

$$\frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\beta(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{c}_{A\gamma}|_{\mathbf{r}_\gamma} dA \Bigg]. \quad (4.69)$$

A continuación, con el objetivo de conocer si es factible descartar alguno de los términos de la ecuación anterior, es conveniente obtener los estimados de órdenes de magnitud de los siguientes términos:

$$\varphi_\gamma(\mathbf{x}) \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} = \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\gamma \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma}{l_{c\gamma}} \right], \quad (4.70a)$$

$$\nabla \langle \mathbf{y}_\gamma \mathbf{y}_\gamma \rangle : \nabla \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} = \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\gamma r_o^2 \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma}{l_{\varphi_\gamma} l_{c\gamma_1} l_{c\gamma}} \right]. \quad (4.70b)$$

Se puede demostrar que el orden de magnitud del término $\nabla \langle \mathbf{y}_\gamma \mathbf{y}_\gamma \rangle$ es $\varphi_\gamma r_o^2 / l_{\varphi_\gamma}$, donde l_{φ_γ} es la longitud característica asociada a los cambios de la fracción volumétrica de la fase- γ a la escala microscópica; mientras que, $l_{c\gamma}$ y $l_{c\gamma_1}$ son las longitudes características asociadas a los cambios en la concentración promedio intrínseca y su primera derivada, respectivamente. Con base en los estimados anteriores, la siguiente restricción es válida:

$$\varphi_\gamma(\mathbf{x}) \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} \ll \nabla \langle \mathbf{y}_\gamma \mathbf{y}_\gamma \rangle : \nabla \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}}, \quad (4.71)$$

siempre que se satisfaga lo siguiente:

$$r_o^2 \ll l_{\varphi_\gamma} l_{c\gamma_1}. \quad (4.72)$$

Cabe mencionar que las longitudes características $l_{c\gamma}$, $l_{c\gamma_1}$ y l_{φ_γ} podrían ser funciones del tiempo para procesos transitorios. No obstante, estas longitudes podrían ser no muy diferentes una con respecto a la otra, por lo que pueden ser representadas por una sola longitud característica, l , la cual puede asociarse al tamaño de una célula. Como resultado de la restricción dada por (4.72), la ecuación promedio se reduce a

$$\frac{\partial \varphi_\gamma(\mathbf{x}) \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}}}{\partial t} = \nabla \cdot \left[\mathcal{D}_{Am,\gamma} \left(\varphi_\gamma(\mathbf{x}) \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} + \frac{1}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{c}_{A\gamma}|_{\mathbf{r}_\gamma} dA \right) \right]. \quad (4.73)$$

Con el objetivo de plantear el problema de cerradura, es conveniente reescribir la ecuación anterior como sigue:

$$\begin{aligned} \varphi_\gamma(\mathbf{x}) \frac{\partial \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}}}{\partial t} + \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} \frac{\partial \varphi_\gamma(\mathbf{x})}{\partial t} = & \varphi_\gamma(\mathbf{x}) \nabla \cdot (\mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}}) + \nabla \varphi_\gamma(\mathbf{x}) \cdot \mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} \\ & + \nabla \cdot \left(\frac{\mathcal{D}_{Am,\gamma}}{V(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{c}_{A\gamma}|_{\mathbf{r}_\gamma} dA \right). \end{aligned} \quad (4.74)$$

Para simplificar la notación que ha sido utilizada hasta el momento, de aquí en adelante se omitirán los vectores que indican en qué punto se evalúan las cantidades que aparecen en las ecuaciones promediadas. En los siguientes párrafos, se describirá el procedimiento para determinar las desviaciones de la concentración promedio con el objetivo de cerrar la ecuación promediada obtenida en esta sección.

Problema de cerradura

La Ec. (4.73) describe el transporte de la especie química A , a través de la región extracelular a un nivel de escala microscópica. Sin embargo, esta ecuación aún no está cerrada, ya que contiene una integral superficial que está en términos de las desviaciones de la concentración promedio. Sobre la base del método del promedio volumétrico, es posible calcular dichas desviaciones a través del planteamiento de un problema valor a la frontera, denominado *problema de cerradura*, el cual es obtenido al restar la Ec. (4.74) de la Ec. (4.16). Esta última ecuación es reescrita al combinarse con la Ec. (4.58).

El restar dos ecuaciones diferenciales que gobiernan el transporte de masa a diferentes niveles de escala es posible siempre y cuando la restricciones sustentadas por las desigualdades (4.67) y (4.72) permitan adoptar la siguiente aproximación:

$$\langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{r}_\gamma} \approx \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}}. \quad (4.75)$$

Basado en lo anterior, una forma aproximada de la Ec. (4.62) es la expresión que se presenta a continuación:

$$c_{A\gamma} |_{\mathbf{r}_\gamma} = \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma |_{\mathbf{x}} + \tilde{c}_{A\gamma} |_{\mathbf{r}_\gamma}, \quad (4.76)$$

la cual, puede ser interpretada como una separación de escalas y es la base para el planteamiento del problema de cerradura que se presenta a continuación:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{c}_{A\gamma}}{\partial t} - \varphi_\gamma \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} = & \nabla \cdot (\mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla \tilde{c}_{A\gamma}) - \varphi_\gamma^{-1} \nabla \varphi_\gamma \cdot \mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma \\ & - \varphi_\gamma^{-1} \nabla \cdot \left(\frac{\mathcal{D}_{Am,\gamma}}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma(t)}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{c}_{A\gamma} dA \right). \end{aligned} \quad (4.77)$$

El dominio de solución de la ecuación diferencial anterior está situado en la escala subcelular. Sin embargo, en el estudio de medios porosos, donde se ha aplicado el método del promedio volumétrico, es común suponer que el medio es homogéneo, es decir, todas las propiedades físicas no varían con la posición. Lo anterior significa que la fracción volumétrica de la fase- γ es constante con la posición

aunque sí podría variar con el tiempo. Si esta suposición es aplicada a este sistema, entonces la ecuación anterior se reduce a:

$$\frac{\partial \tilde{c}_{A\gamma}}{\partial t} - \varphi_\gamma \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla \tilde{c}_{A\gamma}) - \nabla \cdot \left(\frac{\mathcal{D}_{Am,\gamma}}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}(t)} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{c}_{A\gamma} dA \right). \quad (4.78)$$

Más simplificaciones se pueden hacer basadas en la disparidad de tiempos característicos. Para definir cada uno de éstos se estimarán los órdenes de magnitud de algunos términos de la ecuación diferencial anterior:

$$\frac{\partial \tilde{c}_{A\gamma}}{\partial t} = \mathbf{O} \left[\frac{\tilde{c}_{A\gamma}}{t_{c\gamma}^*} \right], \quad (4.79a)$$

$$\varphi_\gamma \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} = \mathbf{O} \left[\frac{\langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma \varphi_\gamma^2}{t_{\varphi\gamma}^*} \right], \quad (4.79b)$$

$$\nabla \cdot (\mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla \tilde{c}_{A\gamma}) = \mathbf{O} \left[\frac{\mathcal{D}_{Am,\gamma} \tilde{c}_{A\gamma}}{\ell_{\gamma,s}^2} \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\tilde{c}_{A\gamma}}{t_d^s} \right], \quad (4.79c)$$

donde se tienen tres tiempos característicos: el primero relacionado con los cambios observados en las desviaciones de la concentración promedio, $t_{c\gamma}^*$; el segundo a los cambios observados en la fracción volumétrica de la fase- γ , $t_{\varphi\gamma}^*$; y el último relacionado al transporte difusivo de la especie química A a la escala subcelular, el cual se define como sigue:

$$t_d^s = \frac{\ell_{\gamma,s}^2}{\mathcal{D}_{Am,\gamma}}. \quad (4.80)$$

El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario, $t_{c\gamma}^*$, siempre va a ser mayor que el tiempo que le toma a la especie química A transportarse a través de la fase- γ . Además, el tiempo $t_{\varphi\gamma}^*$ está asociado al tiempo característico del crecimiento celular, ya que la generación de la MEC depende del número de células existentes; como consecuencia, $t_{\varphi\gamma}^*$ será mucho mayor que el tiempo característico de los procesos difusivos (Picioreanu *y col.*, 2000; Skowlund, 1990). Matemáticamente, lo anterior se traduce a lo siguiente:

$$\frac{\partial \tilde{c}_{A\gamma}}{\partial t} \ll \nabla \cdot (\mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla \tilde{c}_{A\gamma}), \quad (4.81a)$$

$$\varphi_\gamma \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} \ll \nabla \cdot (\mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla \tilde{c}_{A\gamma}). \quad (4.81b)$$

siempre que se satisfagan las siguientes restricciones de tiempos característicos:

$$\frac{t_d^s}{t_{c\gamma}^*} \ll 1, \quad (4.82a)$$

$$\varphi_\gamma^2 \frac{\langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma}{\tilde{c}_{A\gamma}} \frac{t_d^s}{t_{c\gamma}^*} \ll 1. \quad (4.82b)$$

Como resultado de las restricciones anteriores, la Ec. (4.78) se simplifica a

$$\nabla \cdot (\mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla \tilde{c}_{A\gamma}) = \nabla \cdot \left(\frac{\mathcal{D}_{Am,\gamma}}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{c}_{A\gamma} dA \right), \quad \text{en } \mathcal{V}_\gamma. \quad (4.83a)$$

Mediante un anaálisis de orden de magnitud, se puede demostrar que el término difusivo no local que aparece en el lado derecho de la ecuación anterior se puede despreciar con respecto al término difusivo que aparece en el lado izquierdo, es decir,

$$\nabla \cdot \left(\frac{\mathcal{D}_{Am,\gamma}}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{c}_{A\gamma} dA \right) \ll \nabla \cdot (\mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla \tilde{c}_{A\gamma}) \quad (4.83b)$$

lo anterior es válido si se satisface la siguiente restricción de escala

$$l_{\gamma,s} \ll l.$$

Por lo tanto, la ecuación (4.83a) se reduce a

$$\nabla \cdot (\mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla \tilde{c}_{A\gamma}) = 0, \quad \text{en } \mathcal{V}_\gamma. \quad (4.83c)$$

Para la obtención de las condiciones de frontera del problema de cerradura, se parte de la Ec. (4.17). Sin embargo, no es conveniente utilizar el flux interfacial expresado en términos de la diferencia de la velocidad normal de A en la fase- γ y la velocidad interfacial, $(\mathbf{v}_{A\gamma}^* - \mathbf{w}) \cdot \mathbf{n}_{\gamma\sigma}$, ya estas velocidades son difícilmente conocidas. Para vencer esta dificultad, se hace uso de la relación representada por la Ec. (4.27), la cual establece que la velocidad normal de la fase- γ es igual a la velocidad interfacial, $\mathbf{v}_\gamma \cdot \mathbf{n}_{\gamma\sigma} = \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\gamma\sigma}$, dando como resultado lo siguiente:

$$c_{A\gamma}(\mathbf{v}_{A\gamma} - \mathbf{v}_\gamma) \cdot \mathbf{n}_{\gamma\sigma} = c_{A\gamma} \bar{\mathbf{u}}_\gamma \cdot \mathbf{n}_{\gamma\sigma} = -\mathcal{D}_{Am,\gamma} \nabla c_{A\gamma} \cdot \mathbf{n}_{\gamma\sigma} = 0, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \quad (4.83d)$$

A continuación, se aplica la descomposición espacial, representada por la Ec. (4.76), a las condiciones de frontera anterior, obteniendo lo que sigue:

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \nabla \tilde{c}_{A\gamma} = -\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (4.83e)$$

$$\tilde{c}_{A\gamma} = F(t, \mathbf{r}_\gamma), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma e}. \quad (4.83f)$$

Este problema de valor en la frontera aún está definido en todo el dominio de la región extracelular y resulta impráctico resolverlo, ya que requiere el conocimiento de los valores de la concentración en cada punto de las entradas y salidas del sistema, de acuerdo a la Ec. (4.83f). Sin embargo, como se verá en los siguientes párrafos, con el objetivo de reducir la complejidad de este problema, se definirá un nuevo dominio de solución para este problema de cerradura.

Problema de cerradura local

Como se mencionó, es conveniente definir un nuevo dominio sobre el cual el problema de cerradura representado por las ecs. (4.83a)-(4.83f) sea resuelto. Con fundamento en el método del promedio volumétrico (Whitaker, 1999), la región de promediado puede ser representada por un medio periódico que es generado por un conjunto de vectores de celda, \mathbf{l}_k , $k = 1, 2, 3$. Este medio periódico recibe el nombre de *celda unitaria*, cuya longitud característica, ℓ_{cu} , debe ser menor o igual que la longitud característica de la región de promediado, es decir, $\ell_{cu} \leq r_0$. Es importante mencionar que la idea basada en una celda unitaria no significa que las ecuaciones de transporte promediadas sean válidas únicamente para medios periódicos. De hecho, esta aproximación es solamente utilizada para simplificar el problema de cerradura. Como resultado de adoptar este nuevo dominio de solución, es posible reemplazar la condición de frontera dada por la Ec. (4.83f) por la siguiente condición periódica:

$$\tilde{c}_{A\gamma}(\mathbf{r}_\gamma) = \tilde{c}_{A\gamma}(\mathbf{r}_\gamma + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3. \quad (4.84)$$

Nótese que el único término fuente que aparece en el problema representado por las ecs. (4.83a), (4.83e) y (4.84) está en la condición interfacial y es $\nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma$. Dado que el problema es lineal, es posible plantear una solución del problema en términos de esta fuente:

$$\tilde{c}_{A\gamma} = \mathbf{b}_{A\gamma} \cdot \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma. \quad (4.85)$$

Esta forma de resolver el problema de valor en la frontera es conocido como el *método de superposición* (Whitaker, 1999). Esta solución también puede obtenerse a través de una formulación integral basada en funciones de Green (Wood y Valdés-Parada, 2013). La variable $\mathbf{b}_{A\gamma}$, bajo el contexto del promedio volumétrico, es denominada como *variable de cerradura*.

Si se sustituye la solución representada por la Ec. (4.85) en el problema definido por las ecs. (4.83a),(4.83e) y (4.84), se obtiene el siguiente problema de cerradura local en términos de las variables de cerradura:

$$\nabla^2 \mathbf{b}_{A\gamma} = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\gamma, \quad (4.86a)$$

con condiciones de frontera:

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \nabla \mathbf{b}_{A\gamma} = -\mathbf{n}_{\gamma\sigma}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (4.86b)$$

$$\mathbf{b}_{A\gamma}(\mathbf{r}_{A\gamma}) = \mathbf{b}_{A\gamma}(\mathbf{r}_\gamma + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3. \quad (4.86c)$$

Además de la condición de frontera y de periodicidad, se especifica la siguiente restricción sobre los campos de la variable de cerradura

$$\langle \mathbf{b}_{A\gamma} \rangle^\gamma = \mathbf{0}. \quad (4.86d)$$

Este problema es parecido al desarrollado y presentado por Whitaker (1999), capítulo 1, en donde se estudia el transporte de masa de una especie química a través de un medio poroso con reacción química heterogénea. La única diferencia entre el problema de cerradura obtenido aquí y el de Whitaker (1999), es la condición de frontera interfacial dada por la Ec. (4.86b) debido a la ausencia de la reacción química.

Dado que la celda unitaria es el dominio sobre el cual el problema de cerradura será resuelto, es importante que conserve las características geométricas de la región extracelular, vistas a la escala subcelular, con el fin de obtener predicciones más reales del coeficiente de difusividad efectiva. Sin embargo, para fines de este proyecto, estos coeficientes no serán calculados, ya que el interés se centra en los coeficientes que estarán involucrados en las ecuaciones que describen el crecimiento celular, que serán desarrollados en el siguiente capítulo.

Ecuación microscópica cerrada

Una vez conocida la solución del problema de cerradura, es posible cerrar la ecuación promedio representada por la Ec. (4.73), sustituyendo en ésta la Ec. (4.85), obteniendo así la siguiente ecuación microscópica cerrada,

$$\frac{\partial \varphi_\gamma \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma}{\partial t} = \nabla \cdot (\varphi_\gamma \mathbf{D}_{ef} \cdot \nabla \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma), \quad (4.87)$$

donde el coeficiente de difusión efectiva, \mathbf{D}_{ef} , se define en términos de la variable de cerradura como:

$$\mathbf{D}_{ef} = \mathcal{D}_{Am,\gamma} \left(\mathbf{I} + \frac{1}{V_\gamma} \int_{A_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{b}_{A\gamma} dA \right) \quad (4.88)$$

Para estimar este coeficiente efectivo, es necesaria la solución del problema de cerradura expresada por las ecs. (4.86a)-(4.86c) en el dominio de una celda unitaria. Es importante notar que la Ec. (4.87) es una ecuación de medio efectivo que describe el transporte de masa a la escala microscópica, donde el nuevo medio es concebido como homogéneo. Esta ecuación tiene asociado un coeficiente de difusividad efectiva que captura las características esenciales de la escala subcelular.

En la siguiente sección, se desarrollarán las ecuaciones de medio efectivo que describirán el transporte de masa y cantidad de movimiento de la mezcla multicomponente que componen a la región extracelular, las cuales describirán la mecánica a la escala microscópica. Por brevedad y para evitar el uso repetitivo de algunos de los pasos del método del promedio volumétrico que han sido explicados en esta sección, algunos de éstos serán omitidos en el proceso de escalamiento de las ecuaciones de continuidad y cantidad de movimiento.

4.3.3. Escalamiento de las ecuaciones de continuidad y de cantidad de movimiento

Sobre la región de promediado definida en la Sección 4.3.1, se aplica el operador de promediado superficial dado por la Ec. (4.32a) a la ecuación de continuidad representada por la Ec. (4.31a) y se obtiene:

$$\left\langle \frac{\partial \rho_i}{\partial t} \right\rangle + \langle \nabla \cdot (\rho_i \mathbf{v}_i) \rangle = 0, \quad \text{para } i = \gamma, \sigma, \quad (4.89)$$

A continuación, se aplica el teorema general de transporte y el teorema del promedio espacial al primer y segundo término de la ecuación anterior, respectivamente; como resultado, se llega a la siguiente ecuación de continuidad promediada:

$$\rho_i \frac{\partial \varphi_i}{\partial t} + \rho_i \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_i \rangle + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{ij}(t)} \rho_i (\mathbf{v}_i - \mathbf{w}) \cdot \mathbf{n}_{ij} = 0, \quad \text{para } i \neq j. \quad (4.90)$$

Para obtener la ecuación anterior, se ha empleado la suposición de que la densidad de la fase- i ($i = \gamma, \sigma$) es constante. Además, si el flux de masa a través de la interfase- $\gamma\sigma$ es igual a cero, de acuerdo con la condición interfacial representada por la Ec. (4.27), el resultado anterior se reduce a:

$$\frac{\partial \varphi_i}{\partial t} + \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_i \rangle = 0, \quad i = \gamma, \sigma. \quad (4.91)$$

Para promediar las ecuaciones de cantidad de movimiento se aplica el operador de promedio superficial a la Ec. (4.31b), como resultado se tiene:

$$\mathbf{0} = \langle \nabla \cdot \mathbf{T}_i \rangle + \langle \rho_i \mathbf{g} \rangle, \quad \text{para } i = \gamma, \sigma. \quad (4.92)$$

Se emplea el teorema del promediado espacial al primer término del lado derecho de la ecuación anterior. Como resultado, se obtiene la siguiente ecuación promedio:

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \langle \mathbf{T}_i \rangle + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{ij}} \mathbf{n}_{ij} \cdot \mathbf{T}_i dA + \varphi_i \rho_i \mathbf{g}, \quad \text{para } i, j = \gamma, \sigma \quad i \neq j. \quad (4.93)$$

Este resultado indica que es necesario promediar al tensor total de los esfuerzos de la fase- i . De aquí en adelante, el procedimiento de promediado de las ecuaciones de cantidad de movimiento para las fases fluida y sólida se hará de forma separada, ya que el tensor total de los esfuerzos se define de forma diferente para cada una de estas fases, ver las ecs. (4.20e) y (4.20g). De esta forma, el promedio superficial de los tensores superficiales de cada fase son:

Fluido

$$\langle \mathbf{T}_\gamma \rangle = -\mathbf{l} \langle p_\gamma \rangle + \mu_\gamma \left(\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle)^T + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{v}_\gamma dA + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{v}_\gamma \mathbf{n}_{\gamma\sigma} dA \right), \quad (4.94a)$$

Fibras

$$\begin{aligned} \langle \mathbf{T}_\sigma \rangle = & \mu_\sigma \left(\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle)^T + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \mathbf{u}_\sigma dA + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{u}_\sigma \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA \right) \\ & + \lambda_\sigma \mathbf{I} \left(\nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \mathbf{u}_\sigma dA \right). \end{aligned} \quad (4.94b)$$

Sustituyendo cada uno de los resultados anteriores en la Ec. (4.93), se obtienen las siguientes ecuaciones promediadas para cada fase:

Fluido

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \langle p_\gamma \rangle + \nabla \cdot [\mu_\gamma (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle)^T)] + \varphi_\gamma \rho_\gamma \mathbf{g} + \nabla \cdot \left[\frac{\mu_\gamma}{V} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{v}_\gamma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{v}_\gamma \mathbf{n}_{\gamma\sigma} dA \right) \right] \\ & + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{T}_\gamma dA, \end{aligned} \quad (4.95a)$$

Fibras

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & \nabla \cdot \mu_\sigma [\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle)^T] + \nabla [\lambda_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle] + \nabla \cdot \left[\frac{\mu_\sigma}{V} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \mathbf{u}_\sigma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{u}_\sigma \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA \right) \right] \\ & + \nabla \left(\frac{\lambda_\sigma}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \mathbf{u}_\sigma dA \right) + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \mathbf{T}_\gamma dA + \varphi_\sigma \rho_\sigma \mathbf{g}. \end{aligned} \quad (4.95b)$$

Para la obtención de la ecuación anterior, se ha hecho uso de la condición de frontera dada por la Ec. (4.31d). A continuación, se sustituyen las definiciones de los esfuerzos totales, dadas por las ecs. (4.20e) y (4.20g), en las ecuaciones anteriores, se tiene:

Fluido

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \langle p_\gamma \rangle + \nabla \cdot \mu_\gamma [\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle)^T] + \varphi_\gamma \rho_\gamma \mathbf{g} + \nabla \cdot \left[\frac{\mu_\gamma}{V} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{v}_\gamma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{v}_\gamma \mathbf{n}_{\gamma\sigma} dA \right) \right] \\ & + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot [-p_\gamma \mathbf{I} + \mu_\gamma (\nabla \mathbf{v}_\gamma + (\nabla \mathbf{v}_\gamma)^T)] dA, \end{aligned} \quad (4.96a)$$

Fibras

$$\begin{aligned}
\mathbf{0} = & \nabla \cdot \mu_\sigma [\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle)^T] + \nabla [\lambda_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle] + \nabla \cdot \mu_\sigma \left(\frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \mathbf{u}_\sigma dA + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{u}_\sigma \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA \right) \\
& + \nabla \left(\frac{\lambda_\sigma}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \mathbf{u}_\sigma dA \right) + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot [-p_\gamma \mathbf{I} + \mu_\gamma (\nabla \mathbf{v}_\gamma + (\nabla \mathbf{v}_\gamma)^T)] dA \\
& + \varphi_\sigma \rho_\sigma \mathbf{g}.
\end{aligned} \tag{4.96b}$$

Con el objetivo de eliminar las cantidades puntuales que se encuentran dentro de las integrales superficiales en las ecuaciones anteriores, se recurre a la descomposición espacial escrita para las cantidades involucradas en las ecuaciones de cantidad de movimiento (Gray, 1975),

$$\psi_i = \langle \psi \rangle^i + \tilde{\psi}_i, \quad \text{para } \psi = \mathbf{v}, \mathbf{u}, p, \quad i = \gamma, \sigma. \tag{4.97}$$

Además, es conveniente reescribir a las ecuaciones en términos de promedios intrínsecos, de manera que después de algunos procedimientos algebraicos se llega a lo siguiente:

Fluido

$$\begin{aligned}
\mathbf{0} = & -\varphi_\gamma \nabla \langle p_\gamma \rangle^\gamma + \nabla \cdot [\varphi_\gamma \mu_\gamma (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T)] + \varphi_\gamma \rho_\gamma \mathbf{g} - \nabla \varphi_\gamma \cdot [\mu_\gamma (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T)] \\
& + \nabla \cdot \left[\frac{\mu_\gamma}{V} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{\mathbf{v}}_\gamma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{v}}_\gamma \mathbf{n}_{\gamma\sigma} dA \right) \right] + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot [-\mathbf{I} \tilde{p}_\gamma + \mu_\gamma (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] dA.
\end{aligned} \tag{4.98a}$$

Fibras

$$\begin{aligned}
\mathbf{0} = & \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma)^T)] + \nabla (\varphi_\sigma \lambda_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma) + \varphi_\sigma \rho_\sigma \mathbf{g} \\
& - (\nabla \varphi_\sigma) \cdot [-\langle p_\gamma \rangle^\gamma \mathbf{I} + \mu_\gamma (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T)] + \nabla \left(\frac{\lambda_\sigma}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \tilde{\mathbf{u}}_\sigma dA \right) \\
& + \nabla \cdot \left[\frac{\mu_\sigma}{V} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA \right) \right] + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot [-\mathbf{I} \tilde{p}_\gamma + \mu_\gamma (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] dA.
\end{aligned} \tag{4.98b}$$

Para la obtención de las ecuaciones anteriores, se supuso que los parámetros físicos μ_γ , κ_γ , μ_σ y λ_σ son constantes en la región de promediado. Además, de acuerdo a la restricción de escalas dada por

las expresiones (4.67) y (4.72), los promedios intrínsecos pueden considerarse constantes dentro de las integrales superficiales.

Finalmente, si el dominio que se estudia se considera lejos de las fronteras del espacio extracelular y el medio fibroso es homogéneo, los gradientes de las fracciones volumétricas de cada fase pueden despreciarse a través de la siguientes disparidad de longitudes características:

$$\frac{l_{\langle v \rangle}}{l_{\varphi\gamma}} \ll 1.$$

lo anterior establece que la longitud característica asociada a los cambios de la fracción volumétrica de la fase- γ es mucho mayor que la longitud asociada a los cambios de la velocidad promedio. De esta forma, las ecuaciones promediadas anteriores se simplifican a

Fluido

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \langle p_\gamma \rangle^\gamma + \nabla \cdot [\mu_\gamma (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T)] + \rho_\gamma \mathbf{g} + \frac{1}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot [-\mathbf{l}\tilde{p}_\gamma + \mu_\gamma (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] dA \\ & + \nabla \cdot \left[\frac{\mu_\gamma}{V_\gamma} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{\mathbf{v}}_\gamma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{v}}_\gamma \mathbf{n}_{\gamma\sigma} dA \right) \right], \end{aligned} \quad (4.99a)$$

Fibras

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & \nabla \cdot [\mu_\sigma (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma)^T)] + \nabla (\lambda_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma) + \rho_\sigma \mathbf{g} \\ & + \frac{\varphi_\sigma^{-1}}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot [-\tilde{p}_\gamma \mathbf{l} + \mu_\gamma (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] dA \\ & + \nabla \cdot \left\{ \frac{\varphi_\sigma^{-1}}{V} \left[\lambda_\sigma \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} (\mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \tilde{\mathbf{u}}_\sigma) \mathbf{l} dA + \mu_\sigma \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA \right) \right] \right\} \end{aligned} \quad (4.99b)$$

Las ecuaciones anteriores son una versión no cerrada de las ecuaciones microscópicas que describen la mecánica celular, ya que aún no se conocen los campos de las desviaciones de los vectores velocidad del fluido y desplazamiento del sólido, así como las desviaciones de la presión del fluido. El objetivo de la siguiente subsección es la determinación de dichas cantidades.

Problema de cerradura

En esta sección se plantea un problema de valor en la frontera para determinar a las desviaciones que se encuentran dentro de las integrales de las ecs. (4.99a) y (4.99b). Para esto, sobre la base de

la descomposición de escalas, representada por la Ec. 4.97, se resta la Ec. (4.91) de la Ec. (4.31a) para obtener:

$$\varphi_i^{-1} \frac{\partial \varphi_i}{\partial t} = \nabla \cdot \tilde{\mathbf{v}}_i, \quad \text{para } i = \gamma, \sigma. \quad (4.100)$$

Además, se restan las ecuaciones de movimiento promediadas, representadas por las ecs. (4.99a) y (4.99b), de la Ec. (4.31b), obteniendo lo que sigue

Fluido

$$\begin{aligned} -\nabla \tilde{p}_\gamma + \nabla \cdot [\mu_\gamma (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] &= \frac{1}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot [-\mathbf{l}\tilde{p}_\gamma + \mu_\gamma (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] dA \\ &+ \nabla \cdot \left[\frac{\mu_\gamma}{V_\gamma} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{\mathbf{v}}_\gamma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{v}}_\gamma \mathbf{n}_{\gamma\sigma} dA \right) \right]. \end{aligned} \quad (4.101a)$$

Fibras

$$\begin{aligned} \nabla \cdot [\mu_\sigma (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_\sigma + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_\sigma)^T)] + \nabla (\lambda_\sigma \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_\sigma) &= \frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot [-\mathbf{l}\tilde{p}_\gamma + \mu_\gamma (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] dA \\ &+ \nabla \cdot \left(\frac{\lambda_\sigma}{V_\sigma} \mathbf{l} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \tilde{\mathbf{u}}_\sigma dA \right) \\ &+ \nabla \cdot \left[\frac{\mu_\sigma}{V_\sigma} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA \right) \right]. \end{aligned} \quad (4.101b)$$

Con el objetivo de determinar si los términos no locales pueden despreciarse, se estimarán los órdenes de magnitud de los siguientes términos:

$$\nabla \cdot [\mu_\gamma (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_\gamma \tilde{v}_\gamma}{\ell_{\gamma,s}^2} \right], \quad (4.102a)$$

$$\nabla \cdot [\mu_\sigma (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_\sigma + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_\sigma)^T)] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_\sigma \tilde{u}_\sigma}{\ell_{\sigma,s}^2} \right], \quad (4.102b)$$

$$\nabla (\lambda_\sigma \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_\sigma) = \mathbf{O} \left[\frac{\lambda_\sigma \tilde{u}_\sigma}{\ell_{\sigma,s}^2} \right], \quad (4.102c)$$

$$\nabla \cdot \left[\frac{\mu_\gamma}{V_\gamma} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{\mathbf{v}}_\gamma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{v}}_\gamma \mathbf{n}_{\gamma\sigma} dA \right) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_\gamma \tilde{v}_\gamma}{\ell_{\gamma,s} l} \right], \quad (4.102d)$$

$$\nabla \cdot \left[\frac{\mu_\sigma}{V_\sigma} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA \right) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_\sigma \tilde{u}_\sigma}{\ell_{\sigma,s} l} \right], \quad (4.102e)$$

$$\nabla \cdot \left(\frac{\lambda_\sigma}{V_\sigma} \mathbf{I} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \tilde{\mathbf{u}}_\sigma dA \right) = \mathbf{O} \left[\frac{\lambda_\sigma \tilde{u}_\sigma}{\ell_{\sigma,s} l} \right]. \quad (4.102f)$$

A partir de estos estimados, se pueden plantear las siguientes suposiciones:

$$\nabla \cdot \left[\frac{\mu_\gamma}{V_\gamma} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \tilde{\mathbf{v}}_\gamma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{v}}_\gamma \mathbf{n}_{\gamma\sigma} dA \right) \right] \ll \nabla \cdot [\mu_\gamma (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)], \quad (4.103a)$$

$$\nabla \cdot \left[\frac{\mu_\sigma}{V_\sigma} \left(\int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma dA + \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA \right) \right] \ll \nabla \cdot [\mu_\sigma (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_\sigma + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_\sigma)^T)], \quad (4.103b)$$

$$\nabla \cdot \left(\frac{\lambda_\sigma}{V_\sigma} \mathbf{I} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \tilde{\mathbf{u}}_\sigma dA \right) \ll \nabla (\lambda_\sigma \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_\sigma), \quad (4.103c)$$

las cuales son válidas siempre que se satisfaga la siguiente restricción de escala:

$$\ell_{\gamma,s}, \ell_{\sigma,s} \ll l. \quad (4.104)$$

Como resultado, los términos no locales en las ecuaciones del fluido y del sólido pueden ser eliminados, dando lugar a lo siguiente:

Fluido

$$-\nabla \tilde{p}_\gamma + \nabla \cdot [\mu_\gamma (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] = \frac{1}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot [-\tilde{p}_\gamma \mathbf{I} + \mu_\gamma (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] dA. \quad (4.105a)$$

Fibras

$$\nabla \cdot [\mu_\sigma (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_\sigma + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_\sigma)^T)] + \nabla (\lambda_\sigma \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_\sigma) = \frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot [-\tilde{p}_\gamma \mathbf{I} + \mu_\gamma (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] dA. \quad (4.105b)$$

Finalmente, para completar problema de cerradura, es necesario especificar las condiciones de frontera, las cuales son obtenidas al aplicar la descomposición espacial a las ecs. (4.31c)- (4.31g), obteniendo así lo que sigue:

$$\tilde{\mathbf{v}}_\gamma - \tilde{\mathbf{v}}_\sigma = \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \quad (4.105c)$$

$$\begin{aligned}
& \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[-\mathbf{l}\tilde{p}_\gamma + \mu_\gamma(\nabla\tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla\tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T) - \mu_\sigma(\nabla\tilde{\mathbf{u}}_\sigma + (\nabla\tilde{\mathbf{u}}_\sigma)^T) - \lambda_\sigma\mathbf{l}\nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \right] \\
& = \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[\mathbf{l}\langle p_\gamma \rangle^\gamma + \mu_\sigma(\nabla\langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla\langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma)^T) - \mu_\gamma(\nabla\langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla\langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T) + \lambda_\sigma\mathbf{l}\nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma \right], \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma},
\end{aligned} \tag{4.105d}$$

$$\tilde{\mathbf{u}}_\sigma = f(t, \mathbf{r}_\sigma), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\sigma e}, \tag{4.105e}$$

$$\tilde{\mathbf{v}}_i = f(t, \mathbf{r}_i), \quad \text{en } \mathcal{A}_{ie} \quad i = \gamma, \sigma, \tag{4.105f}$$

$$\tilde{p}_\gamma = f(t, \mathbf{r}_\gamma), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma e}. \tag{4.105g}$$

Problema de cerradura local

La solución del problema de cerradura definido por las ecs. (4.105a)-(4.105g) requiere del conocimiento de las desviaciones en cada punto que definen a las entradas y salidas del sistema, las cuales están indicadas por las ecs. 4.105e-(4.105g). Sin embargo, como se mencionó en la sección anterior, no se cuenta con ese tipo de información y aún cuando se tuviera, resolver este problema de valor en la frontera sería impráctico. Para vencer esta dificultad, se adopta una celda unitaria como el nuevo dominio de solución del problema de cerradura. Por consiguiente, las ecuaciones 4.105e-(4.105g) se reemplazan por condiciones de periodicidad.

Antes de reescribir los problemas de cerradura, es importante señalar que pueden separarse en dos problemas que pueden resolverse de forma alternativa. El primero está conformado por las ecuaciones de continuidad y cantidad de movimiento de la fase- γ , así como por la ecuación de continuidad de la fase- σ , como se muestra a continuación:

Problema 1

$$\varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} = \nabla \cdot \tilde{\mathbf{v}}_\gamma, \quad \text{en } \mathcal{V}_\gamma, \tag{4.106a}$$

$$-\nabla \tilde{p}_\gamma + \nabla \cdot [\mu_\gamma(\nabla\tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla\tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] = \frac{1}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot [-\tilde{p}_\gamma\mathbf{l} + \mu_\gamma(\nabla\tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla\tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] dA, \quad \text{en } \mathcal{V}_\gamma, \tag{4.106b}$$

$$\varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t} = \nabla \cdot \tilde{\mathbf{v}}_\sigma, \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \tag{4.106c}$$

Estas ecuaciones están acopladas mediante la siguiente condición de frontera interfacial:

$$\tilde{\mathbf{v}}_\gamma - \tilde{\mathbf{v}}_\sigma = \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \tag{4.106d}$$

Esta condición de frontera representa el caso no simplificado de cuando la velocidad del sólido deformable no es despreciable respecto a la velocidad del fluido, tal condición ha sido planteada por Whitaker (1986c). Sin embargo, con el fin de simplificar el problema mecánico, Whitaker (1986c) despreció la velocidad del sólido, logrando desacoplar la velocidad del fluido de la del sólido. Finalmente, este problema es completado con las siguientes condiciones de periodicidad:

$$\tilde{\mathbf{v}}_\gamma(\mathbf{r}_\gamma + \mathbf{l}_i) = \tilde{\mathbf{v}}_\gamma(\mathbf{r}_\gamma), \quad \text{para } i = 1, 2, 3, \quad (4.106e)$$

$$\tilde{\mathbf{v}}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i) = \tilde{\mathbf{v}}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma), \quad \text{para } i = 1, 2, 3, \quad (4.106f)$$

$$\tilde{p}_\gamma(\mathbf{r}_\gamma + \mathbf{l}_i) = \tilde{p}_\gamma(\mathbf{r}_\gamma) \quad \text{para } i = 1, 2, 3, . \quad (4.106g)$$

Además de las condiciones anteriores, se hace uso de las siguientes restricciones sobre los campos de las desviaciones

$$\langle \tilde{\mathbf{v}}_\gamma \rangle^\gamma = \mathbf{0},$$

$$\langle \tilde{\mathbf{v}}_\sigma \rangle^\sigma = \mathbf{0},$$

$$\langle \tilde{p}_\gamma \rangle^\gamma = 0.$$

La estructura matemática de este problema es más compleja que la presentada por Whitaker (1986c) y Kapellos *y col.* (2012) en sus estudios del flujo de un fluido a través de una matriz porosa deformable. El segundo problema de cerradura únicamente involucra a la ecuación de movimiento del sólido deformable, cuya solución depende de la solución del problema 1 y se presenta a continuación:

Problema 2

$$\nabla \cdot [\mu_\sigma(\nabla \tilde{\mathbf{u}}_\sigma + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_\sigma)^T)] + \nabla(\lambda_\sigma \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_\sigma) = \frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot [-\tilde{p}_\gamma \mathbf{l} + \mu_\gamma(\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] dA, \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma. \quad (4.107a)$$

Esta ecuación diferencial se encuentra sujeta a la siguiente condición interfacial:

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[-\mathbf{l} \tilde{p}_\gamma + \mu_\gamma(\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\gamma)^T) - \mu_\sigma(\nabla \tilde{\mathbf{u}}_\sigma + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_\sigma)^T) - \lambda_\sigma \mathbf{l} \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \right] = \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[\mathbf{l} \langle p_\gamma \rangle^\gamma + \mu_\sigma(\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma)^T) - \mu_\gamma(\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T) + \lambda_\sigma \mathbf{l} \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma \right], \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (4.107b)$$

y a la condición de periodicidad:

$$\tilde{\mathbf{u}}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma + \ell_i) = \tilde{\mathbf{u}}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma), \quad i = 1, 2, 3. \quad (4.107c)$$

La restricción impuesta sobre los campos de las desviaciones del vector de deformación es

$$\langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma = \mathbf{0}.$$

La estructura matemática de este segundo problema de cerradura corresponde a la planteada por Whitaker (1986c).

Las fuentes del primer problema están localizadas en las ecuaciones de continuidad dadas por ecs. (4.106a) y (4.106c) y en la condición de frontera (4.106d). Por lo tanto, la solución al problema 1 puede plantearse en términos de estas fuentes de acuerdo al principio de superposición:

$$\tilde{\mathbf{v}}_\gamma = \mathbf{A}_\gamma \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) + \mathbf{d}_{\gamma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} + \mathbf{d}_{\gamma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t}, \quad (4.108a)$$

$$\tilde{\mathbf{v}}_\sigma = \mathbf{A}_\sigma \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) + \mathbf{d}_{\sigma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} + \mathbf{d}_{\sigma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t}, \quad (4.108b)$$

$$\tilde{p}_\gamma = \mu_\gamma \left[\mathbf{a}_\gamma \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) + e_{\gamma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} + e_{\gamma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t} \right]. \quad (4.108c)$$

La solución del segundo problema de cerradura puede plantearse en términos de las fuentes de la condición de frontera dada por la Ec. (4.107b) y de las fuentes del problema 1, esto es,

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma = & \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma)^T) + \mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T) + \\ & + \mathbf{C}_\sigma \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) + \mathbf{b}_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + \mathbf{c}_\sigma \langle p_\gamma \rangle^\gamma + \mathbf{e}_{\sigma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} + \mathbf{e}_{\sigma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t}. \end{aligned} \quad (4.109a)$$

donde los números que aparecen como superíndices en las cantidades tensoriales indican el orden del tensor.

Ecuaciones microscópicas cerradas

Una vez conocidas las soluciones del problema de cerradura, las cuales están dadas por las ecs.(4.108a)-(4.109a), éstas son sustituidas en las integrales interfaciales contenidas en las ecuaciones microscópicas no cerradas, representadas por las ecs. (4.99a) y (4.99b), obteniendo así:

Fluido

$$\mathbf{0} = -\nabla \langle p_\gamma \rangle^\gamma + \nabla \cdot [\mu_\gamma (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T)] - \varphi_\gamma \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) + \rho_\gamma \mathbf{g}$$

$$\begin{aligned}
& + \nabla \cdot \left[\mu_\gamma \mathbf{F}_{\gamma\sigma}^{(3)} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) \right] + \nabla \cdot \left(\mu_\gamma \mathbf{M}_{\gamma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} \right) + \nabla \cdot \left(\mu_\gamma \mathbf{M}_{\gamma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t} \right) \\
& + \mu_\gamma \mathbf{f}_{\gamma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} + \mu_\gamma \mathbf{f}_{\gamma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t}. \tag{4.110a}
\end{aligned}$$

Los coeficientes de medio efectivo asociados a esta ecuación se definen a continuación:

$$\mathbf{F}_{\gamma\sigma}^{(3)} = \frac{1}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} [\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{A}_\gamma + \mathbf{A}_\gamma \mathbf{n}_{\gamma\sigma}] dA, \tag{4.110b}$$

$$\mathbf{M}_{\gamma\gamma} = \frac{1}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} [\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{d}_{\gamma\gamma} + \mathbf{d}_{\gamma\gamma} \mathbf{n}_{\gamma\sigma}] dA, \tag{4.110c}$$

$$\mathbf{M}_{\gamma\sigma} = \frac{1}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} [\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{d}_{\gamma\sigma} + \mathbf{d}_{\gamma\sigma} \mathbf{n}_{\gamma\sigma}] dA, \tag{4.110d}$$

$$\mathbf{f}_{\gamma\gamma} = \frac{1}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[-\mathbf{l}e_{\gamma\gamma} + \nabla \mathbf{d}_{\gamma\gamma} + (\nabla \mathbf{d}_{\gamma\gamma})^T \right] dA, \tag{4.110e}$$

$$\mathbf{f}_{\gamma\sigma} = \frac{1}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[-\mathbf{l}e_{\gamma\sigma} + \nabla \mathbf{d}_{\gamma\sigma} + (\nabla \mathbf{d}_{\gamma\sigma})^T \right] dA, \tag{4.110f}$$

Se ha definido al *tensor de permeabilidad efectiva*, \mathbf{K}_γ^{-1} , como sigue:

$$-\varphi_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} = \frac{1}{V_\gamma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[-\mathbf{l}a_\gamma + \nabla \mathbf{A}_\gamma + (\nabla \mathbf{A}_\gamma)^T \right] dA, \tag{4.110g}$$

Fibras

$$\begin{aligned}
\mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\mu_\sigma \mathbf{P}_\sigma \langle p_\gamma \rangle^\gamma) + \nabla \cdot (\lambda_\sigma \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma) + \nabla \cdot \left[\mu_\sigma (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma)^T) \right] \\
& + \varphi_\gamma^2 \varphi_\sigma^{-1} \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{(2)-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) + \rho_\sigma \mathbf{g} + \nabla \cdot \left[\mu_\sigma \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma)^T) \right] \\
& + \nabla \cdot \left[\mu_\sigma \mathbf{H}_{\sigma\gamma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T) \right] + \nabla \cdot \left[\mu_\sigma \mathbf{F}_{\sigma\gamma}^{(3)} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) \right] + \nabla \cdot \left(\mu_\sigma \mathbf{M}_{\sigma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} \right) \\
& + \nabla \cdot \left(\mu_\sigma \mathbf{M}_{\sigma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t} \right) - \varphi_\gamma \varphi_\sigma^{-1} \mu_\gamma \mathbf{f}_{\gamma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} + \varphi_\gamma \varphi_\sigma^{-1} \mu_\gamma \mathbf{f}_{\gamma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t}. \tag{4.111a}
\end{aligned}$$

Los coeficientes de medio efectivo asociados a la ecuación de movimiento de la fase sólida se definen a continuación:

$$\mathbf{P}_\sigma = -\frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} [\alpha_\sigma \mathbf{l}(\mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \mathbf{c}_\sigma) + \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \mathbf{c}_\sigma + \mathbf{c}_\sigma \mathbf{n}_{\sigma\gamma}] dA, \tag{4.111b}$$

$$\mathbf{D}_\sigma = \mathbf{l} + \frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} [\mathbf{l}(\mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \mathbf{b}_\sigma) + \alpha_\sigma^{-1} (\mathbf{n}_{\sigma\gamma} \mathbf{b}_\sigma + \mathbf{b}_\sigma \mathbf{n}_{\sigma\gamma})] dA, \tag{4.111c}$$

$$\mathbf{F}_{\sigma\gamma}^{(3)} = \frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} [\alpha_\sigma \mathbf{I} (\mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \mathbf{C}_\sigma) + \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \mathbf{C}_\sigma + \mathbf{C}_\sigma \mathbf{n}_{\sigma\gamma}] dA, \quad (4.111d)$$

$$\mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} = \frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} [\alpha_\sigma \mathbf{I} (\mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)}) + \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} + \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} \mathbf{n}_{\sigma\gamma}] dA, \quad (4.111e)$$

$$\mathbf{H}_{\sigma\gamma}^{(4)} = \frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} [\alpha_\sigma \mathbf{I} (\mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)}) + \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)} + \mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)} \mathbf{n}_{\sigma\gamma}] dA \quad (4.111f)$$

$$\mathbf{M}_{\sigma\gamma} = \frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} [\alpha_\sigma \mathbf{I} (\mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \mathbf{e}_{\sigma\gamma}) + \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \mathbf{e}_{\sigma\gamma} + \mathbf{e}_{\sigma\gamma} \mathbf{n}_{\sigma\gamma}] dA, \quad (4.111g)$$

$$\mathbf{M}_{\sigma\sigma} = \frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} [\alpha_\sigma \mathbf{I} (\mathbf{n}_{\sigma\gamma} \cdot \mathbf{e}_{\sigma\sigma}) + \mathbf{n}_{\sigma\gamma} \mathbf{e}_{\sigma\sigma} + \mathbf{e}_{\sigma\sigma} \mathbf{n}_{\sigma\gamma}] dA, \quad (4.111h)$$

donde $\alpha_\sigma = \lambda_\sigma / \mu_\sigma$.

Para la predicción de los coeficientes efectivos, se requiere del conocimiento de las variables de cerradura que los definen, de acuerdo a las ecs. (4.110b)-(4.110g) y (4.111b)-(4.111h). Los problemas de cerradura en términos de las variables de cerradura son generados a partir de los problemas de valor a la frontera definidos por las ecs. (4.106a)-(4.106g) y por las ecs. (4.107a)-(4.107c), los cuales son presentados en el Apéndice A.

4.3.4. Simplificación de las ecuaciones de cantidad de movimiento microscópicas

Las ecuaciones microscópicas presentadas en la sección anterior tienen asociados varios coeficientes efectivos, los cuales dependen de la solución de los problemas de cerradura presentados en el Apéndice A, convirtiéndolas en extremo complicadas para ser utilizadas desde el punto de visto práctico. Por esta razón, vale la pena explorar la posibilidad de simplificar estas ecuaciones sin comprometer el nivel de resolución de las mismas.

Para evaluar la importancia que tiene cada término contenido en las ecuaciones de cantidad de movimiento microscópicas, se llevará a cabo un análisis de orden de magnitud a cada uno de éstos. Para ello, es necesario determinar la magnitud de cada uno de los coeficientes efectivos, los cuales a su vez dependen de la estimación del orden de magnitud de las variables de cerradura que los definen. En el Apéndice A se pueden consultar todos los estimados de las variables de cerradura y de los coeficientes efectivos asociados a las ecuaciones de cantidad de movimiento.

Se comenzará por estimar los órdenes de magnitud de todos los términos de la ecuación de movimiento para el fluido extracelular, dada por la Ec. (4.110a), que contienen a las velocidades promedio y se presentan a continuación:

$$\varphi_\gamma \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_\gamma (\langle v_\sigma \rangle^\sigma - \langle v_\gamma \rangle^\gamma)}{\varphi_\gamma \ell_{\gamma,s}^2} \right], \quad (4.112a)$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_\gamma \mathbf{F}_{\gamma\sigma}^{(3)} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_\gamma (\langle v_\sigma \rangle^\sigma - \langle v_\gamma \rangle^\gamma)}{\ell_{\gamma,s} l} \right], \quad (4.112b)$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_\gamma (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_\gamma \langle v_\gamma \rangle^\gamma}{ll_{\langle v \rangle}} \right], \quad (4.112c)$$

donde $l_{\langle v \rangle}$ es la longitud característica de los cambios en la velocidad promedio. De los estimados anteriores, es claro que el término dominante es el que contiene a la permeabilidad del fluido; por lo tanto, las siguientes suposiciones son válidas:

$$\nabla \cdot \left[\mu_\gamma \mathbf{F}_{\gamma\sigma}^{(3)} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) \right] \ll \varphi_\gamma \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma), \quad (4.113a)$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_\gamma (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T) \right] \ll \varphi_\gamma \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{(2)-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma). \quad (4.113b)$$

siempre que la siguientes restricciones de escalas se satisfagan

$$\varphi_\gamma \ell_{\gamma,s} \ll l, \quad \varphi_\gamma \ell_{\gamma,s}^2 \ll ll_{\langle v \rangle}. \quad (4.114)$$

Estas restricciones se pueden satisfacer fácilmente en el seno del medio fibroso, es decir lejos de las fronteras con otro medio, donde no existen cambios abruptos de la velocidad y por consiguiente $l_{\langle v \rangle} \approx l$. Los estimados de los otros términos dependen de la magnitud de la derivada temporal de la fracción volumétrica de cada fase, la cual es obtenida a partir de las ecuaciones de continuidad promediada representadas por la Ec. (4.91),

$$\frac{\partial \varphi_i}{\partial t} = \mathbf{O} \left[\frac{\langle v_i \rangle^i}{l_{\langle v \rangle}} \right], \quad (4.115)$$

De esta forma, se tienen los siguientes estimados:

$$\mu_\gamma \mathbf{f}_{\gamma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_\gamma \langle v_\gamma \rangle^\gamma}{\ell_{\gamma,s} l_{\langle v \rangle}} \right], \quad (4.116a)$$

$$\mu_\gamma \mathbf{f}_{\gamma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t} = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_\gamma \langle v_\sigma \rangle^\sigma}{\ell_{\gamma,s} l_{\langle v \rangle}} \right], \quad (4.116b)$$

$$\nabla \cdot \left(\mu_\gamma \mathbf{M}_{\gamma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} \right) = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_\gamma \langle v_\gamma \rangle^\gamma}{ll_{\langle v \rangle}} \right], \quad (4.116c)$$

$$\nabla \cdot \left(\mu_\gamma \mathbf{M}_{\gamma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t} \right) = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_\gamma \langle v_\sigma \rangle^\sigma}{ll_{\langle v \rangle}} \right]. \quad (4.116d)$$

Con base en lo anterior, se puede notar que el término líder sigue siendo aquel que contiene a la permeabilidad del fluido, de manera que las siguientes suposiciones son válidas

$$\mu_\gamma \mathbf{f}_{\gamma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} \ll \varphi_\gamma \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma), \quad (4.117a)$$

$$\mu_\gamma \mathbf{f}_{\gamma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t} \ll \varphi_\gamma \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma), \quad (4.117b)$$

$$\nabla \cdot \left(\mu_\gamma \mathbf{M}_{\gamma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} \right) \ll \varphi_\gamma \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{(2)-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma), \quad (4.117c)$$

$$\nabla \cdot \left(\mu_\gamma \mathbf{M}_{\gamma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t} \right) \ll \varphi_\gamma \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{(2)-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma), \quad (4.117d)$$

siempre y cuando las disparidades de escalas representadas por las expresiones (4.114) sean satisfechas. Como resultado de lo anterior, la ecuación de cantidad de movimiento para el fluido extracelular se reduce a lo siguiente:

Fluido

$$\mathbf{0} = -\nabla \langle p_\gamma \rangle^\gamma - \varphi_\gamma \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) + \rho_\gamma \mathbf{g}, \quad (4.118)$$

La forma de esta ecuación corresponde a la bien conocida ecuación de Darcy, la cual ha sido ampliamente usada en la descripción del transporte de un fluido a través de un medio poroso. Una forma simplificada de esta ecuación ha sido derivada por *Kapellos y col. (2012)*; *Whitaker (1986a)*.

Para obtener la versión simplificada de la ecuación de movimiento del sólido, se utiliza el mismo procedimiento utilizado para obtener la Ec. (4.118). De esta forma, se presentan los siguientes estimados,

$$\nabla \cdot \left[\mu_\sigma \mathbf{H}_{\sigma\gamma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T) \right] = \mathbf{0} \left[\frac{\mu_\gamma \langle v_\gamma \rangle^\gamma}{l_{\langle v \rangle}} \right], \quad (4.119a)$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_\sigma \mathbf{F}_{\sigma\gamma}^{(3)} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) \right] = \mathbf{0} \left[\frac{\mu_\gamma (\langle v_\sigma \rangle^\sigma - \langle v_\gamma \rangle^\gamma)}{\varphi_\sigma l_{\sigma,s} l} \right], \quad (4.119b)$$

$$\nabla \cdot \left(\mu_\sigma \mathbf{M}_{\sigma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} \right) = \mathbf{0} \left[\frac{\varphi_\gamma \mu_\gamma \langle v_\gamma \rangle^\gamma}{\varphi_\sigma l_{\langle v \rangle}} \right], \quad (4.119c)$$

$$\nabla \cdot \left(\mu_\sigma \mathbf{M}_{\sigma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t} \right) = \mathbf{0} \left[\frac{\varphi_\gamma \mu_\gamma \langle v_\sigma \rangle^\sigma}{\varphi_\sigma l_{\langle v \rangle}} \right]. \quad (4.119d)$$

Con base en lo anterior, se pueden establecer las siguientes suposiciones:

$$\nabla \cdot \left[\mu_\sigma \mathbf{H}_{\sigma\gamma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T) \right] \ll \varphi_\gamma^2 \varphi_\sigma^{-1} \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma), \quad (4.120a)$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_\sigma \mathbf{F}_{\sigma\gamma}^{(3)} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) \right] \ll \varphi_\gamma^2 \varphi_\sigma^{-1} \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma), \quad (4.120b)$$

$$\nabla \cdot \left(\mu_\sigma \mathbf{M}_{\sigma\gamma} \varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t} \right) \ll \varphi_\gamma^2 \varphi_\sigma^{-1} \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma), \quad (4.120c)$$

$$\nabla \cdot \left(\mu_\sigma \mathbf{M}_{\sigma\sigma} \varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t} \right) \ll \varphi_\gamma^2 \varphi_\sigma^{-1} \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma). \quad (4.120d)$$

las cuales son válidas si las expresiones dadas en (4.114) se satisfacen. Ahora, se analizarán los términos que contienen al vector desplazamiento de la fase sólida:

$$\nabla \cdot (\lambda_\sigma \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma) = \mathbf{0} \left[\frac{\lambda_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma}{l} \right], \quad (4.121a)$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_\sigma \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma)^T) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_\sigma \langle u_\sigma \rangle^\sigma}{ll_{\langle u \rangle}} \right], \quad (4.121b)$$

Por el momento no es posible comparar estos estimados con el correspondiente al término de Darcy, ya que se desconoce la relación que existe entre el promedio del vector desplazamiento y el promedio de la velocidad del sólido; por lo tanto, no se pueden despreciar estos términos. De esta forma, con base en la disparidad de escalas características expresada por (4.114), la ecuación de movimiento del sólido deformable se reduce a lo siguiente:

Fibras

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\mu_\sigma \mathbf{P}_\sigma \langle p_\gamma \rangle^\gamma) + \nabla \cdot (\lambda_\sigma \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma) + \nabla \cdot \left[\mu_\sigma (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma)^T) \right] \\ & + \nabla \cdot \left[\mu_\sigma \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma)^T) \right] + \varphi_\gamma^2 \varphi_\sigma^{-1} \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) + \rho_\sigma \mathbf{g}. \end{aligned} \quad (4.122)$$

Las ecuaciones representadas por las ecs. (4.91), (4.118) y (4.122) son las versiones de no equilibrio de las ecuaciones de medio efectivo que describen la mecánica del espacio extracelular, ya que se tiene una ecuación para cada fase. Sin embargo, los modelos mecánicos usados y reportados en la literatura se caracterizan por consistir de una sola ecuación (Kappelos *y col.*, 2010). Lo anterior sugiere que sobre la base de las ecuaciones de no equilibrio se podría desarrollar el modelo de una sola ecuación, la cual bajo el contexto del promedio volumétrico puede ser desarrollada si el principio de equilibrio mecánico se satisface. Lo anterior requiere imponer restricciones adicionales a la planteada por la expresión (4.114). En la siguiente sección, se desarrollará dicho modelo con el objetivo de encontrar una correspondencia entre los modelos reconocidos en la literatura y el desarrollado en este trabajo.

4.3.5. Modelo de una ecuación para el transporte de cantidad de movimiento en la región extracelular

El objetivo de esta sección es obtener un modelo mecánico que consista de una sola ecuación expresada en términos de una presión, una densidad y una velocidad. Para ello, es necesario definir estas cantidades en términos de aquellas relativas a cada fase. Se comienza definiendo un operador de promediado espacial de una cantidad genérica como sigue:

$$\langle \psi \rangle = \frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}} \psi dV, \quad \psi = p, \mathbf{v}. \quad (4.123)$$

Nótese que la definición anterior es diferente a la del promedio superficial proporcionada por la Ec. (4.32a), ya que el dominio de integración del promedio espacial incluye al volumen total de la

región de promediado. De esta forma, dado que $V = V_\gamma + V_\sigma$, entonces la integral volumétrica de la definición anterior puede ser descompuesta de la siguiente manera:

$$\langle \psi \rangle = \frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_\gamma} \psi_\gamma dV + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_\sigma} \psi_\sigma dV, \quad \psi = p, \mathbf{v}, \quad (4.124a)$$

lo anterior es equivalente a

$$\langle \psi \rangle = \langle \psi_\gamma \rangle + \langle \psi_\sigma \rangle, \quad (4.124b)$$

la relación anterior puede reescribirse en términos de las cantidades promedio intrínsecas como:

$$\langle \psi \rangle = \varphi_\gamma \langle \psi_\gamma \rangle^\gamma + \varphi_\sigma \langle \psi_\sigma \rangle^\sigma. \quad (4.124c)$$

De acuerdo a lo anterior, el promedio espacial de una cantidad, $\langle \psi \rangle$, se define como la suma ponderada de los promedios intrínsecos de cada fase. Cuando la variable genérica, ψ , es la velocidad, se tiene lo siguiente:

$$\langle \mathbf{v} \rangle = \frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_\gamma} \mathbf{v}_\gamma dV + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_\sigma} \mathbf{v}_\sigma dV. \quad (4.125)$$

Sustituyendo la definición dada por la Ec. (4.26), para $i = \sigma$, en la ecuación anterior, se tiene el siguiente resultado:

$$\langle \mathbf{v} \rangle = \frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_\gamma} \mathbf{v}_\gamma dV + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_\sigma} \frac{\partial \mathbf{u}_\sigma}{\partial t} dV. \quad (4.126)$$

A continuación, se aplica el teorema general de transporte, dado por la Ec. 4.40, para intercambiar el orden entre integración y diferenciación:

$$\langle \mathbf{v} \rangle = \frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_\gamma} \mathbf{v}_\gamma dV + \frac{1}{V} \frac{d}{dt} \int_{\mathcal{V}_\sigma} \mathbf{u}_\sigma dV - \frac{1}{V} \int_{A_{\gamma\sigma}} \mathbf{u}_\sigma \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA. \quad (4.127)$$

Dado que el volumen de la región de promediado es constante, la definición anterior puede ser reescrita como sigue:

$$\langle \mathbf{v} \rangle = \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle + \frac{d}{dt} \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle - \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{u}_\sigma \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA, \quad (4.128)$$

Además, la cantidad $\langle \mathbf{u}_\sigma \rangle$ está definida en un punto fijo del espacio; por consiguiente, la derivada total se convierte en derivada parcial,

$$\langle \mathbf{v} \rangle = \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle + \frac{\partial}{\partial t} \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle - \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{u}_\sigma \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA. \quad (4.129)$$

En notación compacta, la ecuación anterior puede ser reescrita como:

$$\langle \mathbf{v} \rangle = \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle + \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle, \quad (4.130)$$

donde se ha definido al promedio superficial de la velocidad del sólido deformable de la siguiente forma:

$$\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle = \frac{\partial}{\partial t} \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle - \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}(t)} \mathbf{u}_\sigma \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA. \quad (4.131)$$

A continuación, se busca una relación entre el promedio superficial de la velocidad del sólido y su promedio intrínseco. Para ello, la ecuación anterior se escribe en términos del promedio intrínseco del vector desplazamiento y posteriormente se aplica la regla del producto de una derivada, dando como resultado:

$$\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle = \varphi_\sigma \frac{\partial}{\partial t} \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma \frac{\partial}{\partial t} \varphi_\sigma - \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{u}_\sigma \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA. \quad (4.132)$$

Aplicando la descomposición espacial, dada por la Ec. (4.97), a la integral de la última ecuación,

$$\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle = \varphi_\sigma \frac{\partial}{\partial t} \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma + \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma \frac{\partial}{\partial t} \varphi_\sigma - \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA - \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma. \quad (4.133)$$

Cuando una propiedad es constante, se puede demostrar del teorema general del transporte, Ec. 4.40, la siguiente relación geométrica:

$$\frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t} = \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA. \quad (4.134)$$

Con base en esta relación, la ecuación (4.133) se reduce a lo siguiente:

$$\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle = \varphi_\sigma \left[\frac{\partial}{\partial t} \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma - \frac{1}{\varphi_\sigma V} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA \right] \quad (4.135)$$

donde ahora se define a la velocidad del sólido promedio intrínseca:

$$\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma = \frac{\partial}{\partial t} \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma - \frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA. \quad (4.136)$$

Se explorará la posibilidad de que la integral superficial de las desviaciones del vector desplazamiento pueda despreciarse. Para hacer este análisis, es necesario hacer un estimado de orden de magnitud de dicho término

$$\frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA = \mathbf{O} \left[\frac{\tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{w}}{\ell_{\sigma,s}} \right] \quad (4.137)$$

Dado que el flux de masa total a través de las fronteras entre las fibras y fluido es cero, las velocidades normales de cada fase son iguales a la velocidad de desplazamiento de la interfase, es decir, $\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{v}_\gamma = \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{w} = \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \mathbf{v}_\sigma$. Por lo tanto, el estimado anterior es equivalente a:

$$\frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA = \mathbf{O} \left[\frac{\tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{v}_\sigma}{\ell_{\sigma,s}} \right] \quad (4.138)$$

Si se establece que el orden de magnitud de la velocidad del sólido es $\mathbf{v}_\sigma = \mathbf{O}[\ell_{\sigma,s}/t_{\ell_\sigma}^*]$, el estimado anterior puede reescribirse como sigue,

$$\frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA = \mathbf{O} \left[\frac{\tilde{\mathbf{u}}_\sigma}{t_{\ell_\sigma}^*} \right]. \quad (4.139)$$

La siguiente desigualdad será válida

$$\frac{1}{V_\sigma} \int_{\mathcal{A}_{\gamma\sigma}} \tilde{\mathbf{u}}_\sigma \mathbf{w} \cdot \mathbf{n}_{\sigma\gamma} dA \ll \frac{\partial}{\partial t} \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma, \quad (4.140)$$

siempre y cuando se satisfaga la siguiente restricción

$$\frac{\tilde{\mathbf{u}}_\sigma}{t_{\ell_\sigma}^*} \ll \frac{\langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma}{t_{\langle u \rangle}^*}, \quad (4.141)$$

donde $t_{\langle u \rangle}^*$ es el tiempo característico durante el cual se observan cambios del promedio del vector desplazamiento y $t_{\ell_\sigma}^*$ es el tiempo característico durante el cual se observan los cambios del vector desplazamiento de una sola fibra. Si se supone que estos tiempos característicos son iguales, lo cual implica que el tiempo que le toma deformarse a una sola célula es el mismo tiempo que el que le toma deformarse a decenas de células, se tiene la siguiente restricción:

$$\frac{\tilde{\mathbf{u}}_\sigma}{\langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma} \ll 1. \quad (4.142)$$

Lo anterior puede comprobarse a partir de la solución del problema de cerradura dada por la Ec. (4.109a), de la cual puede obtenerse el estimado de orden de magnitud de las desviaciones del vector desplazamiento:

$$\tilde{\mathbf{u}}_\sigma = \mathbf{O} \left[\frac{\ell_{\sigma,s}}{l_{\langle u \rangle}} \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma \right], \quad (4.143)$$

si además existe una disparidad de escalas de la forma $\ell_{\sigma,s} \ll l_{\langle u \rangle}$ entonces $\tilde{\mathbf{u}}_\sigma \ll \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma$. Por lo tanto, la velocidad promedio intrínseca, definida por la Ec. (4.136), puede simplificarse a:

$$\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma = \frac{\partial}{\partial t} \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma. \quad (4.144)$$

De acuerdo a la ecuación (4.135) puede establecerse la siguiente relación entre el promedio superficial e intrínseco de la velocidad del sólido:

$$\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle = \varphi_\sigma \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma. \quad (4.145)$$

Después de integrar la Ec. (4.144), se puede establecer una relación entre el vector desplazamiento y el vector velocidad, esto es,

$$\int_{\tau_0}^{t_{\langle u \rangle}^*} \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma \partial t = \int_{\tau_0}^{t_{\langle u \rangle}^*} \partial \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma. \quad (4.146)$$

donde τ_0 es un tiempo de referencia. Si la aceleración de las fibras a un nivel de escala microscópico es cero, esto significa que el promedio intrínseco de la velocidad es constante, entonces la relación entre los vectores de velocidad y desplazamiento queda expresada como sigue:

$$\langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma |_{t_{\langle u \rangle}^*} = \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma \left(t_{\langle u \rangle}^* - \tau_0 \right) + \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma |_{\tau_0}. \quad (4.147)$$

Multiplicando la Ec. (4.122) por la fracción volumétrica de la fase sólida, φ_σ , y utilizando la relación dada por la Ec. (4.147), se obtiene la siguiente ecuación de cantidad de movimiento en términos de la velocidad del sólido:

Sólido

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\varphi_\sigma \mu_\sigma \mathbf{P}_\sigma \langle p_\gamma \rangle^\gamma) + \nabla \cdot (\varphi_\sigma \lambda_\sigma^* \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma) + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* (\nabla \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma)^T)] \\ & + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma)^T)] + \varphi_\gamma^2 \mu_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma) + \varphi_\sigma \rho_\sigma \mathbf{g} + \Gamma. \end{aligned} \quad (4.148)$$

Es importante señalar que el uso de la ecuación anterior está restringido al tiempo característico que sustenta a la restricción dada por la expresión (4.142). En la ecuación promediada del sólido, se han definido los siguientes parámetros:

$$\lambda_\sigma^* = \left(t_{\langle u \rangle}^* - \tau_0 \right) \lambda_\sigma \quad (4.149a)$$

$$\mu_\sigma^* = \left(t_{\langle u \rangle}^* - \tau_0 \right) \mu_\sigma \quad (4.149b)$$

y

$$\begin{aligned} \Gamma = & \nabla \cdot (\varphi_\sigma \lambda_\sigma^* \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma |_{\tau_0}) + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma |_{\tau_0} + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma |_{\tau_0})^T)] \\ & + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma |_{\tau_0} + (\nabla \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma |_{\tau_0})^T)]. \end{aligned} \quad (4.149c)$$

Si τ_0 es un tiempo de referencia durante el cual no hay variaciones espaciales del vector de desplazamiento, o bien es cero, entonces

$$\Gamma = 0. \quad (4.150)$$

Finalmente, si se multiplica a la Ec. (4.118) por φ_γ y al resultado se le suma la Ec. (4.148), se obtiene el siguiente modelo de una sola ecuación:

$$\mathbf{0} = -\varphi_\gamma \nabla \langle p_\gamma \rangle^\gamma - \nabla \cdot (\varphi_\sigma \mu_\sigma \mathbf{P}_\sigma \langle p_\gamma \rangle^\gamma) + \nabla \cdot (\varphi_\sigma \lambda_\sigma^* \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma) + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* (\nabla \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma)^T)] + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma)^T)] + \rho \mathbf{g}. \quad (4.151)$$

donde la densidad de mezclado, ρ , se define como:

$$\rho = \varphi_\gamma \rho_\gamma + \varphi_\sigma \rho_\sigma. \quad (4.152)$$

Las ecuaciones de continuidad promediadas para cada fase, representadas por la Ec. (4.91), también son sumadas para obtener lo siguiente:

$$\frac{\partial}{\partial t} (\varphi_\gamma + \varphi_\sigma) + \nabla \cdot \langle \mathbf{v} \rangle = 0, \quad (4.153)$$

Si el principio de saturación se satisface, es decir, se cumple que $\varphi_\gamma + \varphi_\sigma = 1$ en cualquier instante de tiempo, la ecuación anterior se reduce a:

$$\nabla \cdot \langle \mathbf{v} \rangle = 0. \quad (4.154)$$

La Ec. (4.151) aún contiene cantidades promedio correspondientes a cada fase mientras que, la ecuación de continuidad está sólo en términos de la velocidad promedio espacial. En los siguientes párrafos, el objetivo será la obtención de una sola ecuación en términos del promedio espacial de la presión y de la velocidad.

Modelo de una sola ecuación bajo condiciones de equilibrio mecánico

En la Sección 4.3.3 fueron definidas las desviaciones a la escala subcelular por medio de la Ec. (4.97), a continuación se definirán a las desviaciones con respecto al promedio espacial de una cantidad genérica

$$\langle \psi_i \rangle^i = \langle \psi \rangle + \hat{\psi}_i, \quad \psi = \mathbf{v}, \quad i = \gamma, \sigma \quad (4.155)$$

La diferencia entre la descomposición anterior y la dada por la Ec. (4.97), radica en que la primera no representa una descomposición de escalas, ya que involucra cantidades que están definidas a un nivel de escala microscópica. Aplicando la descomposición dada por la Ec. (4.155) a la Ec. (4.151), se obtiene lo siguiente:

$$\mathbf{0} = -\varphi_\gamma \nabla \langle p_\gamma \rangle^\gamma - \nabla \cdot (\varphi_\sigma \mu_\sigma \mathbf{P}_\sigma \langle p_\gamma \rangle^\gamma) + \nabla \cdot (\varphi_\sigma \lambda_\sigma^* \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{v} \rangle) + \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle)^T)]$$

$$\begin{aligned}
& + \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle)^T) \right] + \rho \mathbf{g} + \nabla \cdot (\varphi_\sigma \lambda_\sigma^* \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \hat{\mathbf{v}}_\sigma) + \nabla \cdot [\varphi_\gamma \mu_\gamma (\nabla \hat{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \hat{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] \\
& + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* (\nabla \hat{\mathbf{v}}_\sigma + (\nabla \hat{\mathbf{v}}_\sigma)^T)] + \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \hat{\mathbf{v}}_\sigma + (\nabla \hat{\mathbf{v}}_\sigma)^T) \right]. \tag{4.156}
\end{aligned}$$

El equilibrio mecánico es válido siempre y cuando exista una disparidad de escalas de la forma ℓ/l ; como consecuencia, las siguientes restricciones se satisfacen:

$$(\varphi_\sigma \lambda_\sigma^* \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \hat{\mathbf{v}}_\sigma) \ll \nabla \cdot (\varphi_\sigma \lambda_\sigma^* \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{v} \rangle), \tag{4.157a}$$

$$\nabla \cdot [\varphi_\gamma \mu_\gamma (\nabla \hat{\mathbf{v}}_\gamma + (\nabla \hat{\mathbf{v}}_\gamma)^T)] \ll \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle)^T)], \tag{4.157b}$$

$$\nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* (\nabla \hat{\mathbf{v}}_\sigma + (\nabla \hat{\mathbf{v}}_\sigma)^T)] \ll \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle)^T)], \tag{4.157c}$$

$$\nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \hat{\mathbf{v}}_\sigma + (\nabla \hat{\mathbf{v}}_\sigma)^T)] \ll \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle)^T)]. \tag{4.157d}$$

Como consecuencia, la ecuación de cantidad de movimiento bajo condiciones de equilibrio es

$$\begin{aligned}
\mathbf{0} = & - \varphi_\gamma \nabla \langle p_\gamma \rangle^\gamma - \nabla \cdot (\varphi_\sigma \mu_\sigma \mathbf{P}_\sigma \langle p_\gamma \rangle^\gamma) + \nabla \cdot (\varphi_\sigma \lambda_\sigma^* \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{v} \rangle) + \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle)^T)] \\
& + \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle)^T) \right] + \rho \mathbf{g}, \tag{4.158}
\end{aligned}$$

donde la viscosidad de mezclado, $\mu_{\gamma\sigma}^*$, se define como:

$$\mu_{\gamma\sigma}^* = \varphi_\gamma \mu_\gamma + \varphi_\sigma \mu_\sigma^*. \tag{4.159}$$

De la ecuación de equilibrio mecánico, se puede definir al tensor efectivo de los esfuerzos a la escala microscópica como sigue:

$$\mathbf{T}_{ef}^{\gamma\sigma} = - \mathbf{P}_{\gamma\sigma} \langle p_\gamma \rangle^\gamma + \varphi_\sigma \lambda_\sigma^* \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \langle \mathbf{v} \rangle + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v} \rangle)^T). \tag{4.160}$$

donde, el tensor de mezclado $\mathbf{P}_{\gamma\sigma}$ se define como:

$$\mathbf{P}_{\gamma\sigma} = \varphi_\gamma \mathbf{I} + \varphi_\sigma \mu_\sigma \mathbf{P}_\sigma, \tag{4.161}$$

Como consecuencia de la definición (4.160), la ecuación de movimiento dada por (4.158) puede reescribirse en una forma más simple como:

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \mathbf{T}_{ef}^{\gamma\sigma}. \tag{4.162}$$

Problema de cerradura asociado al modelo de equilibrio mecánico

Los tres coeficientes efectivos que describen al tensor de los esfuerzos superficiales, representado por la Ec. (4.160), pueden ser calculados mediante la solución de los siguientes tres problemas de cerradura, los cuales son formulados y presentados en el Apéndice A:

Para el cálculo del coeficiente \mathbf{D}_σ :

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{b}_\sigma + (\nabla \mathbf{b}_\sigma)^T \right] + \nabla (\alpha_\sigma \nabla \cdot \mathbf{b}_\sigma), \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \quad (4.163a)$$

Sujeta la condición de frontera

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[\nabla \mathbf{b}_\sigma + (\nabla \mathbf{b}_\sigma)^T + \alpha_\sigma \mathbf{I} \nabla \cdot \mathbf{b}_\sigma \right] = -\alpha_\sigma \mathbf{n}_{\gamma\sigma}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (4.163b)$$

hay que recordar que $\alpha_\sigma = \lambda_\sigma / \mu_\sigma$. La condición de periodicidad

$$\mathbf{b}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{b}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i) \quad i = 1, 2, 3. \quad (4.163c)$$

$$\langle \mathbf{b}_\sigma \rangle^\sigma = \mathbf{0}. \quad (4.163d)$$

Para el cálculo del coeficiente \mathbf{P}_σ

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{c}_\sigma + (\nabla \mathbf{c}_\sigma)^T \right] + \nabla (\alpha_\sigma \nabla \cdot \mathbf{c}_\sigma) \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \quad (4.164a)$$

con condición de frontera:

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[\nabla \mathbf{c}_\sigma + (\nabla \mathbf{c}_\sigma)^T + \alpha_\sigma \mathbf{I} \nabla \cdot \mathbf{c}_\sigma \right] = -\mu_\sigma^{-1} \mathbf{n}_{\gamma\sigma}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (4.164b)$$

y la condición de de periodicidad

$$\mathbf{c}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{c}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i) \quad i = 1, 2, 3, \quad (4.164c)$$

$$\langle \mathbf{c}_\sigma \rangle^\sigma = \mathbf{0}. \quad (4.164d)$$

Para el cálculo del coeficiente $\mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)}$

$$\mathbf{0}^{(3)} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} + \left(\nabla \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} \right)^T \right] + \nabla \left(\alpha_\sigma \nabla \cdot \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} \right), \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \quad (4.165a)$$

la condición de frontera es:

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left(\nabla \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} + \left(\nabla \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} \right)^T + \alpha_\sigma \mathbf{I}^{(2)} \nabla \cdot \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} \right) = -\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{I}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (4.165b)$$

donde $\eta = \mu_\gamma / \mu_\sigma$. La condición de periodicidad es:

$$\mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)}(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)}(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3. \quad (4.165c)$$

$$\langle \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} \rangle^\sigma = \mathbf{0}. \quad (4.165d)$$

4.4. Escalamiento de las ecuaciones de transporte desde la escala subcelular a la escala microscópica en el interior de una célula

En la Sección 4.3.1 se definieron los operadores de promediado superficial e intrínseco en una región de promediado aplicada a la región extracelular, la cual está conformada por dos fases: el fluido y el sólido deformable. En esta sección se definirá una región de promediado de tamaño r_0 para el interior de una célula, la cual consiste de una sola fase. Esta región de promediado es invariante con el tiempo y el espacio y debe contener las características esenciales del interior de una célula a la escala subcelular. En esta región, se definen los siguientes dos operadores de promediado:

Promedio superficial

$$\langle \psi_\kappa \rangle |_{\mathbf{x}} = \frac{1}{V} \int_{\mathcal{V}_\kappa(\mathbf{x})} \psi_\kappa |_{\mathbf{r}_\kappa} dV, \quad \psi = c_A, \rho, \mathbf{u}, p. \quad (4.166)$$

Promedio intrínseco

$$\langle \psi_\kappa \rangle^\kappa |_{\mathbf{x}} = \frac{1}{V_\kappa(\mathbf{x})} \int_{\mathcal{V}_\kappa(\mathbf{x})} \psi_\kappa |_{\mathbf{r}_\kappa} dV, \quad \psi = c_A, \rho, \mathbf{u}, p. \quad (4.167)$$

El volumen total de la región de promediado es la suma total del volumen de cada una de las fases que conforman al interior de una célula; sin embargo dado que sólo se tiene una fase entonces,

$$V = V_\kappa(\mathbf{x}),$$

como consecuencia de los anterior, los promedios superficiales e intrínsecos son iguales, esto es,

$$\langle \psi_\kappa \rangle |_{\mathbf{x}} = \langle \psi_\kappa \rangle^\kappa |_{\mathbf{x}}. \quad (4.168)$$

El procedimiento utilizado para la obtención las ecuaciones de medio efectivo para el interior de una célula es el que se ha explicado en la Sección 4.3. Por brevedad, aquí sólo se retomará y se simplificarán los resultados obtenidos en la región extracelular para obtener la ecuación de la región intracelular. La ecuación de continuidad de especies químicas puede ser obtenida después simplificar a la Ec. (4.73) y es la siguiente:

$$\frac{\partial \langle c_{A\kappa} \rangle^\kappa}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathcal{D}_{Am,\kappa} \nabla \langle c_{A\kappa} \rangle^\kappa) + \langle R_{A\kappa} \rangle^\kappa. \quad (4.169)$$

La ecuación de continuidad total promediada es obtenida simplificando a la Ec. (4.91) para obtener:

$$\nabla \cdot \langle \mathbf{v}_\kappa \rangle^\kappa = 0. \quad (4.170)$$

La ecuación de cantidad de movimiento promediada se obtiene simplificando a la Ec. (4.99b)

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot [\mu_\kappa (\nabla \langle \mathbf{u}_\kappa \rangle^\kappa + (\nabla \langle \mathbf{u}_\kappa \rangle^\kappa)^T)] + \nabla (\lambda_\kappa \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\kappa \rangle^\kappa) + \rho_\kappa \mathbf{g}. \quad (4.171)$$

Para la obtención de todas estas ecuaciones, se han eliminado todas las integrales interfaciales de las ecs. (4.73), (4.91) y (4.99b). La ecuación anterior, puede ser reescrita de la siguiente forma:

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \mathbf{T}_{ef,\kappa} + \rho_\kappa \mathbf{g} \quad (4.172)$$

donde se puede reconocer que el tensor de los esfuerzos de medio efectivo se define como sigue:

$$\mathbf{T}_{ef,\kappa} = \mu_\kappa (\nabla \langle \mathbf{u}_\kappa \rangle^\kappa + (\nabla \langle \mathbf{u}_\kappa \rangle^\kappa)^T) + \lambda_\kappa \mathbf{I} \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\kappa \rangle^\kappa. \quad (4.173)$$

Es importante señalar que las ecuaciones promediadas obtenidas en esta sección tienen la misma estructura matemática y los mismos coeficientes asociados que sus contrapartes a la escala subcelular. No obstante, la diferencia entre éstas radica en la definición de las variables dependientes que contienen. Mientras que $c_{A\kappa}$ y \mathbf{u}_κ están definidas a una escala de longitud donde la hipótesis del continuo es válida, las variables $\langle c_{A\kappa} \rangle^\kappa$ y $\langle \mathbf{u}_\kappa \rangle^\kappa$ están definidas en una región cuya longitud característica está relacionada con el volumen promediante.

4.5. Comentarios de fin de capítulo

En este capítulo se presentó el desarrollo para obtener las ecuaciones de medio efectivo que rigen el transporte de especies químicas y de cantidad de movimiento de las regiones intracelular y extracelular en el interior de un aglomerado de células. Estas ecuaciones serán el punto de partida para un segundo proceso de escalamiento, ya que el objetivo final es la obtención de las ecuaciones que describen el crecimiento de sistemas multicelulares a la escala Darcy. En este punto, es pertinente mencionar algunos puntos:

- Los modelos mecánicos de la región extracelular derivados en este trabajo, representan una descripción más completa que la presentada por Kapellos *et al.* (2012), quienes simplificaron la condición de frontera dada por la Ec. 4.31c e ignoraron los cambios en las fracciones volumétricas de las fases fluida y sólida.
- Como resultado del escalamiento de las ecuaciones de la región extracelular que rigen la escala subcelular para obtener las de la escala microscópica, surgió el tensor efectivo de los esfuerzos superficiales, el cual contiene tanto parámetros elásticos como viscosos ver Ec. (4.160). Esto es consistente con el hecho de que a un nivel de escala de microscópico, la región extracelular ha sido descrita como un material viscoelástico que combina las propiedades elásticas y viscosas.

Se debe recordar que a la escala subcelular la matriz extracelular está compuesta por las fibras que se comportan como sólidos elásticos, las cuáles están inmersas en un fluido viscoso.

- Los modelos de medios efectivo obtenidos en este capítulo, serán el punto de partida para el segundo proceso de escalamiento de las ecuaciones de transporte para la obtención de los modelos que describirán el crecimiento celular a la escala-Darcy.

Capítulo 5

Escalamiento de las ecuaciones que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento desde la escala microscópica a la escala-Darcy

En este capítulo se presenta el desarrollo matemático utilizado para obtener las ecuaciones que describen el crecimiento celular a la escala-Darcy en un agregado celular conformado por diferentes tipos de células y la región extracelular. En el capítulo anterior, se dedujeron las ecuaciones de medio efectivo que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento en el interior de una célula y en la región extracelular a la escala microscópica, a partir de una descripción a la escala subcelular. Las ecuaciones obtenidas en el capítulo anterior son el punto de partida para llevar a cabo el segundo proceso de escalamiento. En la Sección 5.1, se presenta el conjunto de suposiciones y consideraciones que describen a un aglomerado celular visto a una escala cuya longitud característica es equivalente al tamaño de decenas de células ($\approx 10l$). En la Sección 5.2, se presentan las ecuaciones de transporte de masa y de cantidad de movimiento que rigen los procesos a la escala microscópica. En la Sección 5.3, se definen a la región y a los operadores de promediado, que son la base para el escalamiento de las ecuaciones presentadas en la Sección 5.2. En la Sección 5.4, se presenta el desarrollo matemático para la obtención de las ecuaciones de continuidad de especies químicas a la escala Darcy. Como resultado del proceso de escalamiento, se obtienen las ecuaciones de no equilibrio que describen el transporte de masa de una especie química en cada una de las regiones que conforman al sistema multicelular. Posteriormente, bajo el concepto de equilibrio local de masa, se obtiene el modelo que consiste de una sola ecuación en

términos de una concentración ponderada. Se presentan las restricciones de escala que validan el uso del modelo de equilibrio y se calcula de manera teórica el coeficiente de difusividad efectiva asociado a este modelo. En la Sección 5.5, se presenta el desarrollo matemático para la obtención de las ecuaciones que describen el transporte de cantidad de movimiento a la escala Darcy. Como resultado, se obtienen las ecuaciones promediadas de continuidad para las regiones celulares y la región extracelular junto con una ecuación tipo-Darcy para el fluido extracelular y las ecuaciones de movimiento para las regiones celulares. En la Sección 5.6, se resumen las ecuaciones obtenidas en las Secciones 5.4 y 5.5. Sin embargo, dado que estas ecuaciones no corresponden a aquellas que han sido reportadas en la literatura para predecir el crecimiento celular, en la Sección 5.7 se les da un tratamiento algebraico con el objetivo de reconocer esta correspondencia. En esta parte, se propone un modelo de equilibrio mecánico entre las regiones celulares y se define a la dilatación de las células. Finalmente, en la Sección 5.8, se presenta la estructura matemática final de las ecuaciones que describen el crecimiento de cada población celular a la escala Darcy y se analiza el caso estudiado por Wood y Whitaker (1999), logrando demostrar que la velocidad de las células puede expresarse en función de las reacciones intracelulares.

5.1. Conjunto de suposiciones y consideraciones adoptadas para el modelo matemático a la escala microscópica

Con el objetivo de relacionar a las variables y parámetros que describen al sistema celular a la escala-Darcy con aquellos correspondientes a la escala microscópica, se establecerán un conjunto de suposiciones sobre el cual se propondrá el modelo matemático que describe a los procesos que ocurren a la microescala. Algunas de estas suposiciones han sido adoptadas en una variedad de aplicaciones, siendo razonables en un amplio rango de situaciones y son las siguientes:

1. La estructura microscópica del sistema multicelular estudiado aquí, está conformado por cuatro diferentes regiones homogéneas: una región extracelular (región- β) en la que se encuentran inmersas tres diferentes regiones celulares, cada una de ellas relativa a cada tipo celular, dos tipos de células vivas con diferentes actividades metabólicas y funciones (región- P y región- Q), y células muertas (región- N), ver Fig. 5.1. En el contexto de este trabajo, una región es un material que está conformado por una o más fases (Ochoa y Soria, 1995). En este sentido, la región extracelular que contiene una red de fibras uniformemente distribuidas en un fluido forman una región heterogénea. Mientras que, las regiones P , Q y N son regiones homogéneas que consisten de una sola fase.
2. La células (regiones P , Q y N) se comportan como sólidos elásticos que se deforman

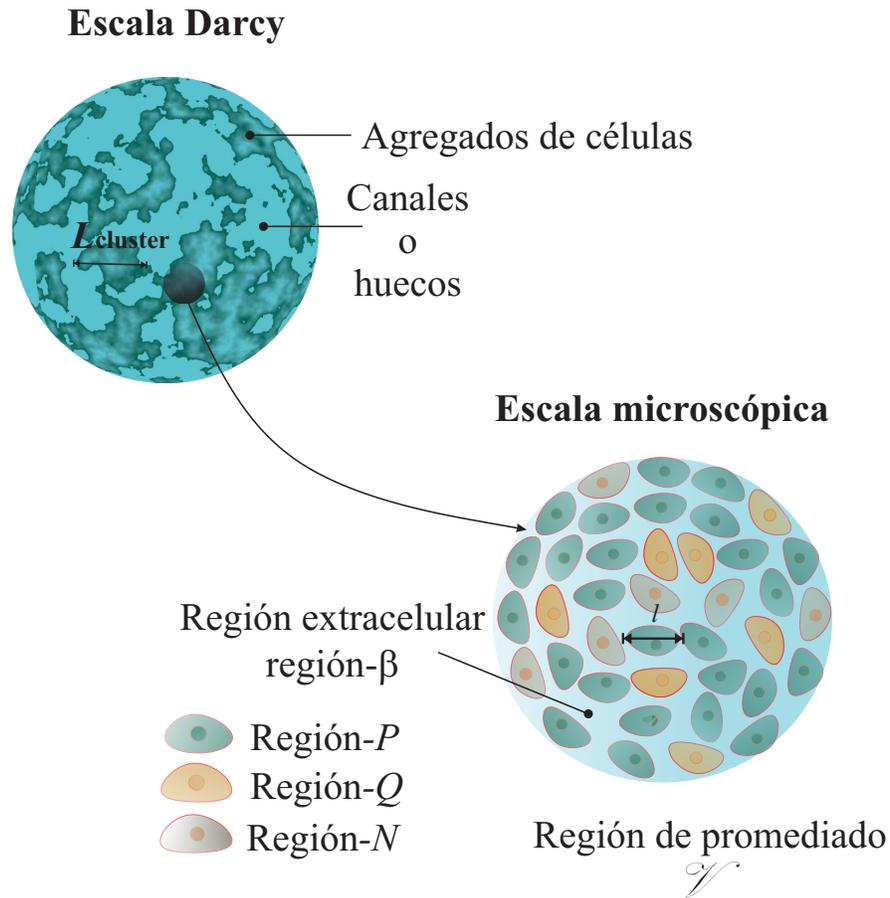


Figura 5.1. Modelo hipotético del interior de un agregado celular a la escala microscópica.

linealmente e infinitesimalmente cuando son sujetos a fuerzas mecánicas que actúan sobre ellos.

3. La región extracelular, región- β , es un material viscoelástico que combina las propiedades de un fluido Newtoniano y las de un sólido con deformación lineal e infinitesimal.
4. Las especies químicas clave son solamente transportadas a través de las células vivas y la región extracelular. Además, las reacciones metabólicas únicamente ocurren en el interior de las células vivas.
5. La velocidad de crecimiento celular depende, principalmente, del transporte de masa de

especies químicas a través de la región- β , substrato (A) y oxígeno (B), y las subsecuentes reacciones metabólicas en el interior de las células vivas. Cuando A y B llegan al interior de la células, éstas se combinan mediante reacciones enzimáticas para formar los siguientes productos: (1) polímeros extracelulares creados en las células y que después son transportados a la región- β , (especie C); (2) productos de despedicio que son el resultado del metabolismo celular y que son transportados hacia la región extracelular (especie D); y (3) productos intracelulares que incrementan la masa celular y que no son transportadas hacia el exterior de la célula (especie E). Este modelo simplificado del metabolismo celular ha sido propuesto por Domach *y col.* (1984); Hisieh *y col.* (1994) y utilizado por Wood y Whitaker (1999, 2000), el cual es ilustrado en la fig. 5.2.

6. Los procesos bioquímicos ilustrados en la fig. 5.2 obedecen la siguiente reacción estequiométrica simplificada (Domach *y col.*, 1984; Hisieh *y col.*, 1994):



Además, la velocidad de reacción, R_{ji} ($j = A, B, C, D, E$), de todas las especies químicas involucradas en la reacción anterior, están relacionadas estequiométricamente de la siguiente manera:

$$R_{ji} = \frac{\eta_{ji}}{\eta_{Ai}} R_{Ai}, \quad j = B, C, D, E, \quad i = P, Q. \quad (5.2)$$

7. Por simplicidad, sólo se estudiará el transporte de masa de una especie química clave. Esta especie química podría ser alguna sustancia involucrada en el metabolismo celular.
8. La velocidad de transporte de masa de cualquier especie química es mucho más rápida que la velocidad de crecimiento celular. Esta consideración es justificable debido a que existe una disparidad entre los tiempos característicos de difusión y de crecimiento celular, siendo este último mucho más grande que el primero (Picioreanu *y col.*, 2000; Skowlund, 1990). Como consecuencia de esto, es posible desacoplar las ecuaciones del transporte de especies químicas de las del crecimiento celular.
9. De acuerdo a Wood y Whitaker (1998), la longitud característica asociada al espesor de la membrana celular (δ) es mucho más pequeña que la longitud característica asociada con el tamaño de las células (l_i , $i = P, Q$), donde $\delta \ll l_P, l_Q$. Además, se supone que la acumulación y el transporte superficial de especies químicas son despreciables en la membrana. De esta manera, la membrana celular puede ser concebida como una frontera entre las células y la región extracelular. Estas suposiciones han sido adoptadas en el estudio del

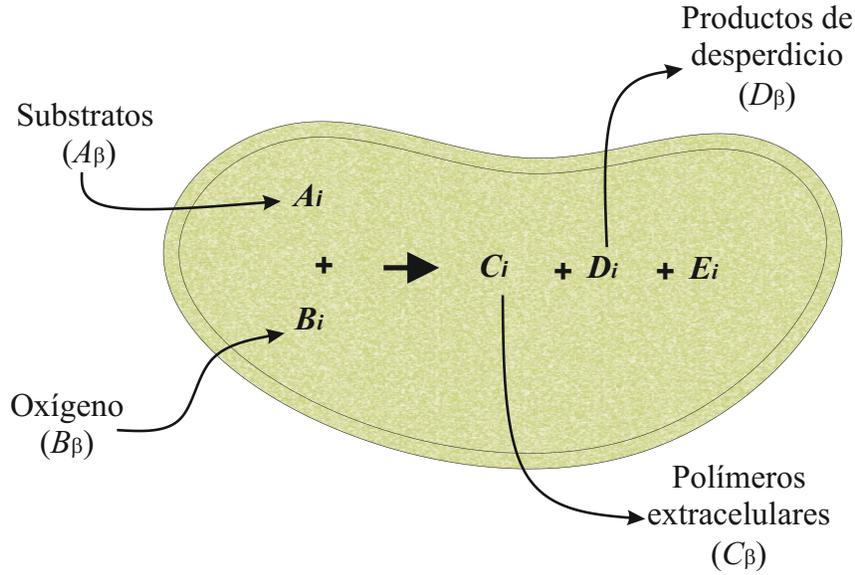


Figura 5.2. Modelo hipotético del metabolismo celular.

transporte de sustancias a través de las membranas celulares de algunos sistemas biológicos (Lakshminarayanaiah, 1984).

10. Únicamente se considera el contacto entre los diferentes tipos de células y la región extracelular, no existiendo el contacto entre las células. Esta suposición ha sido adoptada en trabajos previos por Wood y Whitaker (1998, 1999); Kapellos *y col.* (2012)

5.2. Ecuaciones que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento a la escala microscópica

5.2.1. Ecuaciones de continuidad de especies químicas

Con base en el conjunto de suposiciones y consideraciones listadas en la sección precedente y a las ecuaciones de medio efectivo que fueron obtenidas en el capítulo anterior, se presenta el modelo matemático que describe el transporte de una especie química clave, A , a la escala microscópica,

$$\frac{\partial c_{A\beta}}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{Aef,\beta} \nabla c_{A\beta}), \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta. \quad (5.3a)$$

$$\frac{\partial c_{Ai}}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathcal{D}_{Am,i} \nabla c_{Ai}) - R_{Ai}, \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q. \quad (5.3b)$$

Las ecs. (5.3a) y (5.3b) son equivalentes a las ecs. (4.87) y (4.169), respectivamente. Las regiones geométricas donde son válidas las ecuaciones (5.3a) y (5.3b), \mathcal{V}_i ($i = P, Q, \beta$), deben estar lo suficientemente lejos de las fronteras entre las células y la región extracelular. Los subíndices P y Q indican a las diferentes células vivas mientras que, el subíndice N hace referencia a las células muertas. El subíndice A representa a la especie química clave; en este sentido, la concentración molar de la especie química A en la región- i es representada por c_{Ai} ($i = P, Q, N, \beta$). Las concentraciones definidas en las ecuaciones anteriores son, en realidad, las concentraciones promedio intrínsecas, definidas por las ecs. (4.32b) y (4.167), para las regiones extracelulares y celulares, respectivamente. Con el objetivo de simplificar la notación que será utilizada en este segundo proceso de escalamiento, se han eliminado los símbolos $\langle \ \rangle$ de las cantidades promedio de las ecuaciones de medio efectivo obtenidas en el capítulo anterior. Además, como resultado del primer escalamiento, ahora se conciben cuatro medios continuos homogéneos, regiones P , Q , N y β , en los que ya no se distinguen las diferentes fases observadas a un nivel de escala subcelular; de esta forma, se definen las siguientes cantidades microscópicas:

$$c_{Ai} \leftrightarrow \langle c_{A\kappa} \rangle^\kappa, \quad i = P, Q, N. \quad (5.4a)$$

$$c_{A\beta} \leftrightarrow \langle c_{A\gamma} \rangle^\gamma, \quad (5.4b)$$

$$R_{Ai} \leftrightarrow \langle R_{A\kappa} \rangle^\kappa, \quad i = P, Q, N. \quad (5.4c)$$

El coeficiente $\mathcal{D}_{Am,i}$ es la difusividad de A en la mezcla que conforman a las células y es definida por la Ec. (4.49). El coeficiente de difusividad efectiva de la región extracelular, $D_{Aef,\beta}$, es definido por la Ec. (4.88), el cual captura las características esenciales de la escala subcelular. Como ya fue señalado en la Sección 4.2.1, el término de reacción, R_{Ai} , es usualmente expresado por una ecuación no lineal del tipo Michaelis-Menten (Wood y Whitaker, 1998, 1999),

$$R_{Ai} = \frac{\mu_{Ai} c_{Ai}}{c_{Ai} + K_{Ai}} \quad i = P, Q, \quad (5.5)$$

donde μ_{Ai} y K_{Ai} son los parámetros de consumo y de saturación de la especie química A , respectivamente. Estas reacciones químicas sólo están definidas para las células vivas (regiones P y Q) mientras que, para células muertas, este término es cero, esto es,

$$R_{AN} = 0. \quad (5.6)$$

Las condiciones de frontera e iniciales que acoplan a las ecuaciones diferenciales anteriores son propuestas de manera intuitiva y han sido utilizadas en trabajos previos por Lasseux *y col.* (2004); Ochoa *y col.* (1986), las cuales se escriben a continuación:

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot D_{Aef,\beta} \nabla c_{A\beta} = -\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathcal{D}_{Ai} \nabla c_{Ai} \quad \text{en } \partial\Omega_{\beta i} \quad \text{para } i = P, Q, \quad (5.7a)$$

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathcal{D}_{Ai} \nabla c_{Ai} = k_{Ai} (c_{A\beta} - K_{eq\beta i} c_{Ai}) \quad \text{en } \partial\Omega_{\beta i} \quad \text{para } i = P, Q, \quad (5.7b)$$

$$-\mathbf{n}_{\beta N} \cdot D_{Aef,\beta} \nabla c_{A\beta} = 0 \quad \text{en } \partial\Omega_{\beta N}, \quad (5.7c)$$

$$c_{Ai} = \mathcal{F}_i(\mathbf{r}_i, t) \quad \text{at } \partial\Omega_{ie} \quad \text{para } i = P, Q, \beta, \quad (5.7d)$$

$$c_{Ai} = \mathcal{I}_i(\mathbf{r}_i) \quad \text{en } \Omega_i \quad \text{cuando } t = 0 \quad \text{para } i = P, Q, \beta. \quad (5.7e)$$

En las ecs. (5.7a)-(5.7b), $\partial\Omega_{\beta i}$ representa a las fronteras entre la región- β y la región- i ($i = P, Q$) en el interior de todo el agregado celular ilustrado en la figura 5.1. Los fluxes de masa en las fronteras $\partial\Omega_{\beta i}$ ($i = P, Q$) se describen a través de un modelo lineal que contienen dos parámetros: la permeabilidad de la membrana celular de cada célula viva (k_{Ai}) y la constante de equilibrio termodinámico ($K_{eq\beta i}$), esta última relaciona a las concentraciones de A entre la región celular- i y la región extracelular. La permeabilidad de la membrana es una función de la especie química transportada, del tipo de célula, así como de la concentración de canales o proteínas acarreadoras que están activas en las células vivas. Los canales y proteínas acarreadoras están involucrados en los transportes de membrana pasivo y activo de sustancias no polares y polares, respectivamente (Alberts *y col.*, 2008). Las funciones de las proteínas de membrana son reguladas por la expresión génica de las células vivas; sin embargo, cuando una célula muere, la actividad enzimática en la membrana cesa. Este hecho podría ser consistente con la hipótesis expresada por la Ec. (5.7c) en la interregión entre las células muertas y la matriz extracelular. Los vectores unitarios, $\mathbf{n}_{\beta i}$, están dirigidos de la región- β hacia la región- i ($i = P, Q, N$). Las superficies que representan a las entradas y salidas del aglomerado están indicados por $\partial\Omega_{ie}$, donde una condición de frontera tipo-Dirichlet es propuesta en términos de las funciones $\mathcal{F}_i(\mathbf{r}_i, t)$. Finalmente, las condiciones iniciales en cada punto dentro del aglomerado están dadas por las funciones $\mathcal{I}_i(\mathbf{r}_i)$.

Es importante señalar que las longitudes de escala impuestas en la derivación de las ecuaciones en la región- β [Ec. (5.3a)] y en las regiones celulares [Ec. (5.3b)] no se satisfacen en las interregiones βi ($i = P, Q, N$), ya que ahí las variaciones espaciales de las propiedades efectivas son abruptas. Varios autores han mostrado, bajo el contexto del promedio volumétrico, que esta dificultad puede ser resuelta por la introducción de una condición de salto para el flux de masa de la concentración (Morales-Zárate *y col.*, 2008; Ochoa y Soria, 1995; Valdés-Parada *y col.*, 2006; Wood *y col.*, 2000). Esta condición de salto se aplicaría en la superficie divisoria que reemplaza a la interregión βi . Si bien, en este trabajo no se formulan tales condiciones de salto, Morales-Zárate *y col.* (2008) desarrollaron una forma equivalente a las ecs. 5.7a-(5.7c) en un problema similar al estudiado aquí. Con base en el trabajo de Morales-Zárate *y col.* (2008), los parámetros asociados a las ecs. 5.7a-(5.7c), k_{Ai} y $K_{eq\beta i}$, pueden ser interpretados como coeficientes de medio efectivo, que podrían ser calculados a través de un problema de valor en la frontera. Sin embargo, en este trabajo se suponen conocidos.

5.2.2. Ecuaciones de continuidad y de cantidad de movimiento de la mezcla multicomponente

Las ecuaciones de continuidad y de cantidad de movimiento que describen la mecánica de los componentes del sistema multicelular a una escala de observación microscópica son las siguientes:

$$\nabla \cdot \mathbf{v}_i = 0, \quad \text{en } \mathcal{V}_i \quad i = P, Q, N, \beta, \quad (5.8a)$$

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \mathbf{T}_{ef,i} + \rho_i \mathbf{g}, \quad \text{en } \mathcal{V}_i \quad i = P, Q, N, \beta. \quad (5.8b)$$

La ecuación de continuidad anterior, Ec. (5.8a), es equivalente a la Ec. (4.154) para la región extracelular y a la Ec. (4.170) para las regiones celulares. La Ec. (5.8b) corresponde a las ecs. (4.162) y (4.172) para la región- β y para las regiones P, Q , y N , respectivamente. El tensor superficial de medio efectivo asociado a la Ec. (5.8b), se define mediante la Ec. (4.160) para la región extracelular y es el siguiente:

$$\mathbf{T}_{ef,\beta} = -\mathbf{P}_{\gamma\sigma} p_\beta + \varphi_\sigma \lambda_\sigma^* \mathbf{D}_\sigma \nabla \cdot \mathbf{v}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \mathbf{v}_\beta + (\nabla \mathbf{v}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{v}_\beta + (\nabla \mathbf{v}_\beta)^T), \quad (5.9a)$$

mientras que, para las regiones celulares, se utiliza la definición dada por la Ec. (4.173), la cual es:

$$\mathbf{T}_{ef,i} = \mu_i (\nabla \mathbf{u}_i + (\nabla \mathbf{u}_i)^T) + \lambda_i \mathbf{I} \nabla \cdot \mathbf{u}_i, \quad i = P, Q, N, \quad (5.9b)$$

donde los coeficientes que definen al tensor efectivo de los esfuerzos en la región extracelular pueden ser calculados a partir de las definiciones dadas por las ecs. (4.111b), (4.111c) y (4.111e) y de la solución de los problemas de cerradura presentados en la Sección 4.3.5, los cuales están representados por las ecs. (4.163a)-(4.165c).

Las cantidades microscópicas involucradas en las ecuaciones anteriores, son las mismas que aquellas asociadas a las ecuaciones promediadas, las cuales fueron obtenidas en el primer proceso de escalamiento presentado en el capítulo anterior, esto es,

$$\mathbf{v}_i = \langle \mathbf{v}_\kappa \rangle^\kappa, \quad i = P, Q, N, \quad (5.10a)$$

$$\mathbf{u}_i = \langle \mathbf{u}_\kappa \rangle^\kappa, \quad i = P, Q, N, \quad (5.10b)$$

$$\mathbf{v}_\beta = \langle \mathbf{v} \rangle, \quad (5.10c)$$

$$p_\beta = \langle p_\gamma \rangle^\gamma. \quad (5.10d)$$

Sustituyendo las definiciones de los tensores superficiales de medio efectivo en la Ec. (5.8b), se obtienen las siguientes ecuaciones para cada región:

Región extracelular

$$\mathbf{0} = -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} p_\beta) + \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \mathbf{v}_\beta + (\nabla \mathbf{v}_\beta)^T)] + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{v}_\beta + (\nabla \mathbf{v}_\beta)^T)] + \rho_\beta \mathbf{g}. \quad (5.11a)$$

Células

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot [\mu_i (\nabla \mathbf{u}_i + (\nabla \mathbf{u}_i)^T)] + \nabla \cdot [\lambda_i \mathbf{I} \nabla \cdot \mathbf{u}_i] + \rho_i \mathbf{g}, \quad i = P, Q, N. \quad (5.11b)$$

En un sentido estricto, las condiciones de frontera que acompañan a la dos ecuaciones anteriores tendrían que ser representadas mediante condiciones de salto que describen el transporte de cantidad de movimiento entre dos regiones distintas. En esta dirección, ya se han desarrollado las condiciones de salto entre un medio poroso y un fluido homogéneo (Ochoa y Whitaker, 1995a,b; Ochoa y Whitaker; Valdés-Parada *y col.*, 2013), las cuales podrían ser la base para desarrollar las condiciones de frontera de sistemas multicelulares como el estudiado aquí. Sin embargo, la deducción de las condiciones de frontera entre las diferentes regiones que conforman a un agregado celular sobrepasa los objetivos de este trabajo, por lo que serán postuladas heurísticamente y son las siguientes:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_\beta (\mathbf{v}_\beta - \mathbf{w}_i) = \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_i (\mathbf{v}_i - \mathbf{w}_i), \quad \text{en } \Omega_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \quad (5.12)$$

La expresión anterior indica que existe un intercambio de masa en las fronteras de los diferentes tipos de células y la región extracelular. Además, el flux de masa en estas fronteras depende de las propiedades de cada tipo de célula y se define de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_i (\mathbf{v}_i - \mathbf{w}_i) &= M_A k_{Ai} (c_{A\beta} - K_{eqj\beta i} c_{Ai}) + M_B k_{Bi} (c_{B\beta} - K_{eqj\beta i} c_{Bi}) \\ &\quad + M_C k_{Ci} (c_{C\beta} - K_{eqj\beta i} c_{Ci}) + M_D k_{Ni} (c_{D\beta} - K_{eqj\beta i} c_{Di}), \\ &\text{en } \Omega_{\beta i}, \quad i = P, Q, \end{aligned} \quad (5.13a)$$

$$\mathbf{n}_{\beta N} \cdot \rho_N (\mathbf{v}_N - \mathbf{w}_N) = 0, \quad \text{en } \Omega_{\beta N}, \quad (5.13b)$$

De acuerdo a las ecuaciones anteriores, el flux de masa total entre las células vivas y la región extracelular es igual a la suma de los fluxes de masa de las especies químicas individuales, expresada por la Ec. (5.7b), donde el factor de conversión es el peso molecular de la especie i , M_i ($i = A, B, C, D, E$). Por otro lado, la ecuación (5.13b) indica que no existe intercambio de materia a través de las fronteras entre las células muertas y la región extracelular. Otra condición

de frontera es impuesta y se basa en la continuidad de los esfuerzos superficiales entre las células y la región extracelular y es la siguiente:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{T}_{ef,\beta} = \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{T}_{ef,i}, \quad \text{en } \Omega_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \quad (5.13c)$$

Además, se deben especificar las condiciones a las entradas y salidas del sistema, es decir, el agregado celular, las cuales son:

$$\mathbf{v}_i = f(t, \mathbf{r}_i) \quad \text{en } \Omega_{ie}, \quad i = \beta, P, Q, N, \quad (5.13d)$$

$$\mathbf{u}_i = f(t, \mathbf{r}_i) \quad \text{en } \Omega_{ie} \quad i = P, Q, N, \quad (5.13e)$$

5.3. Definición de la región y operadores de promediado

El proceso de escalamiento de las ecuaciones comienza asociando a cada punto del dominio del agregado celular una región de promediado, cuyo tamaño es invariable con el tiempo y el espacio, tal como se ilustra en la fig. 5.3. La longitud característica de dicha región, r_0^μ , debe ser mucho más pequeña que la longitud característica del tamaño del aglomerado celular y a la vez debe ser lo suficientemente grande para capturar las características esenciales de la escala microscópica. En esta región de promediado, se definen los siguientes operadores de promediado superficial e intrínseco:

Promedio superficial

$$\langle \psi_i \rangle |_{\mathbf{x}_\mu} = \frac{1}{V_\mu} \int_{V_i(\mathbf{x}_\mu)} \psi_i |_{\mathbf{r}_i^\mu} dV, \quad \psi = c_A, \rho, \mathbf{v}, \mathbf{u}, p, \quad i = P, Q, N, \beta. \quad (5.14a)$$

Promedio intrínseco

$$\langle \psi_i \rangle^i |_{\mathbf{x}_\mu} = \frac{1}{V_i(\mathbf{x}_\mu)} \int_{V_i(\mathbf{x}_\mu)} \psi_i |_{\mathbf{r}_i^\mu} dV, \quad \psi = c_A, \rho, \mathbf{v}, \mathbf{u}, p, \quad i = P, Q, N, \beta. \quad (5.14b)$$

El promedio superficial de la cantidad genérica, ψ , es definido en relación al volumen total de la región de promediado V_μ mientras que, el promedio intrínseco es definido en términos del volumen de la región- i , V_i . El volumen total de la región de promediado es la suma total de los volúmenes de las cuatro regiones que la conforman, de manera que

$$V_\mu = V_P(\mathbf{x}_\mu) + V_Q(\mathbf{x}_\mu) + V_N(\mathbf{x}_\mu) + V_\beta(\mathbf{x}_\mu).$$

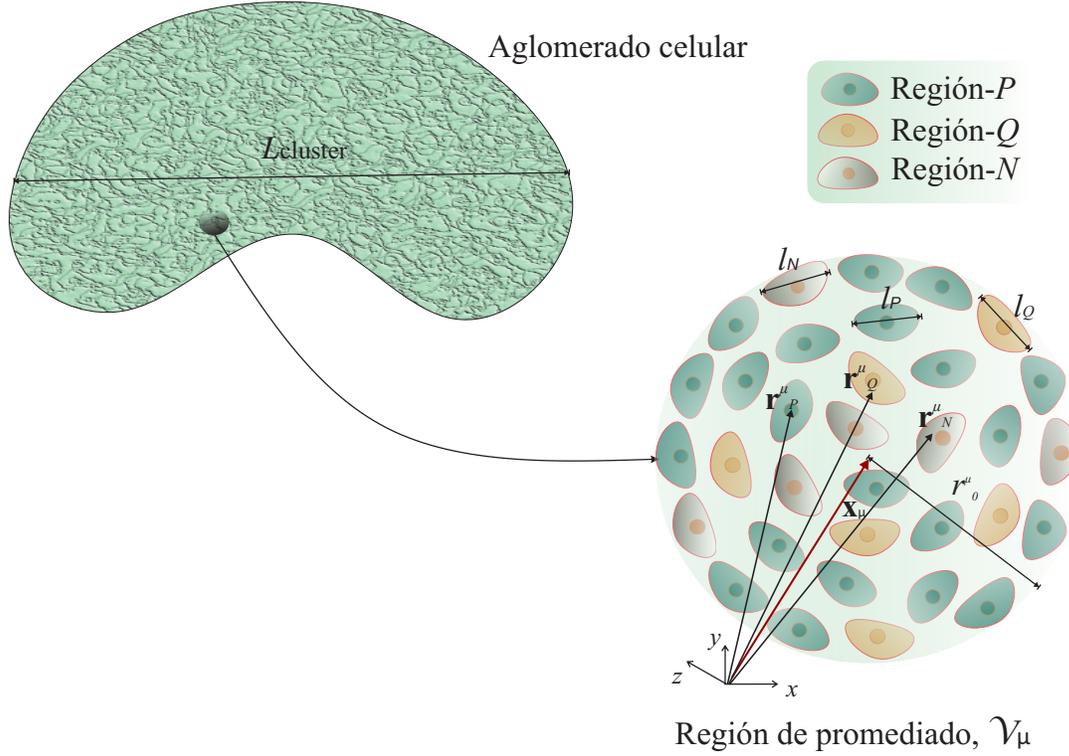


Figura 5.3. Detalles de la región de promediado en el interior de un aglomerado celular.

En la figura 5.3 se muestran los detalles de la región de promediado donde los vectores \mathbf{r}_i^μ ($i = P, Q, N, \beta$) localizan puntos en las regiones- i . El vector \mathbf{x}_μ localiza al centroide de la región de promediado, el cual podría tender en cualquiera de las cuatro regiones. Los vectores de posición \mathbf{y}_i^μ ($i = P, Q, N, \beta$), localizan puntos en las regiones- i relativos al centroide. Las cantidades promedio, superficial e intrínseco, están evaluadas en \mathbf{x}_μ y están relacionadas a través de la fracción volumétrica de la región- i , ε_i , por medio de la siguiente relación:

$$\langle \psi_i \rangle^i |_{\mathbf{x}_\mu} = \varepsilon_i(\mathbf{x}_\mu) \langle \psi_i \rangle |_{\mathbf{x}_\mu}, \quad i = P, Q, N, \beta. \quad (5.15)$$

La fracción volumétrica es definida como la fracción volumen ocupada por la fase- i dentro de la región de promediado y matemáticamente es expresada como:

$$\varepsilon_i(\mathbf{x}_\mu) = \frac{V_i(\mathbf{x}_\mu)}{V_\mu}, \quad i = P, Q, N, \beta. \quad (5.16)$$

Nótese que aún cuando el volumen de la región de promediado es constante, la fracción volumétrica de la región- i es función de la ubicación de la región de promediado. No obstante, si el principio

de saturación se satisface en cada punto del sistema, la suma de las fracciones volumétricas deben satisfacer la siguiente relación:

$$\varepsilon_P(\mathbf{x}_\mu) + \varepsilon_Q(\mathbf{x}_\mu) + \varepsilon_N(\mathbf{x}_\mu) + \varepsilon_\beta(\mathbf{x}_\mu) = 1. \quad (5.17)$$

5.4. Escalamiento de las ecuaciones de continuidad de especies químicas

El escalamiento de las ecuaciones de transporte de masa desde la escala microscópica a la escala-Darcy ya ha sido desarrollado y reportado en la literatura para un sistema que consiste de un solo tipo de célula (Kapellos *y col.*, 2007a; Ochoa *y col.*, 1986, 1994; Wood y Whitaker, 1998, 1999; Wood *y col.*, 2001). En este trabajo, se hace una extensión a los trabajos previos al considerar que el sistema está conformado por diferentes tipos de células, incluyendo células muertas.

En el capítulo anterior, se detalló el proceso de promediado de las ecuaciones de continuidad de especies químicas a la escala subcelular, las cuales tienen la misma estructura matemática que las ecs. (5.3a) y (5.3b). Por lo tanto, aquí sólo se mostrarán aquellos resultados que sean nuevos o diferentes a los ya presentados con anterioridad. Una vez definida la región de promediado descrita en la sección anterior, se aplican los operadores de promedio superficial, dado por la Ec. (5.14a), a las ecs. (5.3a) y (5.3b) para obtener lo siguiente:

Células

$$\left\langle \frac{\partial c_{Ai}}{\partial t} \right\rangle = \langle \nabla \cdot \mathcal{D}_{Am,i} \nabla c_{Ai} \rangle - \langle R_{Ai} \rangle, \quad i = P, Q. \quad (5.18a)$$

Región extracelular

$$\left\langle \frac{\partial c_{A\beta}}{\partial t} \right\rangle = \langle \nabla \cdot D_{Aef,\beta} \nabla c_{A\beta} \rangle. \quad (5.18b)$$

A continuación, se aplican los teoremas general de transporte y de promediado espacial a las ecuaciones anteriores, para obtener,

Células

$$\frac{\partial \langle c_{Ai} \rangle |_{\mathbf{x}_\mu}}{\partial t} = \nabla \cdot \left[\mathcal{D}_{Am,i} \left(\nabla \langle c_{Ai} \rangle |_{\mathbf{x}_\mu} + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}(t)} \mathbf{n}_{i\beta} c_{Ai} |_{\mathbf{r}_i^\mu} dA \right) \right] + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}(t)} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Am,i} \nabla c_{Ai} |_{\mathbf{r}_i^\mu} dA$$

$$-\frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i(t)}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{w}_{i\beta} c_{Ai} |_{\mathbf{r}_i^\mu} dA - \langle R_{Ai} \rangle, \quad i = P, Q, \quad (5.19a)$$

Región extracelular

$$\begin{aligned} \frac{\partial \langle c_{A\beta} \rangle |_{\mathbf{x}_\mu}}{\partial t} = & \nabla \cdot \left[D_{Aef,\beta} \left(\nabla \langle c_{A\beta} \rangle |_{\mathbf{x}_\mu} + \frac{1}{V_\mu} \sum_{i=P,Q,N} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} c_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta^\mu} dA \right) \right] \\ & + \frac{1}{V_\mu} \sum_{i=P,Q} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot D_{Aef,\beta} \nabla c_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta^\mu} dA - \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i(t)}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{w}_{i\beta} c_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta^\mu} dA. \end{aligned} \quad (5.19b)$$

donde $\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{w}_{i\beta}$ es la velocidad de desplazamiento de la línea divisoria entre la región- i y la región- β . Debido a que la velocidad de crecimiento celular es menor que la velocidad de transporte y reacción de la especie química A (Picioreanu *y col.*, 2000; Skowlund, 1990), se pueden establecer las siguientes restricciones:

$$\frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i(t)}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{w}_{i\beta} c_{Ai} |_{\mathbf{r}_i^\mu} dA \ll \nabla \cdot \left[\mathcal{D}_{Am,i} \left(\nabla \langle c_{Ai} \rangle |_{\mathbf{x}_\mu} + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i(t)}} \mathbf{n}_{i\beta} c_{Ai} |_{\mathbf{r}_i^\mu} dA \right) \right], \quad (5.20a)$$

$$\frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i(t)}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{w}_{i\beta} c_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta^\mu} dA \ll \nabla \cdot \left[D_{Aef,\beta} \left(\nabla \langle c_{A\beta} \rangle |_{\mathbf{x}_\mu} + \frac{1}{V_\mu} \sum_{i=P,Q,N} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} c_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta^\mu} dA \right) \right]. \quad (5.20b)$$

Como resultado de lo anterior y haciendo uso de la relación dada por la Ec. (5.15), las ecuaciones promediadas en términos de concentraciones intrínsecas son:

Células

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varepsilon_i(\mathbf{x}_\mu) \langle c_{Ai} \rangle^i |_{\mathbf{x}_\mu}}{\partial t} = & \nabla \cdot \left[\mathcal{D}_{Am,i} \left(\nabla \varepsilon_i(\mathbf{x}_\mu) \langle c_{Ai} \rangle^i |_{\mathbf{x}_\mu} + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i(t)}} \mathbf{n}_{i\beta} c_{Ai} |_{\mathbf{r}_i^\mu} dA \right) \right] \\ & + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i(t)}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Am,i} \nabla c_{Ai} |_{\mathbf{r}_i^\mu} dA - \langle R_{Ai} \rangle, \quad i = P, Q, \end{aligned} \quad (5.21a)$$

Región extracelular

$$\frac{\partial \varepsilon_\beta(\mathbf{x}_\mu) \langle c_{A\beta} \rangle^\beta |_{\mathbf{x}_\mu}}{\partial t} = \nabla \cdot \left[D_{Aef,\beta} \left(\nabla \varepsilon_\beta(\mathbf{x}_\mu) \langle c_{A\beta} \rangle^\beta |_{\mathbf{x}_\mu} + \frac{1}{V_\mu} \sum_{i=P,Q,N} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} c_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta^\mu} dA \right) \right]$$

$$+ \frac{1}{V_\mu} \sum_{i=P,Q} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot D_{Aef,\beta} \nabla c_{A\beta}|_{\mathbf{r}_\beta^\mu} dA - \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i(t)}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{w}_{i\beta} c_{A\beta}|_{\mathbf{r}_\beta^\mu} dA. \quad (5.21b)$$

Con el objetivo de eliminar a las concentraciones puntuales contenidas en los términos integrales de las ecuaciones promediadas anteriores, se hace uso de la descomposición espacial definida por Gray (1975)

$$c_{Ai}|_{\mathbf{r}_i^\mu} = \langle c_{Ai} \rangle^i|_{\mathbf{r}_i^\mu} + \tilde{c}_{Ai}|_{\mathbf{r}_i^\mu}, \quad i = P, Q, \beta, \quad (5.22)$$

donde $\tilde{c}_{Ai}|_{\mathbf{r}_i}$ es la *desviación microscópica de la concentración promedio* y está localizada por el vector \mathbf{r}_i^μ . De este modo, las integrales de las desviaciones microscópicas son interpretadas como *filtros de información* de la escala microscópica a la escala-Darcy. Es importante notar que la concentración promedio intrínseca en la Ec. (5.22) puede aproximarse a:

$$\langle c_{Ai} \rangle^i|_{\mathbf{r}_i^\mu} \approx \langle c_{Ai} \rangle^i|_{\mathbf{x}_\mu}. \quad (5.23)$$

Esta aproximación puede ser demostrada al expandir en series de Taylor alrededor del centroide a la concentración $\langle c_{Ai} \rangle^i|_{\mathbf{r}_i^\mu}$ y despreciando los términos de orden mayor a cero, ver Ec. (4.64) de la Sección 4.3.1. Lo anterior es posible siempre y cuando la siguiente restricción de escala sea satisfecha (Whitaker, 1999)

$$l_i \ll r_0^\mu \ll L_{\text{cluster}}, \quad i = P, Q, \beta, \quad (5.24)$$

donde, l_i representa a la longitudes características asociadas a los tamaños de las células y al espaciamiento entre ellas, y L_{cluster} representa al tamaño del aglomerado celular, ver Fig. 5.3. Como consecuencia de lo anterior, la descomposición espacial puede reescribirse como sigue

$$c_{Ai}|_{\mathbf{r}_i^\mu} = \langle c_{Ai} \rangle^i|_{\mathbf{x}_\mu} + \tilde{c}_{Ai}|_{\mathbf{r}_i^\mu}, \quad i = P, Q, \beta. \quad (5.25)$$

Aplicando la descomposición anterior a las ecs. (5.21a) y (5.21b) se llegan a los siguientes resultados:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varepsilon_i(\mathbf{x}_\mu) \langle c_{Ai} \rangle^i|_{\mathbf{x}_\mu}}{\partial t} = & \nabla \cdot \left[\varepsilon_i(\mathbf{x}_\mu) \mathcal{D}_{Ai} \left(\nabla \langle c_{Ai} \rangle^i|_{\mathbf{x}_\mu} + \frac{1}{V_i(\mathbf{x}_\mu)} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \tilde{c}_{Ai}|_{\mathbf{r}_i^\mu} dA \right) \right] + \\ & \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai}|_{\mathbf{r}_i^\mu} dA - \varepsilon_i(\mathbf{x}_\mu) \langle R_{Ai} \rangle^i|_{\mathbf{x}_\mu}, \quad i = P, Q, \end{aligned} \quad (5.26a)$$

$$\frac{\partial \varepsilon_\beta(\mathbf{x}_\mu) \langle c_{A\beta} \rangle^\beta|_{\mathbf{x}_\mu}}{\partial t} = \nabla \cdot \left[\varepsilon_\beta(\mathbf{x}_\mu) D_{Aef,\beta} \left(\nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta|_{\mathbf{x}_\mu} + \frac{1}{V_\beta(\mathbf{x}_\mu)} \sum_{i=P,Q,N} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \tilde{c}_{A\beta}|_{\mathbf{r}_\beta^\mu} dA \right) \right] +$$

$$\frac{1}{V^\mu} \sum_{i=P,Q} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot D_{A\beta} \nabla \tilde{c}_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta^\mu} dA. \quad (5.26b)$$

Estas ecuaciones promedio no cerradas corresponden a las versiones extendidas de los modelos de no equilibrio que han sido presentadas en trabajos previos por Ochoa *y col.* (1986, 1994); Wood y Whitaker (1998, 1999); Wood *y col.* (2001). Un modelo de transporte de masa de no equilibrio es aquel en el que la condición de equilibrio termodinámico no ha sido impuesta y generalmente, existe una ecuación de transporte para cada una de las regiones que coexisten en el sistema. Los términos adicionales que aparecen en las ecs. (5.26a) y (5.26b), están relacionados por la integrales de las superficies $i\beta$ que describen la interacción entre cada tipo de célula con la región extracelular. Con el fin de simplificar la notación utilizada hasta el momento, los vectores posición que definen a la cantidades que aparecen en las ecs. (5.26a) y (5.26b) serán omitidos de aquí en adelante.

Para determinar el campo de las desviaciones de las concentraciones promedio involucradas en las ecs. (5.26a) y (5.26b), se plantea un problema de cerradura. La deducción completa del problema de cerradura puede consultarse en el Apéndice B, mientras que la forma cerrada de las ecs. (5.26a) y (5.26b) se presenta a continuación:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varepsilon_P \langle c_{AP} \rangle^P}{\partial t} = & \nabla \cdot (\mathbf{D}_{PP} \cdot \nabla \langle c_{AP} \rangle^P) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_{PQ} \cdot \nabla \langle c_{AQ} \rangle^Q) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_{P\beta} \cdot \nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta) \\ & + a_{vP\beta} h_{PP} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P) + a_{vP\beta} h_{PQ} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q) \\ & - \varepsilon_P \langle R_{AP} \rangle^P \quad \text{en } \Omega, \end{aligned} \quad (5.27a)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varepsilon_Q \langle c_{AQ} \rangle^Q}{\partial t} = & \nabla \cdot (\mathbf{D}_{QQ} \cdot \nabla \langle c_{AQ} \rangle^Q) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_{QP} \cdot \nabla \langle c_{AP} \rangle^P) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_{Q\beta} \cdot \nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta) \\ & + a_{vQ\beta} h_{QP} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P) + a_{vQ\beta} h_{QQ} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q) \\ & - \varepsilon_Q \langle R_{AQ} \rangle^Q \quad \text{en } \Omega, \end{aligned} \quad (5.27b)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varepsilon_\beta \langle c_{A\beta} \rangle^\beta}{\partial t} = & \nabla \cdot (\mathbf{D}_{\beta\beta} \cdot \nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_{\beta P} \cdot \nabla \langle c_{AP} \rangle^P) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_{\beta Q} \cdot \nabla \langle c_{AQ} \rangle^Q) \\ & - a_{v\beta P} h_{PP} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P) - a_{v\beta Q} h_{QP} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P) \\ & - a_{v\beta P} h_{PQ} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q) - a_{v\beta Q} h_{QQ} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q), \\ & \text{en } \Omega. \end{aligned} \quad (5.27c)$$

Los coeficientes de difusividad efectiva (\mathbf{D}_{Pi} , \mathbf{D}_{Qi} y $\mathbf{D}_{\beta i}$, $i = P, Q, \beta$) están definidos en términos de las variables de cerradura, las cuales son calculadas mediante la solución de los problemas de valor a la frontera representados por las ecs. (B.18a)-(B.18e) y son los siguientes:

$$\mathbf{D}_{ij} = \varepsilon_i \mathcal{D}_{Ai} \left(\delta_{ij} \mathbf{I} + \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{b}_{ij} dA \right), \quad j = P, Q, \beta, \quad i = P, Q, \quad (5.28a)$$

$$\mathbf{D}_{ij} = \varepsilon_i D_{Aef,i} \left[\delta_{ij} \mathbf{l} + \frac{1}{V_i} \left(\int_{\mathcal{A}_{iP}} \mathbf{n}_{iP} \mathbf{b}_{ij} dA + \int_{\mathcal{A}_{iQ}} \mathbf{n}_{iQ} \mathbf{b}_{ij} dA + \int_{\mathcal{A}_{iD}} \mathbf{n}_{iD} \mathbf{b}_{ij} dA \right) \right], \quad j = P, Q, \beta, \quad i = \beta. \quad (5.28b)$$

De manera similar, los coeficientes asociados al intercambio de masa entre las diferentes regiones que tienen una frontera en común (h_{Pi} y h_{Qi} , $i = P, Q$) pueden ser calculados a través de resolver los problemas de valor a la frontera definidos por las ecs. (B.19a)-(B.19e) y son:

$$h_{ij} = \frac{1}{A_{i\beta}} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Ai} \nabla S_{ij} dA, \quad j = P, Q, \quad i = P, Q, \quad (5.29a)$$

$$h_{\beta ji} = \frac{1}{A_{\beta i}} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot D_{Aef,\beta} \nabla S_{\beta j} dA, \quad j = P, Q, \quad i = P, Q. \quad (5.29b)$$

Los parámetros $a_{v\beta i}$ se definen como la razón entre las áreas de las fronteras ($A_{\beta i}$, $i = P, Q$) y el volumen de la región de promediado. El dominio de validez de las ecs. (5.27a)-(5.27c), Ω , puede ser concebido como un nuevo medio continuo que incluye a todas las regiones que existen dentro de un aglomerados celular y que está lo suficientemente lejos de las fronteras del mismo.

Las velocidades de reacción promedio intrínsecas que se encuentran en el lado derecho de las ecs. (5.27a)-(5.27c) deben expresarse en términos de concentraciones promedio intrínsecas. Sin embargo, lo anterior no es una tarea trivial, ya que de acuerdo a la Ec. (5.5), la cinética de reacción está dada por una ecuación no lineal en la concentración como se muestra a continuación:

$$\langle R_{Ai} \rangle^i = \left\langle \frac{\mu_{Ai} c_{Ai}}{c_{Ai} + K_{Ai}} \right\rangle^i, \quad i = P, Q, \quad (5.30)$$

Como primer paso, se aplica la descomposición espacial representada por la Ec. (5.22) a la expresión anterior y se obtiene la siguiente forma:

$$\langle R_{Ai} \rangle^i = \left\langle \frac{\mu_{Ai} c_{Ai}}{c_{Ai} + K_{Ai}} \right\rangle^i = \frac{\mu_{Ai} \langle c_{Ai} \rangle^i}{\langle c_{Ai} \rangle^i + K_{Ai}} \left\langle \frac{1 + \tilde{c}_{Ai} (\langle c_{Ai} \rangle^i)^{-1}}{1 + \tilde{c}_{Ai} (\langle c_{Ai} \rangle^i + K_{Ai})^{-1}} \right\rangle^i, \quad i = P, Q. \quad (5.31)$$

El denominador del término que está dentro del promedio intrínseco puede ser expandido en series de Taylor alrededor de $\tilde{c}_{Ai} = 0$, obteniendo así lo siguiente:

$$\langle R_{Ai} \rangle^i = \frac{\mu_{Ai} \langle c_{Ai} \rangle^i}{\langle c_{Ai} \rangle^i + K_{Ai}} \left\langle \left(1 + \frac{\tilde{c}_{Ai}}{\langle c_{Ai} \rangle^i} \right) \left(1 - \frac{\tilde{c}_{Ai}}{\langle c_{Ai} \rangle^i + K_{Ai}} + \frac{\tilde{c}_{Ai}^2}{(\langle c_{Ai} \rangle^i + K_{Ai})^2} - \dots \right) \right\rangle^i, \quad i = P, Q. \quad (5.32)$$

En el Apéndice A de Wood y Whitaker (2000), se puede encontrar el análisis completo que conduce a concluir que el promedio intrínseco de la velocidad de reacción puede expresarse en términos de la concentración promedio, es decir,

$$\langle R_{Ai} \rangle^i = \frac{\mu_{Ai} \langle c_{Ai} \rangle^i}{\langle c_{Ai} \rangle^i + K_{Ai}}, \quad i = P, Q, \quad (5.33)$$

siempre que las siguientes restricciones se satisfagan:

$$\langle \tilde{c}_{Ai} \rangle^i \ll \langle c_{Ai} \rangle^i, \quad (5.34a)$$

$$\langle \tilde{c}_{Ai}^2 \rangle^i \ll (\langle c_{Ai} \rangle^i)^2. \quad (5.34b)$$

En general, las desviaciones de la concentración promedio son pequeñas comparadas con las concentraciones intrínsecas, esto es,

$$\tilde{c}_{Ai} \ll \langle c_{Ai} \rangle^i, \quad (5.35)$$

por lo tanto, las restricciones impuestas por las expresiones (5.34a) y (5.34b) se satisfacen fácilmente.

Existen otros modelos de transporte de masa y reacción en sistemas celulares que han sido desarrollados bajo condiciones de no equilibrio que ya han sido reportados en la literatura (Davit *y col.*, 2010; Orgozozo *y col.*, 2010). Sin embargo, los modelos obtenidos en estos trabajos previos corresponden a un nivel de escala superior a la Darcy, es decir, a una escala macroscópica. Orgozozo *y col.* (2010) desarrollaron dos modelos de una sola ecuación que describen diferentes casos límite. El primero de éstos, denominado *modelo de velocidad de reacción limitada* (RRLC), se basa en la suposición de que el tiempo característico del transporte de masa desde una región fluida al interior de un aglomerado celular es mucho menor que el tiempo característico de la reacción química. El segundo modelo, denominado *de transporte de masa limitado* (MTLC), se basa en la suposición de que la velocidad de intercambio de masa entre los aglomerados celulares y el fluido que los rodea es mucho menor que la velocidad de reacción en el interior de los mismos. Lo anterior implica que la concentración de la especie química clave en el interior de los aglomerados es cero y la ecuación de transporte puede ser eliminada. La validez de ambos modelos está restringida a condiciones hidrodinámicas y bioquímicas específicas, por ejemplo, altos números de Péclet (Pe) y de Damköhler (Da) para el modelo RRLC y bajos números de Péclet y altos números de Damköhler para el MTLC. Por otro lado, Davit *y col.* (2010) desarrollaron un modelo de una sola ecuación cuyo uso está restringido a tiempos largos y para valores moderados de Da y Pe .

El modelo matemático del transporte de masa de especies químicas derivado en este trabajo, bajo condiciones de no equilibrio, es el primero que se reporta en la literatura para un sistema multicelular que consiste de diferentes tipos de células (De los Santos-Sánchez *y col.*, 2016). No

obstante, a pesar de que el modelo desarrollado aquí tiene menos restricciones que los propuestos por Davit *y col.* (2010); Orgozozo *y col.* (2010), el número de coeficientes efectivos que tienen que ser calculados, así como el número de problemas de cerradura que tienen que ser resueltos aumentan su grado de complejidad para ser usado en la práctica. Es importante recordar que la mayoría de los modelos postulados que han sido usados para describir el transporte de masa y reacción de nutrientes en sistemas celulares consisten únicamente de una sola ecuación. Lo anterior sugiere desarrollar el modelo una sola ecuación el cual, bajo la teoría del promedio volumétrico, es posible si se plantea la condición de equilibrio local de masa. El desarrollo de dicho modelo proporcionará las restricciones que indicarán el rango de aplicación de un modelo cuya estructura matemática ha sido ampliamente utilizada en muchas situaciones prácticas.

5.4.1. Modelo de equilibrio local de masa

En la mayoría de las aplicaciones en las que es necesaria la descripción matemática del transporte de especies químicas en un sistema multifásico, es común encontrar el uso de modelos que consisten de una sola ecuación que es expresada en términos de una sola concentración. Esto sugiere que las concentraciones de cada fase están en equilibrio termodinámico y pueden ser representadas por una sola concentración promedio. Sobre la base de la definición de equilibrio termodinámico, la relación entre la concentraciones intrínsecas de las regiones que tienen una frontera en común a través de la cual existe un intercambio de masa de especies químicas son:

$$\langle c_{A\beta} \rangle^\beta = K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P, \quad (5.36a)$$

$$\langle c_{A\beta} \rangle^\beta = K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q. \quad (5.36b)$$

Sin embargo, dada la existencia de reacciones químicas y de fluxes de masa a través de la fronteras entre las regiones en el interior de un agregado celular, las concentraciones de cada región difícilmente alcanzarán el estado de equilibrio. Algunos trabajos previos han establecido las condiciones bajo las cuales los procesos de transporte de masa y reacción en sistemas multifásicos y en medios celulares se acercan a un estado de equilibrio y por lo tanto, pueden ser descritos por una sola ecuación (Golfier *y col.*, 2009; Kapellos *y col.*, 2007a; Lasseux *y col.*, 2004; Quintard *y Whitaker*, 1994b; Ochoa *y col.*, 1986; Whitaker, 1999). En resumen, se ha encontrado que el uso del modelo de equilibrio local de masa en un medio que consiste de dos fases es apropiado si (1) la fracción volumétrica de una de las fases tiende a uno, (2) las diferentes fases presentan propiedades fisicoquímicas casi iguales y (3) existe una separación de de longitudes características entre las fases involucradas que no es necesario satisfacer las dos condiciones previas. Golfier *y col.* (2009) estudiaron la validez del modelo de equilibrio a través de simulaciones numéricas directas (DNS) a la escala microscópica. Estos autores demostraron que el transporte de masa tiene que ocurrir,

principalmente, por mecanismos difusivos y que las velocidades de reacción no deben de ser tan rápidas en comparación con la difusión; esto significa que los números de Péclet y Damköhler tienen que ser mucho menores a 1.

De acuerdo con Golfier *y col.* (2009), un modelo de equilibrio podría ser una razonable aproximación para describir el transporte en el interior de un aglomerado de células. Por lo tanto, para desarrollar el modelo de equilibrio se inicia proponiendo una *concentración de equilibrio ponderada* de la forma siguiente:

$$\varepsilon\{c_A\} = \varepsilon_\beta\langle c_{A\beta}\rangle^\beta + \varepsilon_P K_{eq\beta P}\langle c_{AP}\rangle^P + \varepsilon_Q K_{eq\beta Q}\langle c_{AQ}\rangle^Q, \quad (5.37)$$

donde ε denota a la fracción volumétrica de las regiones donde el transporte de masa toma lugar, es decir, $1 - \varepsilon_N$. Aún cuando las condiciones de equilibrio no existan, es posible que $\langle c_{AP}\rangle^P$, $\langle c_{AQ}\rangle^Q$ y $\langle c_{A\beta}\rangle^\beta$ estén lo suficientemente cerca de manera que las ecs. (5.36a), (5.36b) and (5.37) puedan ser usadas como una aproximación. De esta forma, las ecuaciones de no equilibrio representadas por (5.27a)-(5.27c) pueden ser sumadas para obtener una sola ecuación. Además, se definen las siguientes descomposiciones, las cuales fueron por propuestas por Whitaker (1991)

$$K_{eq\beta P}\langle c_{AP}\rangle^P = \{c_A\} + \hat{c}_{AP}, \quad (5.38a)$$

$$K_{eq\beta Q}\langle c_{AQ}\rangle^Q = \{c_A\} + \hat{c}_{AQ}, \quad (5.38b)$$

$$\langle c_{A\beta}\rangle^\beta = \{c_A\} + \hat{c}_{A\beta}, \quad (5.38c)$$

donde \hat{c}_{Ai} , $i = P, Q, \beta$ son las desviaciones de la concentración ponderada de equilibrio con respecto a las concentraciones promedio en equilibrio termodinámico. A diferencia de la descomposición dada por la Ec. (5.22), estas relaciones no implican una separación de escalas, ya que las cantidades que aparecen en las ecs. (5.38a)-(5.38c) corresponden a concentraciones promedio que caracterizan a la escala-Darcy. Sustituyendo estas descomposición en la suma de las ecs. (5.27a)-(5.27c) conduce a obtener lo siguiente:

$$\begin{aligned} \left(\varepsilon_P K_{eq\beta P}^{-1} + \varepsilon_Q K_{eq\beta Q}^{-1} + \varepsilon_\beta \right) \frac{\partial \{c_A\}}{\partial t} = & \nabla \cdot \left(\mathbf{D}_{ef}^{eq} \cdot \nabla \{c_A\} \right) - \varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} - \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \\ & - \varepsilon_P K_{eq\beta P}^{-1} \frac{\partial \hat{c}_{AP}}{\partial t} - \varepsilon_Q K_{eq\beta Q}^{-1} \frac{\partial \hat{c}_{AQ}}{\partial t} - \varepsilon_\beta \frac{\partial \hat{c}_{A\beta}}{\partial t} \\ & + \nabla \cdot \left(K_{eq\beta P}^{-1} \mathbf{D}_P \cdot \nabla \hat{c}_{AP} + K_{eq\beta Q}^{-1} \mathbf{D}_Q \cdot \nabla \hat{c}_{AQ} + \mathbf{D}_\beta \cdot \nabla \hat{c}_{A\beta} \right) \\ & - \varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\hat{c}_{AP}}{\{c_A\} + \hat{c}_{AP} + \alpha_P} \left(\frac{\alpha_P}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \\ & - \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\hat{c}_{AQ}}{\{c_A\} + \hat{c}_{AQ} + \alpha_Q} \left(\frac{\alpha_Q}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right), \end{aligned} \quad (5.39)$$

donde, $\alpha_i = K_{Ai}K_{eq\beta i}$, $i = P, Q$. El coeficiente de difusión efectiva es definido como sigue:

$$\mathbf{D}_{ef}^{eq} = K_{eq\beta P}^{-1}\mathbf{D}_P + K_{eq\beta Q}^{-1}\mathbf{D}_Q + \mathbf{D}_\beta, \quad (5.40a)$$

donde

$$\mathbf{D}_i = \mathbf{D}_{Pi} + \mathbf{D}_{Qi} + \mathbf{D}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \beta. \quad (5.40b)$$

Cabe señalar que la Ec. 5.39 es una ecuación de no equilibrio a pesar de que consiste de una ecuación. El modelo de equilibrio local de masa es obtenido cuando todos los términos relacionados con las desviaciones de la concentración ponderada de equilibrio son despreciables. Otra alternativa, podría basarse en la estimación de dichas desviaciones a través de un esquema de cerradura; no obstante, el procedimiento requeriría del conocimiento de los parámetros asociados con el modelo de no equilibrio y las especificaciones de las condiciones de frontera a la escala-Darcy, obteniendo así un modelo de una ecuación que no estaría restringido a las condiciones de equilibrio local de masa. En este trabajo, se seguirá con el procedimiento tradicional, de manera que se encontrarán las restricciones de escala que validan el siguiente conjunto de suposiciones:

$$\left(\varepsilon_P K_{eq\beta P}^{-1} \frac{\partial \hat{c}_{AP}}{\partial t} + \varepsilon_Q K_{eq\beta Q}^{-1} \frac{\partial \hat{c}_{AQ}}{\partial t} + \varepsilon_\beta \frac{\partial \hat{c}_{A\beta}}{\partial t} \right) \ll \left(\varepsilon_P K_{eq\beta P}^{-1} + \varepsilon_Q K_{eq\beta Q}^{-1} + \varepsilon_\beta \right) \frac{\partial \{c_A\}}{\partial t}, \quad (5.41a)$$

$$\nabla \cdot \left(K_{eq\beta P}^{-1} \mathbf{D}_P \cdot \nabla \hat{c}_{AP} + K_{eq\beta Q}^{-1} \mathbf{D}_Q \cdot \nabla \hat{c}_{AQ} + \mathbf{D}_\beta \cdot \nabla \hat{c}_{A\beta} \right) \ll \nabla \cdot (\mathbf{D}_{ef}^{eq} \cdot \nabla \{c_A\}), \quad (5.41b)$$

$$\begin{aligned} & \varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\hat{c}_{AP}}{\{c_A\} + \hat{c}_{AP} + \alpha_P} \left(\frac{\alpha_P}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \\ & \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\hat{c}_{AQ}}{\{c_A\} + \hat{c}_{AQ} + \alpha_Q} \left(\frac{\alpha_Q}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \ll \varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q}. \end{aligned} \quad (5.41c)$$

Los detalles del desarrollo completo de la restricción de escala pueden ser consultados en el Apéndice C, la cual es presentada a continuación:

$$\frac{\ell_{PQ\beta}^2}{L_{\text{cluster}}^2} \ll 1. \quad (5.42a)$$

donde $\ell_{PQ\beta}$ es la longitud de mezclado que es definida como sigue:

$$\ell_{PQ\beta}^2 = \frac{\mathcal{D}_{PQ\beta}^*}{a_{v\beta P}(h_{PP}^* + h_{PQ}^*) + a_{v\beta Q}(h_{QP}^* + h_{QQ}^*)}, \quad (5.42b)$$

los parámetros involucrados en la expresión anterior están definidos por las ecs. (C.7e)-(C.7h) y (C.12). El valor de $\ell_{PQ\beta}$ está influenciado, en gran parte, por los coeficientes de intercambio

asociados al modelo de no equilibrio. Cuando los valores de estos coeficientes son los suficientemente pequeños, $\ell_{PQ\beta}$ será lo suficientemente grande, de manera que la restricción dada por (5.42a) no será satisfecha y el uso del modelo de equilibrio no sería adecuado. Lo anterior significaría que no habría una distribución uniforme de la especie química clave a través de las regiones, estando más concentrada en unas partes que en otras. Si este fuera el caso, habría gradientes de concentraciones pronunciados en el interior del aglomerado, conduciendo a condiciones muy alejadas del equilibrio termodinámico. Es posible determinar que el orden de magnitud de los coeficientes efectivos de intercambio de masa están definidos en términos de las permeabilidades de membrana, k_{Ai} $i = P, Q$, mediante la condición de frontera dada por la Ec. (5.7b). Si los valores de estas permeabilidades son muy grandes para satisfacer la restricción (5.42a), la condición de equilibrio es válida y el modelo de una sola ecuación es el siguiente:

$$\left(\varepsilon_P K_{eq\beta P}^{-1} + \varepsilon_Q K_{eq\beta Q}^{-1} + \varepsilon_\beta \right) \frac{\partial \{c_A\}}{\partial t} = \nabla \cdot \left(\mathbf{D}_{ef}^{eq} \cdot \nabla \{c_A\} \right) - \varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} - \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \quad (5.43)$$

La estructura matemática de esta ecuación es la misma que la obtenida en trabajos previos y que ha sido utilizada para describir el transporte de masa y reacción en el interior de un aglomerado celular (Kapellos *y col.*, 2007a; Ochoa *y col.*, 1986; Wood y Whitaker, 1998, 1999), así como la de aquellos modelos que describen escalas de observación más grandes, donde la convección no es el mecanismo de transporte dominante (Golfier *y col.*, 2009; Lasseux *y col.*, 2004). Aún cuando en este trabajo se obtiene la misma ecuación, el coeficiente de difusión efectiva es definido de una manera diferente, ya que en este estudio se ha incorporado la presencia de distintos tipos de células vivas, así como de células muertas. En la siguiente sección, se desarrollará el problema de cerradura que permitirá la predicción del coeficiente efectivo del modelo de equilibrio.

5.4.2. Problema de cerradura asociado al modelo de equilibrio

Con la obtención del modelo de equilibrio por el método del promedio volumétrico, se tiene la posibilidad de calcular el coeficiente de difusividad efectiva. Este coeficiente contiene parte de la información de la escala microscópica que es filtrada a la escala-Darcy. En la sección previa, el coeficiente de difusión fue expresado en términos de los coeficientes de no equilibrio, ver ecs. (5.40a)-(5.40b). Los coeficientes de no equilibrio pueden calcularse al resolver los problemas de cerradura desarrollados en el Apéndice B, los cuales están definidos en una celda unitaria simétrica y se presentan a continuación:

$$\nabla^2 \mathbf{b}_{ij} = \mathbf{0}, \quad \text{en la región } -i, \quad i = P, Q, \beta, \quad j = P, Q, \beta, \quad (5.44a)$$

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \nabla \mathbf{b}_{\beta j} + \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \omega_i (1 - \delta_{Ni}) \nabla \mathbf{b}_{ij} = (1 - \delta_{Di}) \mathbf{F}_i \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i} \quad i = P, Q, N, \quad j = P, Q, \beta, \quad (5.44b)$$

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \nabla \mathbf{b}_{ij} - \frac{k_{Ai}}{\mathcal{D}_{Ai}} (\mathbf{b}_{\beta j} - K_{eq, \beta i} \mathbf{b}_{ij}) = \mathbf{G}_i, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i} \quad i = P, Q, \quad j = P, Q, \beta, \quad (5.44c)$$

$$\mathbf{b}_{ij}(\mathbf{r}_i) = \mathbf{b}_{ij}(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad i = P, Q, \beta, \quad j = P, Q, \beta, \quad (5.44d)$$

donde la función delta de Kronecker, δ_{Ni} , es cero para toda $i \neq N$ y toma el valor de uno si $i = N$. Además de las condiciones de frontera y las condiciones de periodicidad, es necesario imponer restricciones en la concentración promedio intrínseca de las variables de cerradura para asegurar unicidad en las soluciones, esto es,

$$\langle \mathbf{b}_{ij} \rangle^i = \mathbf{0} \quad i = P, Q, \beta, \quad j = P, Q, \beta. \quad (5.44e)$$

Si la restricción de escala representada por (5.42a) se satisface, todos los términos asociados con las diferencias de las concentraciones intrínsecas pueden despreciarse con respecto a aquellos que contienen a la concentración de equilibrio ponderada. De esta forma, las soluciones del problema de cerradura dadas por la Ec. (B.17) se reducen a lo que sigue:

$$\tilde{c}_{Ai} = \mathbf{b}_i \cdot \nabla \{c_A\}, \quad i = P, Q, \beta, \quad (5.45)$$

donde se han definido las variables de cerradura de equilibrio como sigue:

$$\mathbf{b}_i = K_{eq, \beta P}^{-1} \mathbf{b}_{iP} + K_{eq, \beta Q}^{-1} \mathbf{b}_{iQ} + \mathbf{b}_{i\beta}, \quad i = P, Q, \beta, \quad (5.46)$$

Aplicando estas definiciones, el problema de valor a la frontera representado por las ecs. (5.44a)-(5.44e) se reduce a uno, el cual está escrito en términos de las variables de cerradura asociadas a las condiciones de equilibrio. Lo anterior es obtenido al sumar todas las j de cada ecuación del sistema representado por las ecs. (5.44a)-(5.44e) multiplicadas por $K_{eq, \beta j}^{-1}$, manteniendo i fija. De esta manera, el problema de cerradura asociado al modelo de equilibrio local de masa tiene la siguiente forma:

$$\nabla^2 \mathbf{b}_i = \mathbf{0}, \quad \text{en la región } -i, \quad i = P, Q, \beta, \quad (5.47a)$$

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \nabla \mathbf{b}_\beta + \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \omega_{Ai} (1 - \delta_{Di}) \nabla \mathbf{b}_i = \mathbf{n}_{\beta i} (1 - \kappa_{Ai}), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i} \quad i = P, Q, N, \quad (5.47b)$$

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \gamma_{Ai} K_{eq, \beta i} \nabla \mathbf{b}_i - (\mathbf{b}_\beta - K_{eq, \beta i} \mathbf{b}_i) = \mathbf{n}_{\beta i} \gamma_{Ai}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i} \quad i = P, Q, \quad (5.47c)$$

$$\mathbf{b}_i(\mathbf{r}_i) = \mathbf{b}_i(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad i = P, Q, \beta, \quad (5.47d)$$

$$\langle \mathbf{b}_i \rangle^i = \mathbf{0}, \quad i = P, Q, \beta, \quad (5.47e)$$

los parámetros que aparecen en las condiciones de frontera (5.47b)-(5.47e) son definidos de la siguiente manera:

$$\kappa_{Ai} = \frac{\mathcal{D}_{Ai}}{D_{Aef,\beta} K_{eq\beta i}}, \quad i = P, Q \quad (5.48a)$$

$$\gamma_{Ai} = \frac{\mathcal{D}_{Ai}}{k_{Ai} K_{eq\beta i}}, \quad i = P, Q. \quad (5.48b)$$

El coeficiente de difusividad efectiva del modelo de equilibrio puede ser obtenido de acuerdo a las definiciones de los coeficientes efectivos de no equilibrio, ecs. (B.24a)- (B.24b) y haciendo uso de la relación dada por la Ec. (5.46), obteniendo así el siguiente resultado:

$$\begin{aligned} \frac{\mathbf{D}_{ef}^{eq}}{D_{Aef,\beta}} = & (\varepsilon_P \kappa_{AP} + \varepsilon_Q \kappa_{AQ} + \varepsilon_\beta) \mathbf{l} + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \left(\mathbf{b}_\beta - \frac{\mathcal{D}_{AP}}{D_{Aef,\beta}} \mathbf{b}_P \right) dA + \\ & \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \left(\mathbf{b}_\beta - \frac{\mathcal{D}_{AQ}}{D_{Aef,\beta}} \mathbf{b}_Q \right) dA + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta D}} \mathbf{n}_{\beta D} \mathbf{b}_\beta dA. \end{aligned} \quad (5.49)$$

En los siguientes párrafos, se describirán los detalles de la solución del problema de cerradura y la predicción del coeficiente de difusividad efectiva.

5.4.3. Predicción del coeficiente de difusividad efectiva asociado al modelo de equilibrio de masa

Celdas unitarias

El coeficiente de difusividad efectiva depende del conocimiento de los campos de las variables de cerradura \mathbf{b}_i , $i = P, Q, \beta$, los cuales son obtenidos de la solución del problema de valor en la frontera definido por las ecs. (5.47a)-(5.47e). A diferencia de la difusividad efectiva, los coeficientes asociados a la reacción química son simples expresiones algebraicas que están en función de sus contrapartes definidos a la escala microscópica y de algunos parámetros geométricos. En esta sección, sólo se describirá cómo el coeficiente de difusividad efectiva está influenciado por los parámetros adimensionales involucrados en el problema de cerradura.

La geometría del dominio de solución de los problemas de cerradura ha sido usualmente simplificada aún cuando los sistemas reales tienen una estructura geométrica compleja. Varios estudios han concluido que celdas unitarias con geometría sencilla son una buena representación de las geometrías reales, pues son capaces de retener las características esenciales de los procesos difusivos a la microescala (Ochoa-Tapia, 1994; Whitaker, 1999). Un ejemplo de esto son las soluciones de Maxwell y Rayleigh para la conductividad térmica efectiva en un sistema bifásico,

estos resultados han sido extendidos en la descripción de la difusividad efectiva en medios celulares y a otros sistemas multifásicos (Ochoa-Tapia, 1994; Whitaker, 1999).

Como una primera aproximación, se adoptará una celda unitaria sencilla de dos dimensiones como dominio geométrico para resolver el problema de cerradura, tal como la que se bosqueja en la Fig. 5.4. Las regiones celulares son representadas por círculos que están distribuidos uniformemente en el interior de un cuadrado de longitud l_c . El espaciamiento entre círculos representa a la región extracelular (región- β). La configuración vista en la Fig. 5.4 corresponde al caso en el cual hay dos células del tipo- P de un total de tres células vivas y una célula muerta, esta configuración es referida como $PQ(2/3)_{-}LN(3/4)$ ¹. La notación usada para representar a la distribución celular en las celdas unitarias que se usarán para resolver el problema de cerradura tienen la siguiente forma:

$$PQ\left(\frac{n_P}{n_P + n_Q}\right)_{-}LN\left(\frac{n_P + n_Q}{N_c}\right), \quad (5.50)$$

donde la primera fracción indica la proporción de las células de tipo- P (n_P) con respecto al total de células vivas, mientras que la segunda fracción especifica la proporción de células vivas con respecto al total de células N_c . La notación se simplifica a $PQ(\frac{n_P}{n_P+n_Q})$ para el caso en el que sólo hay células vivas. A pesar de la simplicidad de la celda unitaria propuesta aquí, ésta puede ser usada para representar diferentes configuraciones de la distribución de la población celular, por ejemplo, $PQ(3/4)$, $PQ(2/4)$, $PQ(1/4)$, $PQ(1/3)_{-}LN(3/4)$, $PQ(2/3)_{-}LN(3/4)$, etc. Es importante señalar que cada notación utilizada para representar a la distribución celular no es única, ya que todas ellas pueden representar a diferentes versiones “giradas”. De esta forma, los componentes del tensor de difusividad efectiva dependerían de la orientación de la celda unitaria. Sin embargo, los casos aquí considerados están restringidos a las siguientes suposiciones: 1) las células están sobre una línea, 2) todas las células tienen el mismo tamaño. El radio de los círculos (a_c) y el espaciamiento entre ellos (l_{cx}, l_{cy}) dependen del número total de células ($N_c = 4$) y de la fracción volumétrica de la región extracelular tal y como es expresado a continuación:

$$a_c = \sqrt{\frac{1 - \varepsilon_\beta}{4\pi}}, \quad (5.51a)$$

$$l_{cx}, l_{cy} = \frac{1 - 4a_c}{3}. \quad (5.51b)$$

¹La notación empleada aquí para hacer referencia a las distintas distribuciones celulares es la que se adoptó en (De los Santos-Sánchez *y col.*, 2016). PQ indica que en la distribución existen tanto células tipo- P como células tipo- Q , siendo la proporción entre células tipo- P y el total de células vivas igual a $\frac{n_P}{n_P+n_Q}$. Mientras que LN indica la existencia de células vivas y muertas (*living-necrotic cells*), siendo la proporción de células vivas y el total de células igual a $\frac{n_P+n_Q}{N_c}$.

primeros dos términos del lado derecho de la ecuación (5.52), se usa la solución de la celda de Chang, la cual puede ser consultada en Ochoa-Tapia (1994), ver Ec. 4.38,

$$\left. \frac{D_{ef,xx}^{eq}}{D_{Aef,\beta}} \right|_{\beta i}^{\text{Chang}} = \frac{2\kappa_{Ai} - \varepsilon_{\beta}(\kappa_{Ai} - 1) + \varepsilon_{\beta}\varepsilon_i^{1/2}\sqrt{\pi}\gamma_{Ai}/l_c}{2 + \varepsilon_{\beta}(\kappa_{Ai} - 1) + (2 - \varepsilon_{\beta})\varepsilon_i^{1/2}\sqrt{\pi}\gamma_{Ai}/l_c}, \quad i = P, Q. \quad (5.53)$$

Las soluciones de la celda de Chang obtenidas para otras geometrías se encuentran también disponibles en la literatura; por ejemplo, para esferas (Ochoa-Tapia, 1994; Wood y Whitaker, 1999) (ver las ecs. 6.1 and 4.39) y elipsoides (Ochoa-Tapia, 1994) (ver Apéndices A y B). Para el tercer término del lado derecho de la Ec. 5.52, la solución de la celda unitaria de Chang corresponde a la obtenida por Rayleigh y Maxwell para círculos y esferas, respectivamente (ver ecs. 4.14 y 4.15 en Ochoa-Tapia (1994)). Se espera que la solución de la celda de Chang no prediga satisfactoriamente valores de la difusividad efectiva cuando ε_{β} sea suficientemente grande para que las condiciones de frontera dadas por las ecs. (5.47b) y (5.47c) tengan una fuerte influencia sobre los campos de las variables de cerradura adyacentes a las células. Aún cuando el dominio de validez de las soluciones analíticas está restringido, éstas proporcionan un conocimiento cualitativo previo a las soluciones numéricas. Además, las soluciones analíticas tienen la ventaja de permitir una evaluación rápida de los coeficientes efectivos. Por lo tanto, en este trabajo se calcula el coeficiente de difusividad efectiva de forma aproximada y numérica y se comparan ambas soluciones en la siguiente sección.

Análisis paramétrico

Con el objetivo de escribir el problema de cerradura en términos de cantidades adimensionales, se proponen los siguientes cambios de variable:

$$\mathbf{b}_{\beta} = \mathbf{b}'_{\beta} l_c, \quad (5.54a)$$

$$\mathbf{b}_i = K_{eq\beta i}^{-1} \mathbf{b}'_i l_c, \quad i = P, Q, \quad (5.54b)$$

$$\nabla = l_c \nabla'. \quad (5.54c)$$

donde se ha elegido a la longitud de la celda unitaria (l_c) para normalizar a las variables de cerradura. Existen dos parámetros adimensionales clave que relacionan a los procesos de transporte de masa a la escala microscópica:

- El parámetro κ_{Ai} describe la importancia relativa del transporte intracelular respecto al transporte extracelular y se define únicamente para células vivas, *i.e.*, $i = P, Q$.
- El parámetro γ_{Ai}/l_c es interpretado como una medida de la importancia del transporte intracelular con respecto al transporte de membrana y está también definido sólo para células vivas.

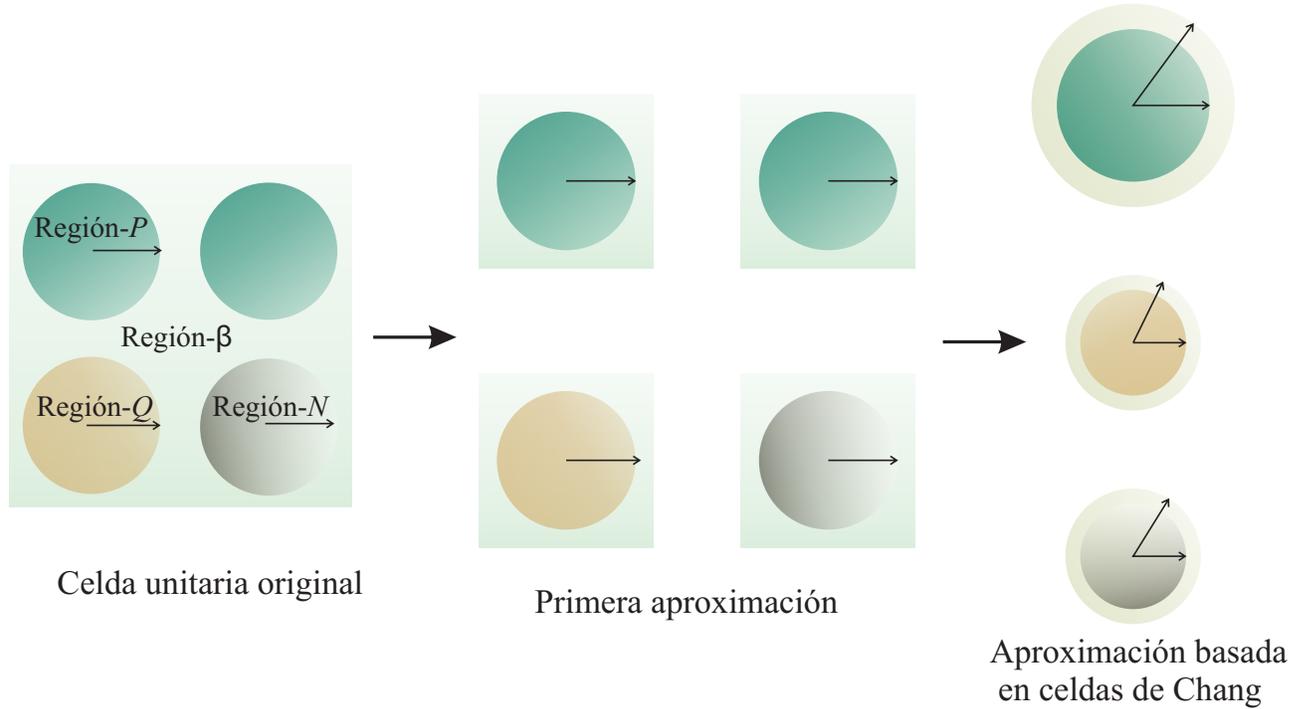


Figura 5.5. Aproximación sucesiva de la celda unitaria original ilustrada en la figura 5.4 para obtener la suma de tres celdas de Chang basadas en la distribución $PQ(2/3)\text{-}LN(3/4)$.

Se debe tener en mente que el interés es estudiar cómo la presencia de diferentes tipos de células afecta las predicciones del coeficiente de difusividad efectiva. Para esto, es útil relacionar los parámetros adimensionales definidos anteriormente a través de las siguientes expresiones:

$$\kappa_{AQ} = \alpha \kappa_{AP}, \quad (5.55a)$$

$$\gamma_{AQ}/l_c = \alpha \beta \gamma_{AP}/l_c, \quad (5.55b)$$

donde, la razón $\alpha = K_{eq\beta P} \mathcal{D}_{AQ} / K_{eq\beta Q} \mathcal{D}_{AP}$ puede ser interpretada como una medida relativa del transporte en el interior las células- Q con respecto a las células- P multiplicada por la razón de las constantes de equilibrio; mientras que, $\beta = k_{AP}/k_{AQ}$ expresa la razón de las resistencias al transporte de masa en las membranas de las células- Q a las células- P . Para las simulaciones, los valores de los parámetros se eligen de acuerdo a los utilizados en trabajos previos por Ochoa *y col.* (1986); Ochoa-Tapia (1994); Wood y Whitaker (1998); Wood *y col.* (2001), donde los intervalos usados fueron $10^{-4} \leq \kappa_{Ai} \leq 10^4$ y $0 < \gamma_{Ai}/l_c \leq 100$. Además de estos valores paramétricos, se fijan los valores de α y β en cuatro diferentes órdenes de magnitud (0.01, 0.1, 1, 10). Cuando $\alpha = 1$ y

$\beta = 1$, se obtienen exactamente los resultados reportados por Ochoa *y col.* (1986); Ochoa-Tapia (1994); Wood y Whitaker (1998); Wood *y col.* (2001), quienes consideraron un solo tipo de célula.

Otro parámetro considerado para el análisis es ε_β , que controla la geometría de las celdas unitarias. Para entender el efecto que tiene ε_β sobre las predicciones del coeficiente de difusividad efectiva, es necesario tomar al menos dos valores diferentes. Finalmente, también se toman diferentes valores de los parámetros relacionados a la distribución celular (n_P, n_Q, n_N) en la celda unitaria de cuadrados y círculos mostrada en la Fig. 5.4.

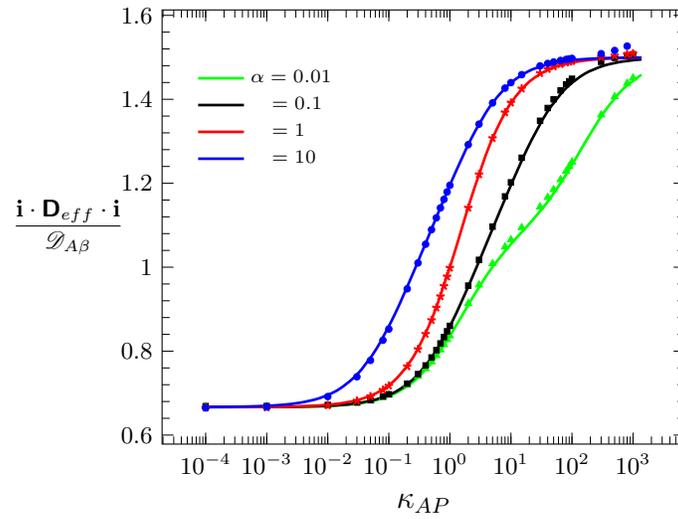
Resultados y discusiones

En los párrafos anteriores, se propusieron dos métodos para resolver el problema de cerradura dado por las ecs. (5.47a)-(5.47e). El primer método se basa en las soluciones analíticas de la celda de Chang mientras que, el segundo consiste de las soluciones numéricas basadas en la celda original ilustrada en la Fig. 5.4. El problema de cerradura fue resuelto para obtener la componente- xx del tensor de difusividad efectiva. Las simulaciones numéricas, fueron hechas usando el software comercial COMSOLTM Multiphysics (versión 4.4b), el cual se basa en el método del elemento finito. Como parte del procedimiento, se probaron diferentes tamaños de malla para lograr resultados numéricos consistentes.

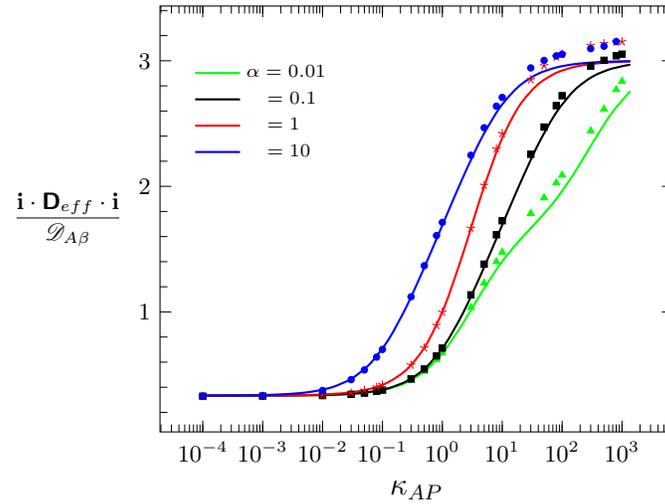
Para las simulaciones, se han fijado las siguientes dos metas: 1) comparar los resultados numéricos con los obtenidos de las soluciones analíticas aproximadas; 2) comparar el coeficiente de difusividad efectiva calculado en este estudio con los obtenidos en trabajos previos, los cuales no consideran diferentes tipos de células. Para lograr lo anterior, se analizó el efecto de los parámetros físicos y geométricos (κ_{Ai} , γ_{Ai}/l_c , α , β , ε_β , $i = P, Q$), así como los parámetros asociados a la diversidad celular (n_P, n_Q, n_N) sobre el coeficiente de difusividad efectiva.

En las figuras 5.6-5.8 se muestran las gráficas del coeficiente de difusividad efectiva en función de los parámetros adimensionales κ_{AP} , α and β mientras que, ε_β y γ_{AP}/l_c se mantienen constantes, para una distribución celular que contiene 2 diferentes tipos de células vivas en proporciones iguales, tal configuración es referida como $PQ(2/4)$. Las observaciones hechas en otras distribuciones son consistentes con las presentadas aquí. El comportamiento asintótico del coeficiente efectivo como una función de κ_{AP} y γ_{AP}/l_c es muy similar que la observada en otros estudios (Ochoa *y col.*, 1986; Ochoa-Tapia, 1994; Wood y Whitaker, 1998, 1999; Wood *y col.*, 2001). En el análisis llevado a cabo en este trabajo, el interés es estudiar la influencia de los parámetros que relacionan a las propiedades físicas de los distintos tipos de células vivas (α y β), así como la distribución celular sobre el coeficiente efectivo. A continuación, se describen algunas observaciones concernientes a los resultados de presentados en las figuras 5.6-5.8.

- Cuando $\gamma_{AP}/l_c \ll 1$, las resistencias al transporte de masa en las membranas celulares son



(a) $\varepsilon_\beta = 0.8$

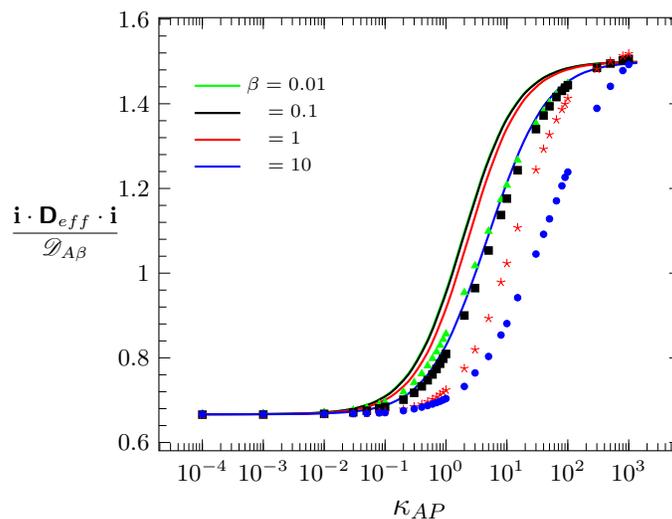


(b) $\varepsilon_\beta = 0.5$

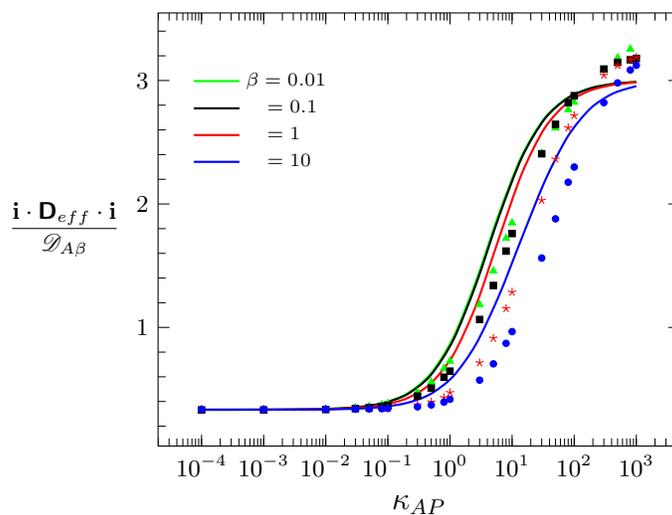
Figura 5.6. Comparación entre las soluciones analíticas y numéricas cuando $\gamma_{AP}/l_c = 0.001$ y $\beta = 1$ para una distribución $PQ(2/4)$ para diferentes valor de α . Las curvas sólidas representan a las soluciones analíticas mientras que, los símbolos representan a las soluciones numéricas.

insignificantes, de manera que el coeficiente de difusividad efectiva no es sensible a la razón de permeabilidades, β . Las gráficas de la Fig. 5.6 muestran las variaciones de la difusividad efectiva con α para $\beta = 1$. De esta figura, se puede observar que para valores intermedios de κ_{AP} , los valores de la difusividad efectiva aumentan con α . Cuando $\alpha = 1$ y $\beta = 1$, los resultados reproducen el caso particular en el que existe un sólo tipo de célula, por ejemplo, todas las células son del tipo- P . Por otro lado, si $\alpha < 1$, el sistema contiene células P y Q ,

donde las células- Q presentan una mayor resistencia al transporte de la especie química en comparación con el caso $\alpha = \beta = 1$. Por otro lado, si $\alpha > 1$, hay células- Q que favorecen el transporte de masa de la especie química clave y por consiguiente, incrementan los valores del coeficiente de difusividad efectiva.



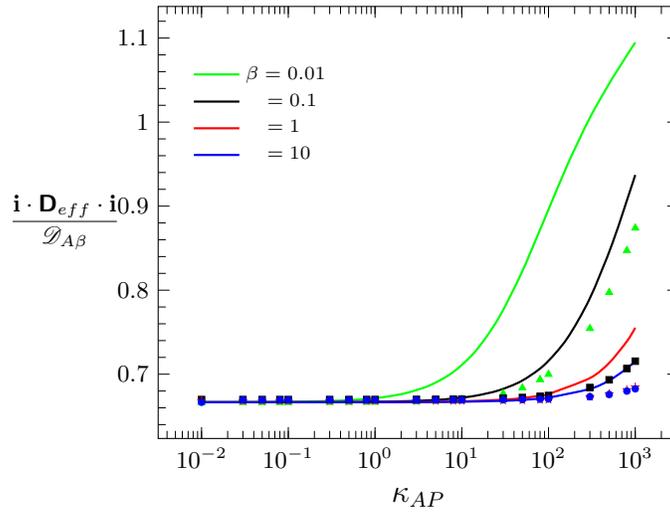
(a) $\varepsilon_\beta = 0.8$



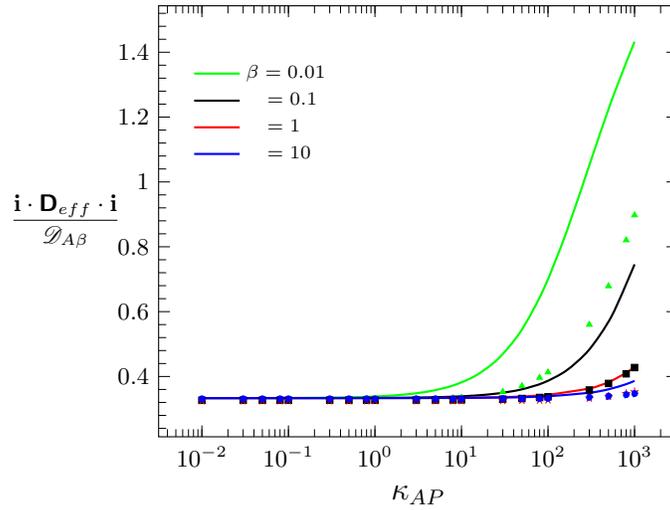
(b) $\varepsilon_\beta = 0.5$

Figura 5.7. Comparación entre las soluciones analíticas y numéricas cuando $\gamma_{AP}/l_c = 1$ y $\alpha = 1$ para una distribución $PQ(2/4)$. Las curvas sólidas representan a las soluciones analíticas mientras que, los símbolos representan a las soluciones numéricas.

- Para valores intermedios de γ_{AP}/l_c , el coeficiente de difusividad efectiva depende de ambos



(a) $\varepsilon_\beta = 0.8$



(b) $\varepsilon_\beta = 0.5$

Figura 5.8. Comparación entre las soluciones analíticas y numéricas cuando $\gamma_{AP}/l_c \gg 1$ y $\alpha = 1$ para una distribución $PQ(2/4)$. Las curvas sólidas representan a las soluciones analíticas mientras que, los símbolos representan a las soluciones numéricas.

parámetros, α y β , siendo más sensible al parámetro β , ya que valores intermedios de γ_{AP}/l_c indican que las resistencias en la membrana son importantes. Las gráficas de la Fig. 5.7 muestran las variaciones del coeficiente efectivo a diferentes valores de β cuando $\alpha = 1$. En estas condiciones, se puede observar que los valores del coeficiente de difusividad efectiva aumentan conforme disminuye el valor del parámetro β . Cuando $\beta < 1$, la especie química clave es más permeable en las membranas de las células- Q que en las de las células- P , dando

como resultado un incremento en los valores de la difusividad efectiva. Por el contrario, cuando $\beta > 1$, las células tipo- Q son menos permeables para la especie química clave que las células- P , disminuyendo así los valores del coeficiente efectivo.

- Para valores de $\gamma_{AP}/l_c \gg 1$, las resistencias al transporte de masa en las membranas son tan grandes que la difusividad efectiva no depende del parámetro α y varía ligeramente con β cuando $\beta \geq 1$. Este comportamiento puede ser observado en la Fig. 5.8, donde se ha graficado al coeficiente efectivo para distintos valores de β . Nótese que, las curvas tienden a una línea horizontal cuando $\beta \geq 1$. Este resultado corresponde al caso en el que las células actúan como sólidos impermeables y las predicciones casi reproducen los resultados reportados por Whitaker (1999) para el transporte de masa en un medio poroso en el que el sólido es impermeable. En este caso límite, el coeficiente efectivo depende sólo de los valores de la fracción volumétrica de la región extracelular, ε_β , y la geometría considerada en la celda unitaria.

Comparación entre las soluciones analíticas y numéricas

En las figs. 5.6-5.8, también se muestran las diferencias entre los resultados aproximados, proporcionados por las soluciones analíticas, y los obtenidos numéricamente. Los resultados de ambas soluciones se aproximan mutuamente cuando los valores de γ_{AP} y γ_{AQ} son muy pequeños o muy grandes, ver figs. 5.6 y 5.8. Las diferencias entre las dos soluciones parecen ser más grandes para valores intermedios de γ_{AP}/l_c , con un error relativo máximo de alrededor 40 % y 70 % cuando $\gamma_{AP}/l_c = 1$ para $\varepsilon_\beta = 0.8$ y $\varepsilon_\beta = 0.5$, respectivamente. Estas diferencias podrían deberse a: 1) la diferencia en las geometrías de las celdas unitarias utilizadas, 2) la suposición impuesta en la solución de la celda de Chang que consiste en el reemplazo de las condiciones tipo Dirichlet por condiciones periódicas, cuyo efecto se hace más evidente conforme ε_β disminuye y 3) la solución numérica podría tener errores de convergencia. Algunos trabajos previos han estudiado el dominio de validez de las soluciones analíticas basadas en la celda de Chang para predecir el coeficiente de difusividad efectiva (Ochoa-Tapia, 1994; Wood *y col.*, 2001). Las conclusiones presentadas aquí para sistemas multicelulares que consisten en más de un tipo celular son consistentes con estos trabajos previos. Generalmente, se tiene un buen acuerdo entre ambas aproximaciones cuando los siguientes casos se satisfacen:

- cuando $\kappa_{AP} \ll 1$ para cualquier valor de γ_{AP}/l_c .
- cuando $\gamma_{AP}/l_c \gg 1$ y $\gamma_{AQ}/l_c \gg 1$ para valores finitos de κ_{AP} .
- cuando $\gamma_{AP}/l_c \ll 1$ para cualquier valor de κ_{AP} .

Además de estas condiciones, es importante notar que si $\kappa_{Ai} \ll 1$ y $\gamma_{Ai} \gg 1$ para $i = P, Q$, entonces la solución del problema de cerradura se reduce a la solución de Rayleigh para un medio poroso impermeable, que corresponde a un caso particular de la solución de Chang. Con base en estas observaciones, se espera tener un buen acuerdo entre los resultados analíticos y aproximados cuando las condiciones del sistema no están tan alejadas de las presentadas anteriormente. A pesar de las diferencias que existen entre ambas soluciones, los resultados obtenidos analíticamente sirven como validación de los obtenidos numéricamente, ya que brindan un conocimiento cualitativo del coeficiente de difusividad efectiva.

Comparación con trabajos previos

En esta sección, las predicciones de la componente- xx de la difusividad efectiva para el sistema multicelular estudiado aquí, son comparadas con aquellas obtenidas cuando sólo existe un tipo de célula. Para esto, se calculó el error relativo entre las dos predicciones, tomando como referencia el caso en el que el sistema consiste sólo de células- P . El objetivo es analizar los siguientes aspectos:

- *La influencia de la distribución de células vivas y la muerte celular.* El porcentaje de error relativo fue evaluado para tres diferentes distribuciones celulares cuando el sistema consiste sólo de células vivas, como puede apreciarse en la Fig. 5.9. Las gráficas fueron obtenidas cuando $\gamma_{AP}/l_c = 1$, $\beta = 10$ y $\alpha = 1$ para dos valores diferentes de ε_β . Se fijaron estos valores con el objetivo de aislar el efecto de la permeabilidad de membrana en la distribución de las diferentes células. Lo anterior significa que en la Fig. 5.9 la distinción entre células vivas recae en la permeabilidad de membrana y no en el coeficiente de difusión. Se observa que el porcentaje de error exhibe un valor máximo en todos los casos; esto se debe al hecho que cuando $\kappa_{AP} \ll 1$, las difusividades en el interior de las células son despreciables comparadas con las de la región extracelular. Por lo tanto, no importa considerar las diferencias entre diferentes tipos de células. En el otro caso límite, cuando $\kappa_{AP} \gg 1$, se observa una situación similar, dado que el transporte en las células es mucho mayor que en la región extracelular, el efecto de considerar diferentes tipos de células es insignificante. Contrario a los dos casos anteriores, existe una zona donde se tienen las diferencias más significativas, esta zona se encuentra dentro del intervalo $10^1 \leq \kappa_{AP} \leq 10^2$. Como es de esperarse, el error máximo incrementa conforme la proporción de células- P disminuye, siendo alrededor de 30 % y 50 % para la distribución $PQ(1/4)$ cuando $\varepsilon_\beta = 0.8$ y $\varepsilon_\beta = 0.5$, respectivamente. Es importante señalar que las diferencias observadas son consecuencia de considerar que las células- P son 10 veces más permeables que las células- Q , de acuerdo al valor de $\beta = 10$.

Además de la distribución de células vivas, en la Fig. 5.10 se muestran los porcentajes de error

cuando las células muertas están presentes en tres distribuciones diferentes bajo las mismas condiciones que las estudiadas que en la Fig. 5.9 (a). La presencia de las células muertas tiene dos principales efectos: 1) ocasiona un incremento del error máximo y 2) en el caso límite $\kappa_{AP} \gg 1$, el error no tiende a cero sino que tiende a un valor asintótico. La primera observación puede ser corroborada al comparar los porcentajes de error correspondientes a las distribuciones $PQ(3/4)$ y $PQ(2/3)_{LD}(3/4)$ de las figs. 5.9 (a) y 5.10, respectivamente; ya que ambas configuraciones tienen la proporción máxima de células- P , y el error se incrementa de un 10 a un 20% con la adición de una célula muerta. Además, de la Fig. 5.10 se puede notar que cuando la población de células- P disminuye, el porcentaje de error incrementa considerablemente. Estos resultados sugieren que la proporción de células- P es tan importante como la proporción de células muertas, teniendo ambos parámetros el mismo efecto sobre el porcentaje de error. Respecto a la influencia de ε_β , se observa que el error máximo aumenta si la fracción volumétrica disminuye para todas las configuraciones analizadas.

- *Influencia de los parámetros físicos.* Como punto final del análisis, se investigó el efecto que tienen los diferentes coeficientes de transporte que caracterizan a las células vivas sobre el coeficiente de difusividad efectiva. Por esta razón, en lo que resta del análisis, se fijó la distribución $PQ(2/4)$, conduciendo al estudio en las siguientes tres direcciones: (1) la influencia de modificar la razón de difusividades entre las células vivas (variando α como se muestra en la Fig. 5.11 (a)); 2) la influencia de modificar la razón de permeabilidades de membrana (variando β como se muestra en la Fig. 5.11 (b)); 3) la influencia de las razones del transporte de masa en la membrana celular y el transporte en el interior de las células vivas (cambiando γ_{AP} como se muestra en la Fig. 5.12).

De la Fig. 5.11 (a), se observa que el error cambia con α cuando $\gamma_{AP}/l_c \ll 1$ (la resistencia al transporte en la membrana es despreciable) para la distribución celular $PQ(2/4)$. En esta condición y cuando $\kappa_{AP} \ll 1$, el transporte difusivo en el interior de las células- P es insignificante, de manera que el porcentaje de error sólo es apreciable cuando $\alpha > 1$, *i.e.*, el transporte difusivo es más rápido en las células- Q que en las células- P . Cuando $\kappa_{AP} > 1$, la difusión en las células- P es el mecanismo dominante y el transporte difusivo en células- Q tendría que ser más lento que en las células- P para que el porcentaje de error sea significativo.

La influencia del parámetro β es evaluado cuando $\gamma_{AP}/l_c = 1$ (el transporte difusivo en células- P es del mismo orden que el transporte a través de la membrana), ver Fig. 5.11 (b). Bajo esta condición y cuando $\kappa_{AP} < 1$, las resistencias en las membranas de las células- P son lo suficientemente grandes para que el porcentaje de error sea apreciable para valores de $\beta < 1$, es decir, las células- Q son más permeables que las células- P . Sin embargo, para

$\kappa_{AP} > 1$, los errores máximos son encontrados cuando $\beta > 1$, *i.e.*, células- Q son menos permeables que las células- P .

Para estudiar el efecto del parámetro γ_{AP}/l_c sobre el porcentaje de error, se analizaron dos casos separadamente: (a) cuando el transporte difusivo en células- P es 10 veces más alto que en células Q ($\alpha = 0.01$) y (b) cuando la permeabilidad de la membrana de las células- P es 10 veces mayor que en las células Q ($\beta = 10$). Para el primer caso, de la Fig. 5.12(a) se observa que el error incrementa conforme los valores de γ_{AP}/l_c disminuyen. Esta observación es consistente con el hecho de que en cuanto mayores sean las resistencias en las membranas, la especie química clave no alcanza a llegar al interior de las células, de manera que la razón de difusividades, α , no tiene un efecto importante sobre el porcentaje de error; lo contrario ocurre cuando las resistencias en la membrana son pequeñas, ya que la diferencia entre las difusividades de las células vivas tiene un efecto sobre el porcentaje de error. Los resultados obtenidos para el segundo caso son mostrados en la Fig. 5.12 (b). En estas gráficas, se puede notar que el porcentaje de error tiende a cero cuando $\gamma_{AP} \ll 1$. Dado que las resistencias en las membranas de ambas células vivas son despreciables y además, tienen las mismas características de transporte intracelular, el porcentaje de error es cero. Cuando las resistencias en la membrana llegan a ser significativas, los errores alcanzan valores altos y son controlados por las diferencias entre los parámetros que describen a los transportes intracelulares y extracelulares, κ_{AP} , especialmente cuando $\kappa_{AP} \gg 1$.

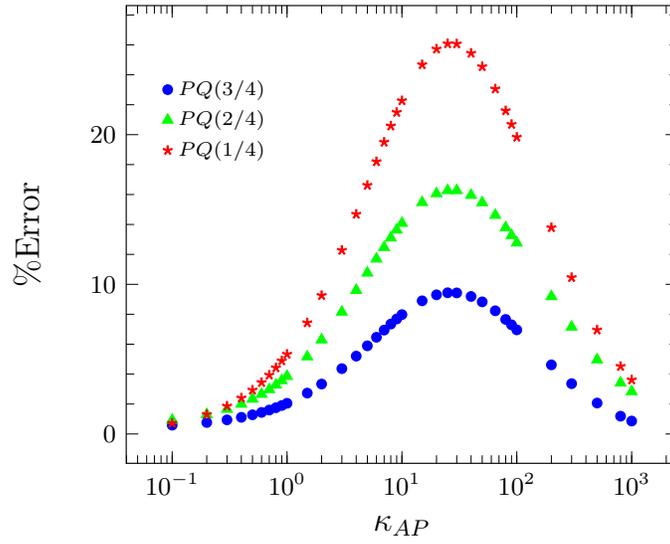
5.5. Escalamiento de las ecuaciones de cantidad de movimiento

5.5.1. Promediado de las ecuaciones de continuidad

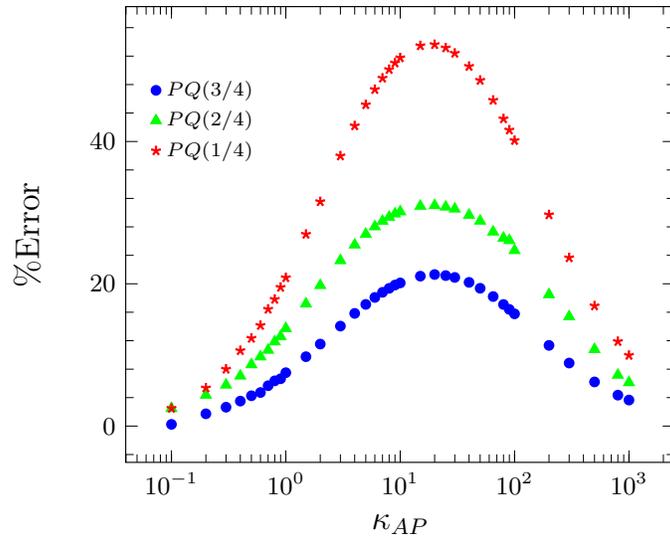
Como se mencionó en la Sección 5.3, el proceso de escalamiento de las ecuaciones de transporte inicia con la definición de una región de promediado, la cual contiene las características esenciales de la escala microscópica. La longitud característica de esta región es equivalente a la de decenas de células ($\approx 10l_\mu$) pero a la vez debe ser mucho menor que el tamaño total del aglomerado celular (L_{cluster}). En esta región de promediado, se aplica el operador de promediado superficial, definido por la Ec. 5.14a, a las ecuaciones de continuidad para cada una de las regiones que conforman al aglomerado, Ec. (5.8a), obteniendo así lo siguiente:

Células- i

$$\rho_i \frac{\partial \varepsilon_i}{\partial t} + \rho_i \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_i \rangle + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \rho_i (\mathbf{v}_i - \mathbf{w}_{i\beta}) \cdot \mathbf{n}_{i\beta} = 0, \quad i = P, Q, N, \quad (5.56a)$$



(a) $\varepsilon_\beta = 0.8$



(b) $\varepsilon_\beta = 0.5$

Figura 5.9. Influencia de la distribución de células vivas cuando $\gamma_{AP}/l_c = 1$, $\alpha = 1$ y $\beta = 10$.

Región extracelular

$$\rho_\beta \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} + \rho_\beta \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{P\beta}} \rho_\beta (\mathbf{v}_\beta - \mathbf{w}_{i\beta}) \cdot \mathbf{n}_{\beta P} + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{Q\beta}} \rho_\beta (\mathbf{v}_\beta - \mathbf{w}_{i\beta}) \cdot \mathbf{n}_{\beta Q}$$

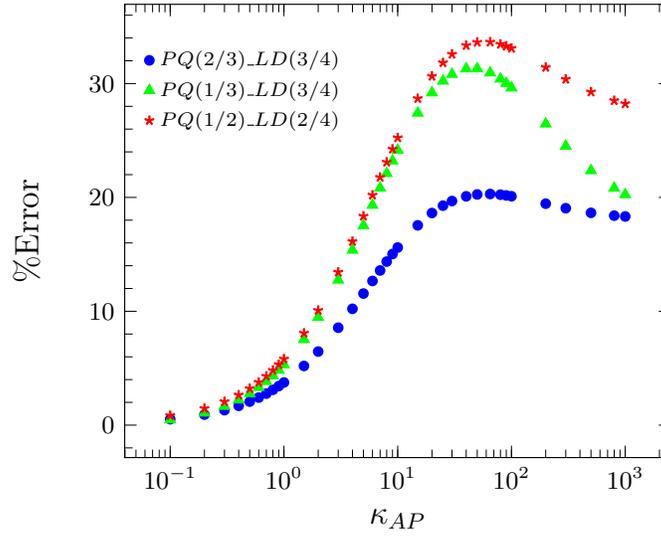


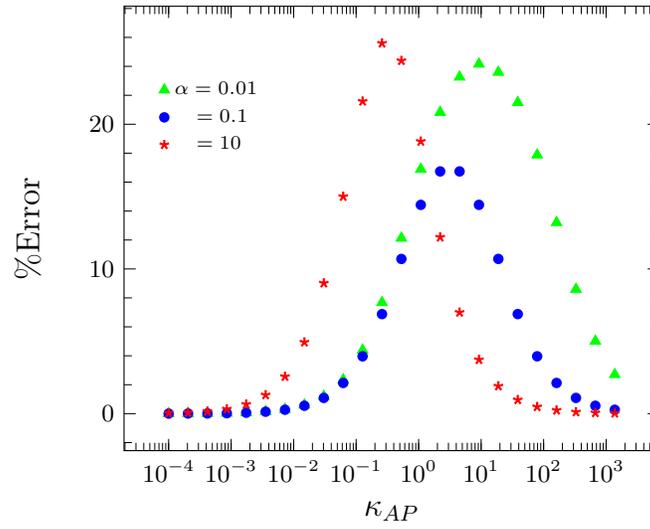
Figura 5.10. Influencia de la distribución de células muertas sobre el porcentaje de error cuando $\varepsilon_\beta = 0.8$, $\gamma_{AP}/l_c = 1$, $\alpha = 1$ y $\beta = 10$.

$$+ \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{N\beta}} \rho_\beta (\mathbf{v}_\beta - \mathbf{w}_{i\beta}) \cdot \mathbf{n}_{\beta N} = 0, \quad (5.56b)$$

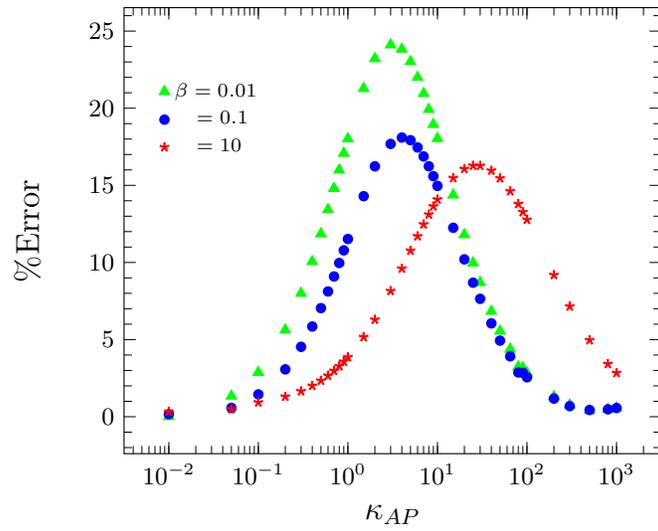
En las ecuaciones anteriores, se ha aplicado el teorema de promediado espacial junto con el teorema general de transporte. Este último, cuando es aplicado a una cantidad constante, proporciona una relación geométrica representada por:

$$\frac{\partial \varepsilon_i}{\partial t} = \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{ij}} \mathbf{w}_{i\beta} \cdot \mathbf{n}_{ij} dA, \quad i = P, Q, N, \beta, \quad i \neq j. \quad (5.57)$$

La Ec. (5.56a) es interpretada como la ecuación que describe el crecimiento de cada tipo de célula, $i = P, Q$. La derivada temporal de la fracción volumétrica de la región- i se debe, principalmente, a la masa que entra a la región de promediado por convección (representado por el segundo término del lado izquierdo) y a la generación de masa celular debido al crecimiento (representado por el tercer término integral del flux de masa total en la frontera). En relación a la Ec. (5.56b), las variaciones temporales de la fracción volumétrica de la región extracelular se deben al flux convectivo neto que entra y sale del volumen promediado y a las pérdidas/ganancias de masa extracelular como resultado del metabolismo de las células. Wood y Whitaker (1999) demostraron que el flux de masa total de todas las especies químicas que atraviesan a las membranas celulares (ver modelo celular simplificado de la fig. 4), están relacionadas con la tasa de generación de biomasa mediante las cinéticas de reacciones metabólicas de las sustancias clave. Para entender mejor esta idea, es necesario descomponer el flux de masa total como la suma de todos fluxes de cada una de las especies químicas que atraviesan a la membrana celular, esto es,



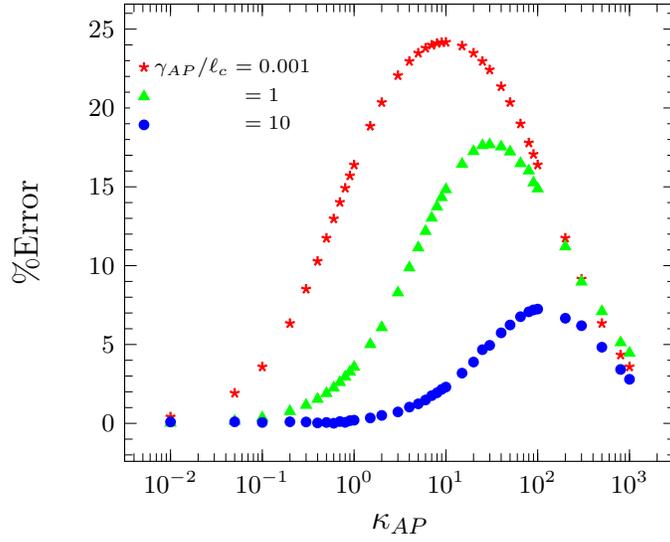
(a) $\gamma_{AP}/l_c = 0.001$



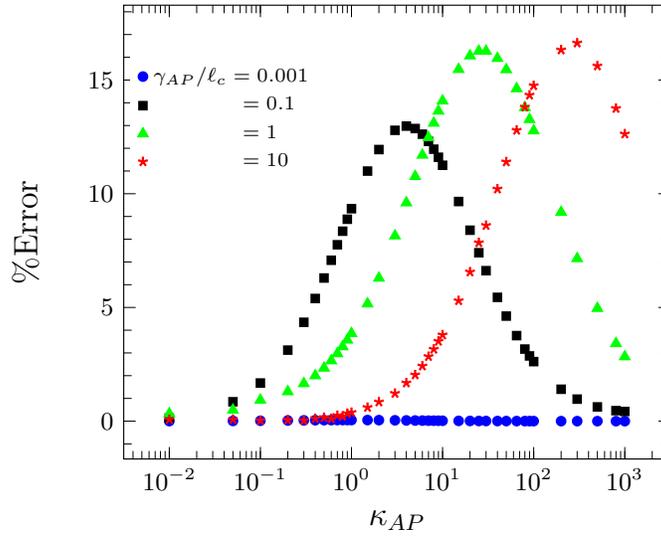
(b) $\gamma_{AP}/l_c = 1$

Figura 5.11. Influencia de los parámetros (a) α y (b) β sobre el porcentaje de error cuando $\varepsilon_\beta = 0.8$ para la distribución $PQ(2/4)$.

$$\begin{aligned} \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \rho_i(\mathbf{v}_i - \mathbf{w}_{i\beta}) \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA &= \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \rho_{Ai}(\mathbf{v}_{Ai} - \mathbf{w}_{i\beta}) \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \\ &+ \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \rho_{Bi}(\mathbf{v}_{Bi} - \mathbf{w}_{i\beta}) \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \end{aligned}$$



(a) $\alpha = 0.01$ y $\beta = 1$



(b) $\alpha = 1$ y $\beta = 10$

Figura 5.12. Influencia del parámetro γ_{AP}/ℓ_c sobre el porcentaje de error cuando $\varepsilon_\beta = 0.8$ para la distribución $PQ(2/4)$.

$$\begin{aligned}
 & + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \rho_{Ci} (\mathbf{v}_{Ci} - \mathbf{w}_{i\beta}) \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \\
 & + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \rho_{Di} (\mathbf{v}_{Di} - \mathbf{w}) \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA
 \end{aligned}$$

$$+ \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \rho_{Ei} (\mathbf{v}_{Ei} - \mathbf{w}_{i\beta}) \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA, \quad i = P, Q. \quad (5.58)$$

Con base en lo anterior, es necesario desarrollar representaciones para los fluxes de masa de cada una de las cinco especies que aparecen en los integrandos de la ecuación anterior en términos de la concentración de la especie química clave. Hay que recordar que la especie química E no se transporta a través de la membrana, de manera que la integral relacionada con este flux puede ser eliminada de la ecuación anterior. Además, es importante recordar que el transporte de masa de las especies químicas se debe, principalmente, a la difusión. Por lo tanto, las integrales de los fluxes de masa de cada especie química pueden ser reescritas como sigue:

$$\frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \rho_{Ai} (\mathbf{v}_{Ai} - \mathbf{w}_{i\beta}) \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA = M_{Ai} \left(\frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathcal{D}_{Am,i} \nabla c_{Ai} \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA - \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} c_{Ai} \mathbf{w}_{i\beta} \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \right), \quad (5.59)$$

Las integrales de los fluxes anteriores están relacionadas con las versiones promediadas de las ecuaciones de continuidad de especies químicas, ver Ec. (5.19a),

$$M_{Ai} \frac{\partial \langle c_{Ai} \rangle}{\partial t} = M_{Ai} \nabla \cdot \underbrace{\left[\mathcal{D}_{Am,i} \left(\nabla \langle c_{Ai} \rangle + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i(t)}} \mathbf{n}_{i\beta} c_{Ai} dA \right) \right]}_{\nabla \cdot \langle \mathcal{D}_{Am,i} \nabla c_{Ai} \rangle} + \frac{M_{Ai}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i(t)}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Am,i} \nabla c_{Ai} dA - \frac{M_{Ai}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i(t)}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{w}_{i\beta} c_{Ai} dA + M_{Ai} \langle R_{Ai} \rangle, \quad i = P, Q. \quad (5.60)$$

Dado que existe una disparidad de tiempos característicos entre el tiempo que le toma a una especie química difundirse en el interior del aglomerado y el tiempo de crecimiento celular, la ecuación de transporte de masa anterior puede ser utilizada en estado estacionario (Picioreanu *y col.*, 2000; Skowlund, 1990; Wood y Whitaker, 1999). De esta forma, el flux de la especie química A puede escribirse como sigue:

$$\frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \rho_{Ai} (\mathbf{v}_{Ai} - \mathbf{w}_{i\beta}) \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA = -M_{Ai} \nabla \cdot \langle \mathcal{D}_{Am,i} \nabla c_{Ai} \rangle - M_{Ai} \langle R_{Ai} \rangle, \quad i = P, Q. \quad (5.61)$$

Se pueden obtener expresiones similares a la ecuación anterior para los fluxes de las demás especies químicas. Si se sustituyen todos éstos en la Ec. (5.56a), se tiene como resultado lo siguiente:

$$\begin{aligned} \rho_i \frac{\partial \varepsilon_i}{\partial t} + \rho_i \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_i \rangle = & M_{Ai} \nabla \cdot \langle \mathcal{D}_{Am,i} \nabla c_{Ai} \rangle + M_{Bi} \nabla \cdot \langle \mathcal{D}_{Bm,i} \nabla c_{Bi} \rangle + M_{Ci} \nabla \cdot \langle \mathcal{D}_{Cm,i} \nabla c_{Ci} \rangle \\ & + M_{Ai} \nabla \cdot \langle \mathcal{D}_{Dm,i} \nabla c_{Di} \rangle + M_{Ai} \langle R_{Ai} \rangle + M_{Ai} \langle R_{Bi} \rangle + M_{Ci} \langle R_{Ci} \rangle + M_{AD} \langle R_{AD} \rangle, \\ & i = P, Q. \end{aligned} \quad (5.62)$$

Hay que recordar que para soluciones diluidas, el flux difusivo de A es igual al flux de masa total de la especie química A . Por lo tanto, para cualquier especie química se tiene que,

$$\langle \mathcal{D}_{Am,i} \nabla c_{Ai} \rangle = \langle c_{Ai} \mathbf{v}_{Ai} \rangle. \quad (5.63)$$

Además, si se supone que las velocidades de todas las especies químicas son casi iguales (Wood y Whitaker, 1999), es decir,

$$\mathbf{v}_{Ai} \approx \mathbf{v}_{Bi} \approx \dots \approx \mathbf{v}_i, \quad (5.64)$$

entonces, es posible establecer la siguiente restricción:

$$M_{Ai} \langle c_{Ai} \mathbf{v}_{Ai} \rangle \ll \rho_i \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_i \rangle, \quad (5.65)$$

que es equivalente a

$$M_{Ai} \langle \mathcal{D}_{Am,i} \nabla c_{Ai} \rangle \ll \rho_i \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_i \rangle, \quad (5.66)$$

Siempre que la densidad de la especie química A sea mucho menor que la suma de las densidades de las especies que componen a la célula, esto es,

$$\rho_{Ai} \ll \rho_i, \quad (5.67)$$

Se pueden obtener las mismas conclusiones para las otras especies químicas, basadas en la restricción (5.66). De esta forma, la ecuación de continuidad representada por (5.62) se reduce a lo que sigue:

$$\rho_i \frac{\partial \varepsilon_i}{\partial t} + \rho_i \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_i \rangle = M_{Ai} \langle R_{Ai} \rangle + M_{Bi} \langle R_{Bi} \rangle + M_{Ci} \langle R_{Ci} \rangle + M_{Di} \langle R_{Di} \rangle, \quad i = P, Q. \quad (5.68)$$

Las cinéticas de reacción de cada especie química están relacionadas estequiométricamente con la de la especie A , mediante la Ec. (5.2). Haciendo uso de esta relación, la ecuación anterior puede reescribirse de la siguiente manera:

$$\rho_i \frac{\partial \varepsilon_i}{\partial t} + \rho_i \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_i \rangle = \left(M_{Ai} + \frac{\eta_{Bi}}{\eta_{Ai}} M_{Bi} - \frac{\eta_{Ci}}{\eta_{Ai}} M_{Ci} - \frac{\eta_{Di}}{\eta_{Ai}} M_{Di} \right) \langle R_{Ai} \rangle, \quad i = P, Q. \quad (5.69)$$

El promedio intrínseco de la velocidad de reacción fue aproximado de acuerdo a la Ec. (5.33). De esta forma, la ecuación de continuidad promediada anterior puede ser reescrita como:

$$\rho_i \frac{\partial \varepsilon_i}{\partial t} + \rho_i \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_i \rangle = \varepsilon_i \bar{M}_i \mu_{Ai} \left(\frac{\langle c_{Ai} \rangle^i}{\langle c_{Ai} \rangle^i + K_{Ai}} \right), \quad i = P, Q. \quad (5.70)$$

donde, con el objetivo de simplificar la notación, se ha definido al peso molecular promedio de la siguiente manera:

$$\bar{M}_i = M_{Ai} + \eta_{Bi} M_{Bi} - \eta_{Ci} M_{Ci} - \eta_{Di} M_{Di}, \quad i = P, Q. \quad (5.71)$$

Nótese que, la ecuación de crecimiento celular depende del conocimiento de las concentraciones promedio intrínsecas contenidas en el término de la reacción no lineal. Estas concentraciones promedio están asociadas al modelo de transporte de masa de especies químicas bajo condiciones de no equilibrio, ecs. (5.27a)-(5.27c). No obstante, como ya se mencionó anteriormente, en muchas aplicaciones es común encontrar modelos de transporte de masa de especies químicas que consisten de una sola ecuación en términos de una concentración. Por lo tanto, sería deseable reescribir a la velocidad de reacción en términos de la concentración ponderada de equilibrio definida por la Ec. (5.37). Con base en lo anterior, se hace uso de las relaciones de equilibrio dadas por las ecs. (5.36a) y (5.36b) y junto con la Ec. (5.37) se llega a la siguiente relación:

$$\{c_A\} = K_{eq\beta i} \langle c_{Ai} \rangle^i, \quad i = P, Q. \quad (5.72)$$

De esta forma, las ecuaciones de crecimiento celular se pueden escribir como sigue:

Células-P

$$\rho_P \frac{\partial \varepsilon_P}{\partial t} + \rho_P \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_P \rangle = \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right), \quad (5.73a)$$

Células-Q

$$\rho_Q \frac{\partial \varepsilon_Q}{\partial t} + \rho_Q \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_Q \rangle = \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right), \quad (5.73b)$$

Células-N

$$\rho_N \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} + \rho_N \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_N \rangle = 0, \quad (5.73c)$$

donde $\alpha_i = K_{Ai} K_{eq\beta i}$. Estas ecuaciones tienen la misma estructura matemática que aquellos en los que se ha supuesto que la velocidad de crecimiento celular depende del transporte de masa

y reacción de nutrientes en el interior del agregado celular, cuyo producto es la generación de masa celular. Además de las ecuaciones de continuidad para cada tipo de célula, con los resultados obtenidos anteriormente, se puede obtener fácilmente la ecuación de continuidad para la región extracelular, la cual es:

Región extracelular

$$\rho_\beta \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} + \rho_\beta \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle = -\varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) - \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right). \quad (5.74)$$

Para cerrar las ecuaciones de crecimiento celular, es necesario definir a la velocidad de las células ($\langle \mathbf{v}_i \rangle$, $i = P, Q, N$) y la de los componentes extracelulares ($\langle \mathbf{v}_\beta \rangle$). De acuerdo a lo reportado en el capítulo 2, en la formulación de los modelos matemáticos de crecimiento celular, estas velocidades se han definido, principalmente, mediante dos formas:

- Por ecuaciones constitutivas, que relacionan a la velocidad con gradientes de concentraciones de especies químicas (quimiotaxis) y por difusión celular (Bellomo *y col.*, 2008).
- Mediante el planteamiento de un modelo mecánico como el definido por las ecuaciones (2.2a) y 2.2b, cuya solución permitiría determinar dichas velocidades (Kapellos *y col.*, 2012).

En este proyecto de investigación se tiene como objetivo cerrar las ecuaciones (5.73a)-(5.73c) mediante la derivación de un modelo mecánico basado en el escalamiento de las ecuaciones que describen el transporte de cantidad de movimiento a la escala microscópica para obtener las ecuaciones a la escala Darcy. Wood y Whitaker (1999) resolvieron el problema de la velocidad, proponiendo una relación empírica, la cual requería la determinación de un parámetro de crecimiento (Λ), entre la divergencia de la velocidad de las células y las reacciones intracelulares, ver Ec. (66) en Wood y Whitaker (1999),

$$\varepsilon_\sigma^{-1} \langle \rho_\sigma \rangle \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_\sigma \rangle = \Lambda \left\{ \langle \rho_\sigma \rangle \overline{\mu M} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_1 K_A} \right) \left(\frac{\{c_B\}}{\{c_B\} + K_{eq,B} K_B} \right) \right\}.$$

Por lo tanto, a través de una formulación rigurosa se pretende demostrar esta relación empírica y en las siguientes secciones se presentará el proceso de escalamiento de las ecuaciones de cantidad de movimiento.

5.5.2. Promediado de las ecuaciones de movimiento

Una vez definida la región de promediado en la Sección 5.3, se aplica el operador de promedio superficial dado por la Ec. (5.14a) a la ecuación de movimiento representada por la Ec. (5.8b). De

esta forma, se obtienen las siguientes ecuaciones para cada región:

Región extracelular

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \langle \mathbf{T}_{ef,\beta} \rangle + \rho_\beta \mathbf{g} + \frac{1}{V_\mu} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \mathbf{T}_{ef,\beta} dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \mathbf{T}_{ef,\beta} dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} \mathbf{n}_{\beta N} \cdot \mathbf{T}_{ef,\beta} dA \right), \quad (5.75a)$$

Células

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \langle \mathbf{T}_{ef,i} \rangle + \rho_i \mathbf{g} + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{T}_{ef,i} dA \quad i = P, Q, N, \quad (5.75b)$$

Con base en los resultados anteriores, es necesario promediar a los esfuerzos totales, representados por las ecs. (5.9a) y (5.9b). Como resultado se obtienen expresiones para el tensor de los esfuerzos totales promedio:

Región extracelular

$$\begin{aligned} \langle \mathbf{T}_{ef,\beta} \rangle = & -\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \langle p_\beta \rangle + \mu_{\gamma\sigma}^* [\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle)^T] + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : [\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle)^T] \\ & + \mu_{\gamma\sigma}^* \left[\frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \mathbf{v}_\beta + \mathbf{v}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \mathbf{v}_\beta + \mathbf{v}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA \right. \\ & \left. + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \mathbf{v}_\beta + \mathbf{v}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right] \\ & + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left[\frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \mathbf{v}_\beta + \mathbf{v}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \mathbf{v}_\beta + \mathbf{v}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA \right. \\ & \left. + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \mathbf{v}_\beta + \mathbf{v}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right], \quad (5.76a) \end{aligned}$$

Células

$$\begin{aligned} \langle \mathbf{T}_{ef,i} \rangle = & \mu_i \left[\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle)^T + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{u}_i dA + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{u}_i \mathbf{n}_{i\beta} dA \right] \\ & + \lambda_i \left[\nabla \cdot \langle \mathbf{u}_i \rangle + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{u}_i dA \right] \mathbf{I}, \quad i = P, Q, N. \quad (5.76b) \end{aligned}$$

Se ha supuesto que las propiedades físicas (μ_i, λ_i) y los coeficientes efectivos $(\mathbf{P}_{\gamma\sigma}, \mu_{\gamma\sigma}^*, \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)})$ obtenidos en el primer escalamiento son constantes en el interior del volumen promediante. Sustituyendo los esfuerzos superficiales promedio en la ecuaciones de movimiento promediadas, ecs. (5.75a) y (5.75b), se tienen los siguientes resultados:

Región extracelular

$$\begin{aligned}
\mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \langle p_\beta \rangle) + \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle)^T)] + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle)^T)] + \varepsilon_\beta \rho_\beta \mathbf{g} \\
& + \nabla \cdot \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{V_\mu} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \mathbf{v}_\beta + \mathbf{v}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \mathbf{v}_\beta + \mathbf{v}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \mathbf{v}_\beta + \mathbf{v}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right) \right] \\
& + \nabla \cdot \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)}}{V_\mu} : \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \mathbf{v}_\beta + \mathbf{v}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \mathbf{v}_\beta + \mathbf{v}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \mathbf{v}_\beta + \mathbf{v}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right) \right] \\
& + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} p_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \mathbf{v}_\beta + (\nabla \mathbf{v}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{v}_\beta + (\nabla \mathbf{v}_\beta)^T) \right] dA \\
& + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} p_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \mathbf{v}_\beta + (\nabla \mathbf{v}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{v}_\beta + (\nabla \mathbf{v}_\beta)^T) \right] dA \\
& + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} \mathbf{n}_{\beta N} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} p_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \mathbf{v}_\beta + (\nabla \mathbf{v}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{v}_\beta + (\nabla \mathbf{v}_\beta)^T) \right] dA. \quad (5.77a)
\end{aligned}$$

Células:

$$\begin{aligned}
\mathbf{0} = & \nabla \cdot [\mu_i (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle)^T)] + \nabla (\lambda_i \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_i \rangle) + \varepsilon_i \rho_i \mathbf{g} \\
& + \nabla \cdot \left[\frac{\mu_i}{V_\mu} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{u}_i dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{u}_i \mathbf{n}_{i\beta} dA \right) \right] + \nabla \left(\frac{\lambda_i}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{u}_i dA \right) \\
& + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\beta\beta} p_\beta + \mu_\beta^* (\nabla \mathbf{v}_\beta + (\nabla \mathbf{v}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{v}_\beta + (\nabla \mathbf{v}_\beta)^T) \right] dA, \quad i = P, Q, N.
\end{aligned} \quad (5.77b)$$

Para obtener la última ecuación se ha aplicado la condición de frontera que expresa la continuidad de los esfuerzos superficiales entre la región- i y la región- β , esto es, la Ec. (5.13c). A continuación, las dos últimas ecuaciones son reescritas en términos de las concentraciones promedio intrínsecas. Además, dado que las integrales superficiales aún contienen variables definidas en la escala

microscópica, es necesario aplicar las siguientes descomposiciones de escala:

$$\mathbf{v}_\beta = \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta, \quad (5.78a)$$

$$\mathbf{u}_i = \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + \tilde{\mathbf{u}}_i, \quad i = P, Q, N. \quad (5.78b)$$

Como resultado de lo anterior, las ecs. (5.77a) y (5.77b) se transforman en:

Región extracelular:

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\varepsilon_\beta \mathbf{P}_{\gamma\sigma} \langle p_\beta \rangle^\beta) + \nabla \cdot [\varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T)] + \nabla \cdot [\varepsilon_\beta \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T)] \\ & + \varepsilon_\beta \rho_\beta \mathbf{g} + \nabla \cdot \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{V_\mu} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right) \right] \\ & + \nabla \cdot \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)}}{V_\mu} : \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right) \right] \\ & + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \\ & + \frac{1}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \\ & + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} \mathbf{n}_{\beta N} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \\ & - \nabla \varepsilon_\beta \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \langle p_\beta \rangle^\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T) \right] \end{aligned} \quad (5.79a)$$

Células

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & \nabla \cdot [\varepsilon_i \mu_i (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T)] + \nabla (\varepsilon_i \lambda_i \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_i \rangle^i) + \varepsilon_i \rho_i \mathbf{g} \\ & + \nabla \cdot \left[\frac{\mu_i}{V} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \tilde{\mathbf{u}}_i dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \tilde{\mathbf{u}}_i \mathbf{n}_{i\beta} dA \right) \right] + \nabla \left(\frac{\lambda_i}{V} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \tilde{\mathbf{u}}_i dA \right) \\ & + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \\ & - \nabla \varepsilon_i \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \langle p_\beta \rangle^\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T) \right], \end{aligned}$$

$$i = P, Q, N. \quad (5.79b)$$

Como consecuencia de que el fluido es incompresible y de la suposición establecida de que el medio es homogéneo, se puede concluir que la fracción volumétrica de cada región no depende de la posición ($\nabla \varepsilon_i = 0$). De esta manera, las ecs. (5.79a) y (5.79b) son simplificadas a:

Región extracelular

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \langle p_\beta \rangle^\beta) + \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T)] + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T)] \\ & + \rho_\beta \mathbf{g} \\ & + \varepsilon_\beta^{-1} \nabla \cdot \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{V_\mu} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right) \right] \\ & + \varepsilon_\beta^{-1} \nabla \cdot \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)}}{V_\mu} : \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right) \right] \\ & + \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \\ & + \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \\ & + \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} \mathbf{n}_{\beta N} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \end{aligned} \quad (5.80a)$$

Células

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & \nabla \cdot [\mu_i (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T)] + \nabla (\lambda_i \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_i \rangle^i) + \rho_i \mathbf{g} \\ & + \varepsilon_i^{-1} \nabla \cdot \left[\frac{\mu_i}{V_\mu} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \tilde{\mathbf{u}}_i dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \tilde{\mathbf{u}}_i \mathbf{n}_{i\beta} dA \right) \right] + \varepsilon_i^{-1} \nabla \cdot \left(\frac{\lambda_i}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \tilde{\mathbf{u}}_i dA \right) \\ & + \frac{\varepsilon_i^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (5.80b)$$

El siguiente paso es derivar el problema de valor a la frontera mediante el cual se calcularán las desviaciones de los promedios intrínsecos a un nivel de escala de observación microscópica.

Problema de cerradura

Para generar las ecuaciones diferenciales cuya solución permitirán el cálculo de las desviaciones microscópicas involucradas en la integrales superficiales de las ecuaciones promediadas, se recurre a la descomposición espacial basada en las ecuaciones (5.78a) y (5.78b) (Gray, 1975). Lo anterior se logra restando las ecs. (5.73a)-(5.74) de la ecuación de continuidad dada por (5.8a), obteniendo así

Células vivas

$$-\varepsilon_i^{-1} \rho_i \frac{\partial \varepsilon_i}{\partial t} + \rho_i \nabla \cdot \tilde{\mathbf{v}}_i = -\mu_{Ai} \bar{M}_i \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_i} \right), \quad i = P, Q. \quad (5.81a)$$

Células muertas

$$-\varepsilon_N^{-1} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} + \nabla \cdot \tilde{\mathbf{v}}_N = 0, \quad (5.81b)$$

Región extracelular

$$-\varepsilon_\beta^{-1} \rho_\beta \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} + \rho_\beta \nabla \cdot \tilde{\mathbf{v}}_\beta = \varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right). \quad (5.81c)$$

Para la obtención de estas ecuaciones, se hizo uso de la suposición de que el medio es homogéneo, es decir, ε_i y ε_β son constantes con la posición. De la misma manera que las ecuaciones de continuidad, la descomposición espacial se aplica a las ecuaciones de cantidad de movimiento, restando la Ec. (5.80a) de la Ec. (5.11a) y la Ec. (5.80b) de la Ec. (5.11b), dando como resultado las siguientes ecuaciones:

Región extracelular

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta) + \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T)] + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T)] \\ & - \nabla \cdot \left[\frac{\varepsilon_\beta^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^*}{V_\mu} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right) \right] \\ & - \nabla \cdot \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \varepsilon_\beta^{-1} \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)}}{V_\mu} : \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA \right. \right. \\ & \left. \left. + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& - \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \\
& - \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \\
& - \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} \mathbf{n}_{\beta N} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA.
\end{aligned} \tag{5.82a}$$

Células

$$\begin{aligned}
\mathbf{0} &= \nabla \cdot [\mu_i (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i)^T)] + \nabla (\lambda_i \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_i) - \nabla \cdot \left(\frac{\varepsilon_i^{-1} \lambda_i}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \tilde{\mathbf{u}}_i) dA \right) \\
& - \nabla \cdot \left[\frac{\varepsilon_i^{-1} \mu_i}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} (\mathbf{n}_{i\beta} \tilde{\mathbf{u}}_i dA + \tilde{\mathbf{u}}_i \mathbf{n}_{i\beta} dA) \right] \\
& - \frac{\varepsilon_i^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\beta} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA, \quad i = P, Q, N.
\end{aligned} \tag{5.82b}$$

Con el fin de determinar si los términos no locales pueden despreciarse, se estimarán los órdenes de magnitud de los siguientes términos locales:

$$\nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T)] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^* \tilde{v}_\beta}{l_\beta^2} \right], \tag{5.83a}$$

$$\nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T)] = \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* H_{\sigma\sigma} \tilde{v}_\beta}{l_\beta^2} \right], \tag{5.83b}$$

$$\nabla \cdot [\mu_i (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i)^T)] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_i \tilde{u}_i}{l_i^2} \right], \tag{5.83c}$$

$$\nabla (\lambda_i \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_i) = \mathbf{O} \left[\frac{\lambda_i \tilde{u}_i}{l_i^2} \right], \tag{5.83d}$$

así como de los términos no locales,

$$\begin{aligned}
& \nabla \cdot \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{V_\beta} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right) \right] \\
& = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^* \tilde{v}_\beta}{l_\beta L} \right],
\end{aligned} \tag{5.83e}$$

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \varepsilon_\beta^{-1} \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)}}{V_\mu} : \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right) \right] \\ &= \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* H_{\sigma\sigma} \tilde{v}_\beta}{l_\beta L} \right], \end{aligned} \quad (5.83f)$$

$$\nabla \cdot \left[\frac{\mu_i}{V_i} \left(\int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \tilde{\mathbf{u}}_i dA + \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \tilde{\mathbf{u}}_i \mathbf{n}_{i\beta} dA \right) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_i \tilde{u}_i}{l_i L} \right], \quad (5.83g)$$

$$\nabla \cdot \left(\frac{\lambda_i}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\sigma}} \mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \tilde{\mathbf{u}}_i) dA \right) = \mathbf{O} \left[\frac{\lambda_i \tilde{u}_i}{l_i L} \right]. \quad (5.83h)$$

Comparando los estimados de los términos no locales con los locales se pueden establecer el siguiente conjunto de suposiciones:

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{V_\beta} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA \right. \right. \\ & \left. \left. + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right) \right] \ll \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T)], \end{aligned} \quad (5.84a)$$

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \varepsilon_\beta^{-1} \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)}}{V_\mu} : \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA \right. \right. \\ & \left. \left. + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \tilde{\mathbf{v}}_\beta + \tilde{\mathbf{v}}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right) \right] \ll \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T)], \end{aligned} \quad (5.84b)$$

$$\nabla \cdot \left(\frac{\varepsilon_i^{-1} \lambda_i}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \tilde{\mathbf{u}}_i) dA \right) \ll \nabla(\lambda_i \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_i), \quad (5.84c)$$

$$\nabla \cdot \left[\frac{\varepsilon_i^{-1} \mu_i}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} (\mathbf{n}_{i\beta} \tilde{\mathbf{u}}_i dA + \tilde{\mathbf{u}}_i \mathbf{n}_{i\beta} dA) \right] \ll \nabla \cdot [\mu_i (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i)^T)]. \quad (5.84d)$$

siempre que las siguientes disparidades de longitudes de escala se satisfagan:

$$l_i, l_\beta \ll L. \quad (5.85)$$

Como resultado de esta restricción, los términos no locales en las ecuaciones de la región extracelular y las células pueden ser eliminados, dando lugar a lo siguiente:

Región extracelular

$$\begin{aligned}
\mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta) + \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T)] + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T)] \\
& - \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \\
& - \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \\
& - \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} \mathbf{n}_{\beta N} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA.
\end{aligned} \tag{5.86a}$$

Células

$$\begin{aligned}
\mathbf{0} = & \nabla \cdot [\mu_i (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i)^T)] + \nabla \cdot (\lambda_i \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_i) \\
& - \frac{\varepsilon_i^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA, \quad i = P, Q, N.
\end{aligned} \tag{5.86b}$$

Para terminar de especificar el problema de cerradura, es necesario plantear las condiciones de frontera, las cuales son obtenidas al aplicar la descomposición espacial a las ecs. (5.13a)-(5.13e). En este punto es conveniente establecer la suposición de que la velocidad en el seno de cada región es mucho mayor que la velocidad de la superficie divisoria, es decir, $\mathbf{v}_i \gg \mathbf{w}_{i\beta}$, para $i = P, Q, N$. Como resultado de lo anterior, las condiciones de frontera toman la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_i \tilde{\mathbf{v}}_i = & -\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_i \langle \mathbf{v}_i \rangle^i + M_A k_{Ai} (\tilde{c}_{A\beta} - K_{eqA\beta i} \tilde{c}_{Ai}) + M_B k_{Bi} (\tilde{c}_{B\beta} - K_{eqB\beta i} \tilde{c}_{Bi}) \\
& + M_C k_{Ci} (\tilde{c}_{C\beta} - K_{eqC\beta i} \tilde{c}_{Ci}) + M_D k_{Di} (\tilde{c}_{D\beta} - K_{eqD\beta i} \tilde{c}_{Di}), \\
& + M_A k_{Ai} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eqj\beta i} \langle c_{Ai} \rangle^i) + M_B k_{Bi} (\langle c_{B\beta} \rangle^\beta - K_{eqB\beta i} \langle c_{Bi} \rangle^i) \\
& + M_C k_{Ci} (\langle c_{C\beta} \rangle^\beta - K_{eqC\beta i} \langle c_{Ci} \rangle^i) + M_D k_{Di} (\langle c_{D\beta} \rangle^\beta - K_{eqD\beta i} \langle c_{Di} \rangle^i), \\
\text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad & i = P, Q,
\end{aligned} \tag{5.87a}$$

$$\begin{aligned}
\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_\beta \tilde{\mathbf{v}}_\beta = & -\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_\beta \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + M_A k_{Ai} (\tilde{c}_{A\beta} - K_{eqA\beta i} \tilde{c}_{Ai}) + M_B k_{Bi} (\tilde{c}_{B\beta} - K_{eqB\beta i} \tilde{c}_{Bi}) \\
& + M_C k_{Ci} (\tilde{c}_{C\beta} - K_{eqC\beta i} \tilde{c}_{Ci}) + M_D k_{Di} (\tilde{c}_{D\beta} - K_{eqD\beta i} \tilde{c}_{Di}) \\
& + M_A k_{Ai} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eqj\beta i} \langle c_{Ai} \rangle^i) + M_B k_{Bi} (\langle c_{B\beta} \rangle^\beta - K_{eqB\beta i} \langle c_{Bi} \rangle^i)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + M_C k_{Ci} (\langle c_{C\beta} \rangle^\beta - K_{eqC\beta i} \langle c_{Ci} \rangle^i) + M_D k_{Di} (\langle c_{D\beta} \rangle^\beta - K_{eqD\beta i} \langle c_{Di} \rangle^i), \\
& \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q,
\end{aligned} \tag{5.87b}$$

$$\tilde{\mathbf{v}}_\beta - \tilde{\mathbf{v}}_N = \langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta N}. \tag{5.87c}$$

Se debe recordar que en el interior del agregado celular, se planteó la solución al problema de cerradura para las desviaciones de la concentración de la especie química clave bajo la suposición de equilibrio local de masa, Ec. (5.45), la cual para el caso de un sistema multicomponente es la siguiente:

$$\tilde{c}_{ji} = \mathbf{b}_{ji} \cdot \nabla \{c_j\}, \quad i = P, Q, \beta; \quad j = A, B, C, D.$$

Además, bajo condiciones de equilibrio, las relaciones entre la concentraciones promedio intrínsecas entre la región extracelular y las células se definen como sigue:

$$\langle c_\beta \rangle^\beta = K_{eqj\beta i} \langle c_{ji} \rangle^i \quad i = P, Q; \quad j = A, B, C, D. \tag{5.88}$$

Lo anterior, conduce a que las ecs. (5.87a) y (5.87b) se simplifiquen a

$$\begin{aligned}
\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_i \tilde{\mathbf{v}}_i &= -\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_i \langle \mathbf{v}_i \rangle^i + M_A k_{Ai} (\tilde{c}_{A\beta} - K_{eqA\beta i} \tilde{c}_{Ai}) + M_B k_{Bi} (\tilde{c}_{B\beta} - K_{eqB\beta i} \tilde{c}_{Bi}) \\
&+ M_C k_{Ci} (\tilde{c}_{C\beta} - K_{eqC\beta i} \tilde{c}_{Ci}) + M_D k_{Di} (\tilde{c}_{D\beta} - K_{eqD\beta i} \tilde{c}_{Di}) \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q,
\end{aligned} \tag{5.89a}$$

$$\begin{aligned}
\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_\beta \tilde{\mathbf{v}}_\beta &= -\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_\beta \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + M_A k_{Ai} (\tilde{c}_{A\beta} - K_{eqA\beta i} \tilde{c}_{Ai}) + M_B k_{Bi} (\tilde{c}_{B\beta} - K_{eqB\beta i} \tilde{c}_{Bi}) \\
&+ M_C k_{Ci} (\tilde{c}_{C\beta} - K_{eqC\beta i} \tilde{c}_{Ci}) + M_D k_{Di} (\tilde{c}_{D\beta} - K_{eqD\beta i} \tilde{c}_{Di}) \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q,
\end{aligned} \tag{5.89b}$$

Después de sustituir la Ec. (5.88) en las ecuaciones anteriores éstas se convierten en:

$$\begin{aligned}
\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_i \tilde{\mathbf{v}}_i &= -\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_i \langle \mathbf{v}_i \rangle^i + M_A k_{Ai} (\mathbf{b}_{A\beta} - K_{eq,A\beta i} \mathbf{b}_{Ai}) \cdot \nabla \{c_A\} \\
&+ M_B k_{Bi} (\mathbf{b}_{B\beta} - K_{eq,B\beta i} \mathbf{b}_{Bi}) \cdot \nabla \{c_B\} \\
&+ M_C k_{Ci} (\mathbf{b}_{C\beta} - K_{eq,C\beta i} \mathbf{b}_{Ci}) \cdot \nabla \{c_C\} \\
&+ M_D k_{Di} (\mathbf{b}_{D\beta} - K_{eq,D\beta i} \mathbf{b}_{Di}) \cdot \nabla \{c_D\}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q,
\end{aligned} \tag{5.90a}$$

$$\begin{aligned}
\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_\beta \tilde{\mathbf{v}}_\beta &= -\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_\beta \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + M_A k_{Ai} (\mathbf{b}_{A\beta} - K_{eq,A\beta i} \mathbf{b}_{Ai}) \cdot \nabla \{c_A\} \\
&+ M_B k_{Bi} (\mathbf{b}_{B\beta} - K_{eq,B\beta i} \mathbf{b}_{Bi}) \cdot \nabla \{c_B\} \\
&+ M_C k_{Ci} (\mathbf{b}_{C\beta} - K_{eq,C\beta i} \mathbf{b}_{Ci}) \cdot \nabla \{c_C\} \\
&+ M_D k_{Di} (\mathbf{b}_{D\beta} - K_{eq,D\beta i} \mathbf{b}_{Di}) \cdot \nabla \{c_D\}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q.
\end{aligned} \tag{5.90b}$$

Finalmente, se aplica la descomposición espacial a las ecs. (5.13c)-(5.13e) obteniendo así lo siguiente:

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) - \mu_i (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i)^T) \right. \\ \left. - \lambda_i \mathbf{l} \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_i \right] = \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[\mu_i (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T) + \lambda_i \mathbf{l} \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + \mathbf{P}_{\gamma\sigma} \langle p_\beta \rangle^\beta \right. \\ \left. - \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T) - \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T) \right], \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (5.90c)$$

junto con las condiciones de periodicidad

$$\tilde{\mathbf{v}}_i = f(t, \mathbf{r}_i), \quad \text{en } \Omega_{ie}, \quad i = \beta, P, Q, N, \quad (5.90d)$$

$$\tilde{\mathbf{u}}_i = f(t, \mathbf{r}_i), \quad \text{en } \Omega_{ie}, \quad i = P, Q, N, \quad (5.90e)$$

y las restricciones sobre los campos de las desviaciones

$$\langle \tilde{\mathbf{v}}_i \rangle^i = \mathbf{0}, \quad (5.90f)$$

$$\langle \tilde{\mathbf{u}}_i \rangle^i = \mathbf{0}, \quad (5.90g)$$

Como se mencionó, es conveniente que la solución del problema de cerradura se restrinja a una celda unitaria periódica. Esto conduce a que las condiciones a las entradas y salidas del sistema puedan ser reemplazadas por condiciones de periodicidad tal que

$$\tilde{\mathbf{v}}_i(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k) = \tilde{\mathbf{v}}_i(\mathbf{r}_i), \quad i = P, Q, N, \beta; \quad k = 1, 2, 3, \quad (5.90h)$$

$$\tilde{\mathbf{u}}_i(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k) = \tilde{\mathbf{u}}_i(\mathbf{r}_i), \quad i = P, Q, N; \quad k = 1, 2, 3. \quad (5.90i)$$

Simplificación del problema de cerradura

Como puede observarse, el problema de valor en la frontera generado para cerrar el modelo mecánico depende de la solución del problema de cerradura asociado al modelo de equilibrio de masa para cada una de las especies químicas involucradas en el metabolismo celular, cuya estructura matemática corresponde al de las ecs. (5.47a)-(5.47e). Con el fin de reducir el número de ecuaciones que tienen que ser resueltas, se impondrá una suposición adicional, la cual consiste en establecer que las velocidades de transporte interfacial de las especies químicas están relacionadas estequiométricamente. Lo anterior es cierto si el proceso de transporte de masa de todas las especies químicas que atraviesan la membrana celular ocurre en estado estacionario, es decir, todo lo que se transporta en el interior del agregado es metabolizado en el interior de las células, no existiendo

acumulación de especies químicas en el interior del agregado. Como resultado de esta suposición, las condiciones de frontera dadas por las ecs. (5.90a)-(5.90b) se reducen a:

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_i \tilde{\mathbf{v}}_i &= -\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_i \langle \mathbf{v}_i \rangle^i + k_{Ai} \bar{M}_i (\mathbf{b}_{A\beta} - K_{eq, A\beta i} \mathbf{b}_{Ai}) \cdot \nabla \{c_A\}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (5.91a) \\ \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \rho_\beta \tilde{\mathbf{v}}_\beta &= -\mathbf{n}_{\beta P} \cdot \rho_\beta \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + k_{Ai} \bar{M}_i (\mathbf{b}_{A\beta} - K_{eq, A\beta i} \mathbf{b}_{Ai}) \cdot \nabla \{c_A\}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \end{aligned} \quad (5.91b)$$

donde $\bar{M}_i = M_{Ai} + \eta_{Bi} M_{Bi} - \eta_{Ci} M_{Ci} - \eta_{Di} M_{Di}$, $i = P, Q$.

Resumen del problema de cerradura

El problema de cerradura planteado anteriormente puede dividirse en dos problemas de valor a la frontera y son los siguientes:

Problema I

$$\nabla \cdot \tilde{\mathbf{v}}_i = \varepsilon_i^{-1} \frac{\partial \varepsilon_i}{\partial t} - \frac{\mu_{Ai} \bar{M}_i}{\rho_i} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_i} \right), \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q. \quad (5.92a)$$

$$\nabla \cdot \tilde{\mathbf{v}}_N = \varepsilon_N^{-1} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t}, \quad \text{en } \mathcal{V}_N, \quad (5.92b)$$

$$\nabla \cdot \tilde{\mathbf{v}}_\beta = \frac{\varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\varepsilon_\beta \rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \frac{\varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\varepsilon_\beta \rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) + \frac{1}{\varepsilon_\beta} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \quad (5.92c)$$

las ecuaciones de continuidad anteriores, son resueltas con la ecuación de cantidad de movimiento de la región extracelular,

$$\begin{aligned} \mathbf{0} &= -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta) + \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T)] + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T)] \\ &\quad - \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \\ &\quad - \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA \\ &\quad - \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} \mathbf{n}_{\beta N} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta. \end{aligned} \quad (5.92d)$$

las condiciones de frontera provienen de la definición del flux de masa total entre las células vivas y la región extracelular,

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_i \tilde{\mathbf{v}}_i = -\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_i \langle \mathbf{v}_i \rangle^i + k_{Ai} \bar{M}_i (\mathbf{b}_{A\beta} - K_{eq,A\beta i} \mathbf{b}_{Ai}) \cdot \nabla \{c_A\}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (5.92e)$$

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_\beta \tilde{\mathbf{v}}_\beta = -\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \rho_\beta \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + k_{Ai} \bar{M}_i (\mathbf{b}_{A\beta} - K_{eq,A\beta i} \mathbf{b}_{Ai}) \cdot \nabla \{c_A\}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (5.92f)$$

y la continuidad de las velocidades de las células muertas y el fluido extracelular,

$$\tilde{\mathbf{v}}_\beta - \tilde{\mathbf{v}}_N = \langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta N}. \quad (5.92g)$$

Las condiciones de periodicidad son

$$\tilde{\mathbf{v}}_i(\mathbf{r}_i) = \mathbf{v}_i(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad i = P, Q, N, \beta \quad k = 1, 2, 3, \quad (5.92h)$$

$$\tilde{p}_\beta(\mathbf{r}_\beta) = \tilde{p}_\beta(\mathbf{r}_\beta + \mathbf{l}_k) \quad i = P, Q, N, \beta \quad k = 1, 2, 3, \quad (5.92i)$$

Como puede observarse, la solución del problema mecánico requiere de la solución del problema del transporte de masa de la especie química A , representado por las ecs. (5.47a)-(5.47e). Además, es importante señalar que para cerrar las ecuaciones cantidad de movimiento a la escala Darcy no es necesario calcular las desviaciones de la velocidad de cada tipo de célula, $\tilde{\mathbf{v}}_i$ ($i = P, Q, N$) sino, sólo determinar $\tilde{\mathbf{v}}_\beta$ y \tilde{p}_β del fluido. Con base en lo anterior, la parte del problema I que es necesario resolver consiste en las ecs. (5.92b), (5.92c), (5.92d), (5.92f), (5.92g), (5.92h) y (5.92i). Por lo tanto, la solución del problema I se plantea en función de las fuentes presentes en las ecuaciones diferenciales y en las condiciones de frontera, esto es,

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{v}}_\beta = & \mathbf{B}_\beta \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + \mathbf{B}_{\beta N} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) + \mathbf{F}_\beta \cdot \nabla \{c_A\} + \mathbf{a}_{\beta P} R_P(\{c_A\}) + \mathbf{a}_{\beta Q} R_Q(\{c_A\}) \\ & + \mathbf{d}_{\beta \varepsilon_\beta}^{-1} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} + \mathbf{d}_{\beta N \varepsilon_N}^{-1} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t}, \end{aligned} \quad (5.93a)$$

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{v}}_N = & \mathbf{B}_N \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + \mathbf{B}_{NN} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) + \mathbf{F}_N \cdot \nabla \{c_A\} + \mathbf{a}_{NP} R_P(\{c_A\}) + \mathbf{a}_{NQ} R_Q(\{c_A\}) \\ & + \mathbf{d}_{N \varepsilon_\beta}^{-1} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} + \mathbf{d}_{NN \varepsilon_N}^{-1} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t}, \end{aligned} \quad (5.93b)$$

$$\begin{aligned} \tilde{p}_\beta = & \mu_{\gamma\sigma}^* \left[\mathbf{b}_\beta \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + \mathbf{b}_{\beta N} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) + \mathbf{f}_\beta \cdot \nabla \{c_A\} + a_{\beta P} R_P(\{c_A\}) + a_{\beta Q} R_Q(\{c_A\}) \right. \\ & \left. + d_{\beta \varepsilon_\beta}^{-1} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} + d_{\beta N \varepsilon_N}^{-1} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right]. \end{aligned} \quad (5.93c)$$

donde

$$R_i(\{c_A\}) = \frac{\varepsilon_i \mu_{Ai} \bar{M}_i}{\varepsilon_\beta \rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_i} \right), \quad i = P, Q.$$

Problema II

El problema II consiste en resolver la ecuación de movimiento de las células que está acoplada al problema I mediante la condición de frontera que expresa la continuidad de los esfuerzos superficiales. El conjunto de ecuaciones es:

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & \nabla \cdot [\mu_i (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i)^T)] + \nabla (\lambda_i \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_i) \\ & - \frac{\varepsilon_i^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) \right] dA, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (5.94a)$$

La condición de frontera es,

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \tilde{p}_\beta + \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) + \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta + (\nabla \tilde{\mathbf{v}}_\beta)^T) - \mu_i (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i + (\nabla \tilde{\mathbf{u}}_i)^T) \right. \\ \left. - \lambda_i \mathbf{I} \nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}}_i \right] = \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[\mu_i (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T) + \lambda_i \mathbf{I} \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + \mathbf{P}_{\gamma\sigma} \langle p_\beta \rangle^\beta \right. \\ \left. - \mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T) - \varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T) \right], \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (5.94b)$$

La condición de periodicidad es:

$$\tilde{\mathbf{u}}_i(\mathbf{r}_i) = \tilde{\mathbf{u}}_i(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad i = P, Q, N. \quad k = 1, 2, 3. \quad (5.94c)$$

La solución del problema de cerradura del problema II se expresa en términos de las fuentes y es la siguiente:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{u}}_i = & \mathbf{C}_{ii}^{(3)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T) + \mathbf{C}_{i\beta}^{(3)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T) + \mathbf{D}_i \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + \mathbf{D}_{iN} \cdot (\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) \\ & + \mathbf{A}_i \cdot \nabla \{c_A\} + \mathbf{c}_i \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + \mathbf{h}_i \langle p_\beta \rangle^\beta + \mathbf{g}_{iP} R_P(\{c_A\}) + \mathbf{g}_{iQ} R_Q(\{c_A\}) + \mathbf{p}_i \varepsilon_\beta^{-1} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} + \mathbf{p}_{iN} \varepsilon_N^{-1} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t}, \\ & i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (5.95)$$

Forma cerrada de las ecuaciones de cantidad de movimiento promedio

Con base en las soluciones de los problemas cerradura que se plantearon anteriormente, es posible cerrar las ecuaciones de cantidad de movimiento promediadas representadas por las ecs. (5.80a) y (5.80b), dando como resultado lo siguiente:

Región extracelular

$$\begin{aligned}
\mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \langle p_\beta \rangle^\beta) + \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T)] + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T)] \\
& + \rho_\beta \mathbf{g} + \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{Z}_\beta^{(3)} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta] + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\mathbf{Z}_\beta^{(3)} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)] + \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{Z}_{\beta N}^{(3)} \cdot (\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)] \\
& + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\mathbf{Z}_{\beta N}^{(3)} \cdot (\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta))] + \nabla \cdot [\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{J}_\beta^{(3)} \cdot \nabla \{c_A\}] + \nabla \cdot [\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\mathbf{J}_\beta^{(3)} \cdot \nabla \{c_A\})] \\
& + \nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{S}_{\beta P} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \right] + \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{S}_{\beta P} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \right] \\
& + \nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{S}_{\beta Q} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right] + \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{S}_{\beta Q} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right] \\
& + \nabla \cdot \left[\varepsilon_\beta^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{M}_\beta \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \right] + \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{M}_\beta \varepsilon_\beta^{-1} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \right] + \nabla \cdot \left[\varepsilon_N^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{M}_{\beta N} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right] \\
& + \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{M}_{\beta N} \varepsilon_N^{-1} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right] - \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1}) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \\
& - \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1}) \cdot (\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) + \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{G}_{\beta P} + \mathbf{G}_{\beta Q} + \mathbf{G}_{\beta N}) \cdot \nabla \{c_A\} \\
& + \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{k}_{\beta P, P} + \mathbf{k}_{\beta P, Q} + \mathbf{k}_{\beta P, N}) \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \\
& + \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{k}_{\beta Q, P} + \mathbf{k}_{\beta Q, Q} + \mathbf{k}_{\beta Q, N}) \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) + \varepsilon_\beta^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{m}_{\beta P} + \mathbf{m}_{\beta Q} + \mathbf{m}_{\beta N}) \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \\
& + \varepsilon_N^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{m}_{\beta N, P} + \mathbf{m}_{\beta N, Q} + \mathbf{m}_{\beta N, N}) \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t}. \tag{5.96}
\end{aligned}$$

donde, los coeficientes efectivos asociados a la ecuación anterior se definen como sigue:

$$\mathbf{Z}_\beta^{(3)} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \left[\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \mathbf{B}_\beta + \mathbf{B}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \mathbf{B}_\beta + \mathbf{B}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \mathbf{B}_\beta + \mathbf{B}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right] \tag{5.97a}$$

$$\mathbf{Z}_{\beta N}^{(3)} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \left[\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \mathbf{B}_{\beta N} + \mathbf{B}_{\beta N} \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \mathbf{B}_{\beta N} + \mathbf{B}_{\beta N} \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \mathbf{B}_{\beta N} + \mathbf{B}_{\beta N} \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right] \tag{5.97b}$$

$$\mathbf{J}_\beta^{(3)} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \left[\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \mathbf{F}_\beta + \mathbf{F}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \mathbf{F}_\beta + \mathbf{F}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \mathbf{F}_\beta + \mathbf{F}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA \right] \quad (5.97c)$$

$$\mathbf{S}_{\beta P} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V} \left[\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \mathbf{a}_{\beta P} + \mathbf{a}_{\beta P} \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \mathbf{a}_{\beta P} + \mathbf{a}_{\beta P} \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \mathbf{a}_{\beta P} + \mathbf{a}_{\beta P} \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right] \quad (5.97d)$$

$$\mathbf{S}_{\beta Q} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \left[\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \mathbf{a}_{\beta Q} + \mathbf{a}_{\beta Q} \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \mathbf{a}_{\beta Q} + \mathbf{a}_{\beta Q} \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \mathbf{a}_{\beta Q} + \mathbf{a}_{\beta Q} \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right] \quad (5.97e)$$

$$\mathbf{M}_\beta = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \left[\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \mathbf{d}_\beta + \mathbf{d}_\beta \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \mathbf{d}_\beta + \mathbf{d}_\beta \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \mathbf{d}_\beta + \mathbf{d}_\beta \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right], \quad (5.97f)$$

$$\mathbf{M}_{\beta N} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \left[\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} (\mathbf{n}_{\beta P} \mathbf{d}_{\beta N} + \mathbf{d}_{\beta N} \mathbf{n}_{\beta P}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} (\mathbf{n}_{\beta Q} \mathbf{d}_{\beta N} + \mathbf{d}_{\beta N} \mathbf{n}_{\beta Q}) dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta N}} (\mathbf{n}_{\beta N} \mathbf{d}_{\beta N} + \mathbf{d}_{\beta N} \mathbf{n}_{\beta N}) dA \right], \quad (5.97g)$$

y los coeficientes de medio efectivo interfaciales se definen como sigue a continuación:

$$-\varepsilon_\beta \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[-\mathbf{P}_\beta \mathbf{b}_\beta + \nabla \mathbf{B}_\beta + (\nabla \mathbf{B}_\beta)^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{B}_\beta + (\nabla \mathbf{B}_\beta)^T) \right] dA \quad i = P, Q, N, \quad (5.97h)$$

$$-\varepsilon_\beta \mathbf{K}_{\beta N, i}^{-1} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[-\mathbf{P}_\beta \mathbf{b}_{\beta N} + \nabla \mathbf{B}_{\beta N} + (\nabla \mathbf{B}_{\beta N})^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{B}_{\beta N} + (\nabla \mathbf{B}_{\beta N})^T) \right] dA \quad i = P, Q, N, \quad (5.97i)$$

$$\mathbf{G}_{\beta i} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[-\mathbf{P}_\beta \mathbf{f}_\beta + \nabla \mathbf{F}_\beta + (\nabla \mathbf{F}_\beta)^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{F}_\beta + (\nabla \mathbf{F}_\beta)^T) \right] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.97j)$$

$$\mathbf{k}_{\beta P, i} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[-\mathbf{P}_\beta \mathbf{a}_{\beta P} + \nabla \mathbf{a}_{\beta P} + (\nabla \mathbf{a}_{\beta P})^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{a}_{\beta P} + (\nabla \mathbf{a}_{\beta P})^T) \right] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.97k)$$

$$\mathbf{k}_{\beta Q,i} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[-\mathbf{P}_\beta \mathbf{a}_{\beta Q} + \nabla \mathbf{a}_{\beta Q} + (\nabla \mathbf{a}_{\beta Q})^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{a}_{\beta Q} + (\nabla \mathbf{a}_{\beta Q})^T) \right] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.97l)$$

$$\mathbf{m}_{\beta i} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[-\mathbf{P}_\beta \mathbf{d}_\beta + \nabla \mathbf{d}_\beta + (\nabla \mathbf{d}_\beta)^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{d}_\beta + (\nabla \mathbf{d}_\beta)^T) \right] dA \quad i = P, Q, N, \quad (5.97m)$$

$$\mathbf{m}_{\beta N,i} = \frac{\varepsilon_\beta^{-1}}{V_\mu} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[-\mathbf{P}_\beta \mathbf{d}_{\beta N} + \nabla \mathbf{d}_{\beta N} + (\nabla \mathbf{d}_{\beta N})^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{d}_{\beta N} + (\nabla \mathbf{d}_{\beta N})^T) \right] dA \quad i = P, Q, N, \quad (5.97n)$$

donde $\mathbf{K}_{\beta i}^{-1}$ es el coeficiente de permeabilidad del fluido a través de la célula- i , $i = P, Q, N$. Con base en la solución dada por la Ec. (5.95), la forma cerrada de la ecuación del sólido representada por la Ec. (5.80b):

Células

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{P}_i \langle p_\beta \rangle^\beta \right] + \nabla \cdot \left[\mu_i (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T) \right] + \nabla \cdot \left[\lambda_i \mathbf{D}_i \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_i \rangle^i \right] + \rho_i \mathbf{g} \\ & + \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Q}_{ii}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T) \right] + \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Q}_{i\beta}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T) \right] \\ & + \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Z}_i^{(3)} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right] + \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Z}_{iN}^{(3)} \cdot (\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) \right] + \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{J}_i^{(3)} \cdot \nabla \{c_A\} \right] \\ & + \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{S}_{iP} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \right] + \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{S}_{iQ} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right] \\ & + \nabla \cdot \left[\varepsilon_\beta^{-1} \mu_i \mathbf{M}_i \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \right] + \nabla \cdot \left[\varepsilon_N^{-1} \mu_i \mathbf{M}_{iN} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right] + \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta N,i}^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) \\ & - \varepsilon_\beta \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{G}_{\beta i} \cdot \nabla \{c_A\} - \varepsilon_\beta \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{k}_{\beta P,i} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \\ & + \varepsilon_\beta \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{k}_{\beta Q,i} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) - \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{m}_{\beta i} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} - \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{m}_{\beta N,i} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t}, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (5.98)$$

donde los coeficientes efectivos asociados a la ecuación del sólido se definen a continuación:

$$\mathbf{P}_i = -\frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} [\alpha_i \mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{h}_i) + \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{h}_i + \mathbf{h}_i \mathbf{n}_{i\beta}] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.99a)$$

$$\mathbf{D}_i = \mathbf{l} + \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} [\mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{c}_i) + \alpha_i^{-1} (\mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{c}_i + \mathbf{c}_i \mathbf{n}_{i\beta})] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.99b)$$

$$\mathbf{S}_{iP} = \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} [\alpha_i \mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{g}_{iP}) + \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{g}_{iP} + \mathbf{g}_{iP} \mathbf{n}_{i\beta}] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.99c)$$

$$\mathbf{S}_{iQ} = \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} [\alpha_i \mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{g}_{iQ}) + \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{g}_{iQ} + \mathbf{g}_{iQ} \mathbf{n}_{i\beta}] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.99d)$$

$$\mathbf{M}_i = \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} [\alpha_i \mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{p}_i) + \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{p}_i + \mathbf{p}_i \mathbf{n}_{i\beta}] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.99e)$$

$$\mathbf{M}_{iN} = \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} [\alpha_i \mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{p}_{iN}) + \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{p}_{iN} + \mathbf{p}_{iN} \mathbf{n}_{i\beta}] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.99f)$$

$$\mathbf{Z}_i^{(3)} = \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} [\alpha_i \mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{D}_i) + \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{D}_i + \mathbf{D}_i \mathbf{n}_{i\beta}] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.99g)$$

$$\mathbf{Z}_{iN}^{(3)} = \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} [\alpha_i \mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{D}_{iN}) + \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{D}_{iN} + \mathbf{D}_{iN} \mathbf{n}_{i\beta}] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.99h)$$

$$\mathbf{J}_i^{(3)} = \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} [\alpha_i \mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{A}_i) + \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{A}_i + \mathbf{A}_i \mathbf{n}_{i\beta}] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.99i)$$

$$\mathbf{Q}_{ii}^{(4)} = \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} [\alpha_i \mathbf{l}^{(2)}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{C}_{ii}^{(3)}) + \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{C}_{ii}^{(3)} + \mathbf{C}_{ii}^{(3)} \mathbf{n}_{i\beta}] dA, \quad i = P, Q, N, \quad (5.99j)$$

$$\mathbf{Q}_{i\beta}^{(4)} = \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} [\alpha_i \mathbf{l}(\mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathbf{C}_{i\beta}^{(3)}) + \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{C}_{i\beta}^{(3)} + \mathbf{C}_{i\beta}^{(3)} \mathbf{n}_{i\beta}] dA \quad i = P, Q, N, \quad (5.99k)$$

La determinación de los coeficientes efectivos definidos anteriormente, requiere de la solución de los problemas de cerradura asociados a las variables que los definen. Estos problemas son presentados en el Apéndice D.

5.5.3. Simplificación de las ecuaciones de cantidad de movimiento a la escala Darcy

Con un procedimiento similar al desarrollado en la Sección 4.3.4, basado en un análisis de orden de magnitud de cada uno de los términos de las ecuaciones de cantidad de movimiento promediadas, es posible demostrar que algunos de los términos contenidos en las ecs. 5.96 y (5.98) pueden eliminarse. Este análisis es presentado de forma completa en el Apéndice E. Aquí sólo se listan las restricciones que permiten simplificar considerablemente a la Ec. 5.96 y son las siguientes:

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{Z}_\beta^{(3)} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \quad (5.100a)$$

$$\varepsilon_\beta^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{m}_{\beta P} + \mathbf{m}_{\beta Q} + \mathbf{m}_{\beta N} \right) \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta. \quad (5.100b)$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{Z}_{\beta N}^{(3)} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1} \right) \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right), \quad (5.100c)$$

$$\begin{aligned} & \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{k}_{\beta P, P} + \mathbf{k}_{\beta P, Q} + \mathbf{k}_{\beta P, N} \right) \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \\ & + \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{k}_{\beta Q, P} + \mathbf{k}_{\beta Q, Q} + \mathbf{k}_{\beta Q, N} \right) \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \end{aligned} \quad (5.100d)$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left(\mathbf{Z}_\beta^{(3)} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.100e)$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left(\mathbf{Z}_{\beta N}^{(3)} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \right) \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1} \right) \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right), \quad (5.100f)$$

$$\varepsilon_N^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{m}_{\beta N, P} + \mathbf{m}_{\beta N, Q} + \mathbf{m}_{\beta N, N} \right) \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \quad (5.100g)$$

Las restricciones anteriores son válidas si se satisfacen las siguientes disparidades de escala:

$$\frac{l_\beta}{L} \ll 1, \quad (5.100h)$$

$$\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* l_\beta}{\mu_{\gamma\sigma}^* L} \ll 1, \quad (5.100i)$$

$$\frac{l_\beta \langle v_N \rangle^N}{L \langle v_\beta \rangle^\beta} \ll 1. \quad (5.100j)$$

También se ha demostrado que el siguiente conjunto de restricciones,

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{J}_\beta^{(3)} \cdot \nabla \{c_A\} \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.101a)$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left(\mathbf{J}_\beta^{(3)} \cdot \nabla \{c_A\} \right) \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.101b)$$

es válida si se satisfacen las siguientes restricciones de escala:

$$\varepsilon_\beta \frac{l_\beta}{L} \ll 1, \quad (5.101c)$$

$$\varepsilon_\beta \frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* l_\beta}{\mu_{\gamma\sigma}^* L} \ll 1. \quad (5.101d)$$

El siguiente conjunto de desigualdades es válido

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{S}_{\beta P} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \right] + \nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{S}_{\beta Q} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right] \\ & \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \end{aligned} \quad (5.102a)$$

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{S}_{\beta P} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \right] + \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{S}_{\beta Q} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right] \\ & \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \end{aligned} \quad (5.102b)$$

$$\nabla \cdot \left[\varepsilon_\beta^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{M}_\beta \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.102c)$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{M}_\beta \varepsilon_\beta^{-1} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.102d)$$

$$\nabla \cdot \left[\varepsilon_N^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{M}_{\beta N} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.102e)$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{M}_{\beta N} \varepsilon_N^{-1} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.102f)$$

siempre que las siguientes restricciones se satisfagan:

$$\left(\frac{l_\beta}{L} \right)^2 \ll 1, \quad (5.102g)$$

$$\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^*}{\mu_{\gamma\sigma}^*} \left(\frac{l_\beta}{L} \right)^2 \ll 1, \quad (5.102h)$$

$$\left(\frac{l_\beta}{L} \right)^2 \frac{\langle v_N \rangle^N}{\langle v_\beta \rangle^\beta} \ll 1, \quad (5.102i)$$

$$\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^*}{\mu_{\gamma\sigma}^*} \left(\frac{l_\beta}{L} \right)^2 \frac{\langle v_N \rangle^N}{\langle v_\beta \rangle^\beta} \ll 1. \quad (5.102j)$$

Finalmente, se pueden proponer las siguientes desigualdades:

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \left(\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T \right) \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \quad (5.103a)$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left(\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T \right) \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.103b)$$

las cuales son válidas si se satisface el siguiente conjunto de restricciones de escala:

$$\varepsilon_\beta \left(\frac{l_\beta}{L} \right)^2 \ll 1, \quad (5.103c)$$

$$\varepsilon_\beta \frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^*}{\mu_{\gamma\sigma}^*} \left(\frac{l_\beta}{L} \right)^2 \ll 1. \quad (5.103d)$$

Como consecuencia de las restricciones (5.100h)-(5.100j), (5.101c)-(5.101d), (5.102g)-(5.102j) y (5.103c)-(5.103d), la ecuación de cantidad de movimiento promediada de la región extracelular se reduce a lo siguiente:

Región extracelular

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot \left(\mathbf{P}_\beta \langle p_\beta \rangle^\beta \right) + \rho_\beta \mathbf{g} - \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \\ & - \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1} \right) \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) + \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{G}_{\beta P} + \mathbf{G}_{\beta Q} + \mathbf{G}_{\beta N}) \cdot \nabla \{c_A\}, \end{aligned} \quad (5.104)$$

Además de las restricciones que permitieron simplificar a la ecuación de la región extracelular, es posible plantear otras más, con el objetivo de reducir la ecuación de cantidad de movimiento de las células, Ec. (5.111). Se comienza con las siguientes suposiciones:

$$\varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{m}_{\beta i} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.105a)$$

$$\varepsilon_N^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{m}_{\beta N, i} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.105b)$$

las cuales son válidas si

$$\frac{l_\beta}{L} \ll 1, \quad (5.105c)$$

$$\frac{l_\beta \langle v_N \rangle^N}{L \langle v_\beta \rangle^\beta} \ll 1, \quad (5.105d)$$

Las siguientes desigualdades se cumplen:

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Z}_i^{(3)} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.106a)$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Z}_{iN}^{(3)} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta N, i}^{-1} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right), \quad (5.106b)$$

si

$$\frac{l_i}{\varepsilon_i L} \ll 1. \quad (5.106c)$$

Posteriormente, se tiene la siguiente restricción:

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{J}_i^{(3)} \cdot \nabla \{c_A\} \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.107a)$$

la cual es válida cuando se satisface lo siguiente:

$$\frac{\varepsilon_i l_i}{L} \ll 1. \quad (5.107b)$$

La siguiente desigualdad

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Q}_{i\beta}^{(4)} : \left(\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T \right) \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.108a)$$

es válida si se satisface la siguiente restricción de escala:

$$\frac{l_\beta^2}{L^2} \ll 1, \quad (5.108b)$$

Luego, se tienen las siguientes restricciones:

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{S}_{iP} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_i \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \right] \\ & + \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{S}_{iQ} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_i \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \end{aligned} \quad (5.109a)$$

y

$$\nabla \cdot \left[\varepsilon_\beta^{-1} \mu_i \mathbf{M}_i \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.109b)$$

las cuales, se satisfacen si la siguientes restricciones se cumplen:

$$\frac{l_\beta^2}{\varepsilon_i L^2} \ll 1. \quad (5.109c)$$

Finalmente, la siguiente restricción se satisface:

$$\nabla \cdot \left[\varepsilon_N^{-1} \mu_i \mathbf{M}_{iN} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (5.110a)$$

siempre que,

$$\frac{1}{\varepsilon_i} \frac{l_\beta^2}{L^2} \frac{\langle v_N \rangle^N}{\langle v_N \rangle^N} \ll 1. \quad (5.110b)$$

Como resultado de las restricciones representadas por las ecs. (5.105c), (5.105d), (5.106c), (5.107b), 5.108b, (5.109c) y (5.110b), la ecuación de cantidad de movimiento de las células, se reduce a lo que sigue:

Células

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{P}_i \langle p_\beta \rangle^\beta \right] + \nabla \cdot \left[\mu_i (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T) \right] + \nabla \cdot \left[\lambda_i \mathbf{D}_i \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_i \rangle^i \right] + \rho_i \mathbf{g} \\ & + \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Q}_{ii}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T) \right] + \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta N, i}^{-1} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \\ & - \varepsilon_\beta \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{G}_{\beta i} \cdot \nabla \{c_A\}, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (5.111)$$

5.6. Resumen de las ecuaciones que describen el transporte de masa y de cantidad de movimiento a la escala-Darcy

El objetivo de este proyecto de investigación es el desarrollo de modelos de medio efectivo que describan el crecimiento de sistemas multicelulares a la escala-Darcy, sobre la base de una descripción subcelular y microscópica que se rige por el conjunto de suposiciones establecidas en las Secciones 4.1.2 y (5.1). Para ello, en la Sección 5.5, se desarrollaron y se presentaron las ecuaciones de continuidad promediadas para cada población celular junto con la región extracelular y se muestran a continuación:

Células-P

$$\rho_P \frac{\partial \varepsilon_P}{\partial t} + \rho_P \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_P \rangle = \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right), \quad (5.112a)$$

Células-Q

$$\rho_Q \frac{\partial \varepsilon_Q}{\partial t} + \rho_Q \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_Q \rangle = \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right), \quad (5.112b)$$

Células-N

$$\rho_N \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} + \rho_N \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_N \rangle = 0, \quad (5.112c)$$

donde $\alpha_i = K_{Ai} K_{eq\beta i}$.

Región extracelular

$$\rho_\beta \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} + \rho_\beta \nabla \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle = -\varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) - \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right). \quad (5.112d)$$

Nótese que, para resolver estas ecuaciones es necesario conocer la concentración promedio ponderada de la especie química A , $\{c_A\}$. Esto es consecuencia de la hipótesis establecida de que el crecimiento del sistema multicelular está controlado por el transporte y reacción de una sustancia química. En la Sección 5.4, se obtuvo la ecuación de transporte que describe a la distribución de una especie química clave, A , en el interior de un agregado multicelular, Ec. (5.43). Debido a que existe una disparidad de tiempo característicos entre los tiempos de transporte y el tiempo de crecimiento celular, siendo más grande éste último (Picioeanu *y col.*, 2000; Skowlund, 1990), la Ec. (5.43) es utilizada en estado estacionario, esto es,

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_{eff} \cdot \nabla \{c_A\}) = \varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q}. \quad (5.113)$$

Además de la ecuación de transporte de especies químicas, es necesario cerrar las ecuaciones (5.112a)- (5.112d) con modelos mecánicos, basados en balances de masa y cantidad de movimiento, que permiten la determinación de las velocidades promedio de la región extracelular y de las células. En la Sección (5.5) también se desarrollaron las ecuaciones promediadas de cantidad de movimiento y son las siguientes:

Región extracelular

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot \left(\mathbf{P}_\beta \langle p_\beta \rangle^\beta \right) + \rho_\beta \mathbf{g} - \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \\ & - \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1} \right) \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) + \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{G}_{\beta P} + \mathbf{G}_{\beta Q} + \mathbf{G}_{\beta N} \right) \cdot \nabla \{c_A\}, \end{aligned} \quad (5.114a)$$

Células

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{P}_i \langle p_\beta \rangle^\beta \right] + \nabla \cdot \left[\mu_i \left(\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T \right) \right] + \nabla \cdot \left[\lambda_i \mathbf{D}_i \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_i \rangle^i \right] + \rho_i \mathbf{g} \\ & + \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Q}_{ii}^{(4)} : \left(\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T \right) \right] + \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta N, i}^{-1} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \\ & - \varepsilon_\beta \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{G}_{\beta i} \cdot \nabla \{c_A\}, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (5.114b)$$

Es importante señalar que la ecuación (5.114b) no puede ser utilizada directamente con las ecs. (5.112a)-5.112c, ya que la primera está en términos del promedio del vector deformación y no en términos de la velocidad superficial. Para resolver este problema, en la siguiente sección se desarrollará una metodología, usualmente usada en la teoría de Biot y en la teoría de mezclas, que permitirá establecer una relación entre los vectores desplazamiento y velocidad.

5.7. Tratamiento algebraico de las ecuaciones de movimiento a la escala-Darcy.

En la Sección 4.3.5, se presentó un análisis en la región extracelular para definir a la velocidad promedio del sólido deformable en términos del promedio del vector desplazamiento, ver Ec. (4.136). Si esta relación se utiliza a este nivel de escala, se tiene la siguiente expresión

$$\langle \mathbf{v}_i \rangle^i = \frac{\partial \langle \mathbf{u}_i \rangle^i}{\partial t} - \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \tilde{\mathbf{u}}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \quad i = P, Q, N. \quad (5.115)$$

A diferencia de las fronteras entre las fibras y el fluido de la matriz extracelular, en las fronteras entre la región extracelular y las células vivas sí existe un intercambio de masa y por lo tanto, el

término integral de la expresión no puede ser eliminado. De esta forma, se definirá una *velocidad de estímulo*, la cual depende de las condiciones del microambiente al que están expuestas las células, como fue descrito en la Sección 1.2.3. De esta manera, se define a la velocidad de estímulo como sigue:

$$\langle \mathbf{v}_i \rangle_s^i = \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \tilde{\mathbf{u}}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \quad i = P, Q. \quad (5.116)$$

Nótese que, cuando se tienen células muertas, $i = N$, la velocidad de estímulo es cero y la Ec. (5.115) se reduce a lo siguiente:

$$\langle \mathbf{v}_N \rangle^N = \frac{\partial \langle \mathbf{u}_N \rangle^N}{\partial t}. \quad (5.117)$$

La velocidad de estímulo, $\langle \mathbf{v}_i \rangle_s^i$, podría estar asociada a los movimientos celulares descritos en la Sección 1.2.3, tales como la quimiotaxis, la durotaxis, la reotaxis, entre otros. Nótese que, esta velocidad está definida en términos de la velocidad de desplazamiento de la frontera entre la región extracelular y las células. Lo anterior es consistente con el hecho de que los mecanismos mencionados anteriormente ocurren en la membrana celular. Para determinar esta velocidad, se sustituye la solución del problema de cerradura dada por la Ec. (5.95), obteniendo así,

$$\begin{aligned} \langle \mathbf{v}_i \rangle_s^i &= \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \tilde{\mathbf{u}}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA = \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{C}_{ii}^{(3)} \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA : (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T) \\ &\quad + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{C}_{i\beta}^{(3)} \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA : (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T) \\ &\quad + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{D}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \\ &\quad + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{D}_{iN} \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \cdot (\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) \\ &\quad + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{A}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \cdot \nabla \{c_A\} \\ &\quad + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{c}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_i \rangle^i \\ &\quad + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{h}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \langle p_\beta \rangle^\beta \\ &\quad + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{g}_{iP} \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA R_P(\{c_A\}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{g}_{iQ} \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA R_Q(\{c_A\}) \\
& + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{p}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \varepsilon_\beta^{-1} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t}, \\
& + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{p}_{iN} \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \varepsilon_N^{-1} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t}, \quad i = P, Q. \tag{5.118}
\end{aligned}$$

Se puede demostrar, mediante un análisis de orden de magnitud de todos los términos anteriores, que si las siguientes restricciones se satisfacen

$$\frac{\varepsilon_i l_\beta \langle u_i \rangle^i}{\eta_{\beta i} L \langle v_\beta \rangle^\beta} \ll 1, \tag{5.119a}$$

$$\frac{l_\beta}{L} \ll 1. \tag{5.119b}$$

entonces, la velocidad de estímulo, $\langle \mathbf{v}_i \rangle_s^i$, puede simplificarse a la siguiente expresión:

$$\begin{aligned}
\langle \mathbf{v}_i \rangle_s^i &= \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{D}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{D}_{iN} \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \\
& + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{A}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \cdot \nabla \{c_A\} + \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{h}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA \langle p_\beta \rangle^\beta, \quad i = P, Q. \tag{5.120}
\end{aligned}$$

Por lo tanto, es posible definir a la velocidad total de las células, la cual tiene dos contribuciones: la primera es resultado de las fuerzas mecánicas que actúan sobre ella y la segunda es la velocidad de estímulo que surge como respuesta a las condiciones del microambiente que rodea a las células, las cuales son detectadas por las proteínas receptoras de membrana,

$$\langle \mathbf{v}_i \rangle^i = \underbrace{\frac{\partial \langle \mathbf{u}_i \rangle^i}{\partial t}}_{\text{Vel. mecánica}} - \underbrace{\left[\mathbf{L}_i \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + \mathbf{L}_i^{\beta N} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) + \mathbf{X}_i \cdot \nabla \{c_A\} + \mathbf{q}_i \langle p_\beta \rangle^\beta \right]}_{\text{Vel. de estímulo}}, \quad i = P, Q, \tag{5.121}$$

donde los coeficientes que definen a la velocidad de estímulo son los siguientes:

$$\mathbf{L}_i = \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{B}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA, \tag{5.122a}$$

$$\mathbf{L}_i^{\beta N} = \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{B}_{iN} \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA, \tag{5.122b}$$

$$\mathbf{X}_i = \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{F}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA, \quad (5.122c)$$

$$\mathbf{q}_i = \frac{1}{\varepsilon_i V_\mu} \int_{A_{\beta i}} \mathbf{c}_i \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{n}_{i\beta} dA, \quad i = P, Q. \quad (5.122d)$$

Sustituyendo la definición de la velocidad celular total, representada por la Ec. (5.121), en las ecuaciones que describen el crecimiento de cada población celular, ecs. (5.112a)-(5.112c), se obtiene:

Células-P

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varepsilon_P}{\partial t} = & -\nabla \cdot \left[\varepsilon_P \left(\frac{\partial \langle \mathbf{u}_P \rangle^P}{\partial t} - \mathbf{L}_P \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta - \mathbf{L}_P^{\beta N} \cdot (\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) - \mathbf{X}_P \cdot \nabla \{c_A\} - \mathbf{q}_P \langle p_\beta \rangle^\beta \right) \right] \\ & + \frac{\varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_P} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right), \end{aligned} \quad (5.123a)$$

Células-Q

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varepsilon_Q}{\partial t} = & -\nabla \cdot \left[\varepsilon_Q \left(\frac{\partial \langle \mathbf{u}_Q \rangle^Q}{\partial t} - \mathbf{L}_Q \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta - \mathbf{L}_Q^{\beta N} \cdot (\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) - \mathbf{X}_Q \cdot \nabla \{c_A\} - \mathbf{q}_Q \langle p_\beta \rangle^\beta \right) \right] \\ & + \frac{\varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_Q} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right), \end{aligned} \quad (5.123b)$$

Células-N

$$\frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} = -\nabla \cdot \left(\varepsilon_N \frac{\partial \langle \mathbf{u}_N \rangle^N}{\partial t} \right). \quad (5.123c)$$

Si la velocidad de estímulo se debe, en mayor parte, a la existencia de los gradientes de concentración de la especie química, A, entonces las ecuaciones anteriores pueden reescribirse como sigue:

Células-P

$$\frac{\partial \varepsilon_P}{\partial t} = -\nabla \cdot \left[\varepsilon_P \left(\frac{\partial \langle \mathbf{u}_P \rangle^P}{\partial t} - \mathbf{X}_P \cdot \nabla \{c_A\} \right) \right] + \frac{\varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_P} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right), \quad (5.124a)$$

Células-Q

$$\frac{\partial \varepsilon_Q}{\partial t} = -\nabla \cdot \left[\varepsilon_Q \left(\frac{\partial \langle \mathbf{u}_Q \rangle^Q}{\partial t} - \mathbf{X}_Q \cdot \nabla \{c_A\} \right) \right] + \frac{\varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_Q} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right), \quad (5.124b)$$

$$\frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} = -\nabla \cdot \left(\varepsilon_N \frac{\partial \langle \mathbf{u}_N \rangle^N}{\partial t} \right). \quad (5.124c)$$

En este punto, es importante recordar que uno de los intereses que se tienen en este trabajo de investigación, es demostrar la relación entre la velocidad de las células y las reacciones metabólicas que ocurren en el interior de las células, la cual fue propuesta empíricamente por Wood y Whitaker (1999). Para esto, es necesario determinar si esta relación puede ser obtenida de la derivada temporal de los vectores de deformación para cada tipo celular. Como primer paso, se inicia sumando las ecuaciones promediadas de continuidad de todas las regiones que conforman al agregado celular, ecs. (5.112d), (5.124a), (5.124b) y (5.124c). Como resultado se tiene la ecuación que sigue:

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left(\varepsilon_P \frac{\partial \langle \mathbf{u}_P \rangle^P}{\partial t} + \varepsilon_Q \frac{\partial \langle \mathbf{u}_Q \rangle^Q}{\partial t} + \varepsilon_N \frac{\partial \langle \mathbf{u}_N \rangle^N}{\partial t} \right) - \nabla \cdot [(\varepsilon_P \mathbf{X}_P + \varepsilon_Q \mathbf{X}_Q) \cdot \nabla \{c_A\}] + \nabla \cdot (\varepsilon_\beta \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) \\ & = \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P \left(\frac{\rho_\beta - \rho_P}{\rho_\beta \rho_P} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q \left(\frac{\rho_\beta - \rho_Q}{\rho_\beta \rho_Q} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right). \end{aligned} \quad (5.125)$$

Para obtener la ecuación anterior, se hizo uso de la condición de saturación, la establece lo siguiente

$$\varepsilon_\beta + \varepsilon_P + \varepsilon_Q + \varepsilon_N = 1. \quad (5.126)$$

Las derivadas temporales de los vectores desplazamiento que aparecen en la Ec. (5.125), son obtenidas de las ecuaciones de movimiento para cada una de las regiones celulares, representadas por la Ec. (5.114b). Lo anterior sugiere que, podría ser útil obtener el modelo de una sola ecuación que describa el transporte de cantidad de movimiento únicamente en las regiones celulares. En los siguientes párrafos, se describirá la metodología para la obtención de dicho modelo.

5.7.1. Modelo mecánico de una sola ecuación para las regiones celulares

Con el objetivo de obtener el modelo mecánico de las regiones celulares, se define el siguiente promedio espacial aplicado únicamente a dichas regiones:

$$\langle \mathbf{u}_s \rangle = \frac{1}{V_s} \int_{\mathcal{V}_s} \mathbf{u}_s dV = \frac{1}{V_s} \int_{\mathcal{V}_P} \mathbf{u}_P dV + \frac{1}{V_s} \int_{\mathcal{V}_Q} \mathbf{u}_Q dV + \frac{1}{V_s} \int_{\mathcal{V}_N} \mathbf{u}_N dV \quad (5.127)$$

donde $V_s = V_P + V_Q + V_N$. La definición anterior es equivalente a

$$\varepsilon_s \langle \mathbf{u}_s \rangle = \varepsilon_P \langle \mathbf{u}_P \rangle^P + \varepsilon_Q \langle \mathbf{u}_Q \rangle^Q + \varepsilon_N \langle \mathbf{u}_N \rangle^N \quad (5.128)$$

donde

$$\varepsilon_s = \frac{V_s}{V_\mu}. \quad (5.129)$$

Además, se definen las desviaciones del promedio intrínseco del vector desplazamiento con respecto al promedio espacial,

$$\langle \mathbf{u}_i \rangle^i = \langle \mathbf{u}_s \rangle + \hat{\mathbf{u}}_i, \quad i = P, Q, N. \quad (5.130)$$

Sobre la base de la definición dada por la Ec. (5.128), se suman las ecuaciones de cantidad de movimiento de todas las regiones celulares, representadas por la Ec. (5.114b) y se obtiene el modelo de una sola ecuación:

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot [\mathbf{P}_s \langle p_\beta \rangle^\beta] + \nabla \cdot [\mu_s (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle)^T)] + \nabla \cdot [\mathbf{D}_s \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_s \rangle] + \rho_s \mathbf{g} \\ & + \nabla \cdot [\mathbf{Q}_s^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle)^T)] + \varepsilon_\beta^2 \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1}) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \\ & + \varepsilon_\beta^2 \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1}) \cdot (\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) \\ & - \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{G}_{\beta P} + \mathbf{G}_{\beta Q} + \mathbf{G}_{\beta N}) \cdot \nabla \{c_A\} + \Psi_s. \end{aligned} \quad (5.131)$$

donde

$$\begin{aligned} \Psi_s = & \nabla \cdot [\varepsilon_P \mu_P (\nabla \hat{\mathbf{u}}_P + (\nabla \hat{\mathbf{u}}_P)^T) + \varepsilon_Q \mu_Q (\nabla \hat{\mathbf{u}}_Q + (\nabla \hat{\mathbf{u}}_Q)^T) + \varepsilon_N \mu_N (\nabla \hat{\mathbf{u}}_N + (\nabla \hat{\mathbf{u}}_N)^T)] \\ & + \nabla \cdot [\varepsilon_P \lambda_P \mathbf{D}_P \nabla \cdot \hat{\mathbf{u}}_P + \varepsilon_Q \lambda_Q \mathbf{D}_Q \nabla \cdot \hat{\mathbf{u}}_Q + \varepsilon_N \lambda_N \mathbf{D}_N \nabla \cdot \hat{\mathbf{u}}_N] \\ & + \nabla \cdot [\varepsilon_P \mu_P \mathbf{Q}_{PP}^{(4)} : (\nabla \hat{\mathbf{u}}_P + (\nabla \hat{\mathbf{u}}_P)^T) + \varepsilon_Q \mu_Q \mathbf{Q}_{QQ}^{(4)} : (\nabla \hat{\mathbf{u}}_Q + (\nabla \hat{\mathbf{u}}_Q)^T)] \\ & + \nabla \cdot [\varepsilon_N \mu_N \mathbf{Q}_{NN}^{(4)} : (\nabla \hat{\mathbf{u}}_N + (\nabla \hat{\mathbf{u}}_N)^T)]. \end{aligned} \quad (5.132)$$

Además, se definen los siguientes parámetros:

$$\mathbf{P}_s = \varepsilon_P \mu_P \mathbf{P}_P + \varepsilon_Q \mu_Q \mathbf{P}_Q + \varepsilon_N \mu_N \mathbf{P}_N, \quad (5.133a)$$

$$\mu_s = \varepsilon_P \mu_P + \varepsilon_Q \mu_Q + \varepsilon_N \mu_N, \quad (5.133b)$$

$$\mathbf{D}_s = \varepsilon_P \lambda_P \mathbf{D}_P + \varepsilon_Q \lambda_Q \mathbf{D}_Q + \varepsilon_N \lambda_N \mathbf{D}_N, \quad (5.133c)$$

$$\mathbf{Q}_s^{(4)} = \varepsilon_P \mu_P \mathbf{Q}_{PP}^{(4)} + \varepsilon_Q \mu_Q \mathbf{Q}_{QQ}^{(4)} + \varepsilon_N \mu_N \mathbf{Q}_{NN}^{(4)}. \quad (5.133d)$$

El modelo de equilibrio mecánico se obtiene cuando la siguiente desigualdad se satisface:

$$\Psi_s \ll \nabla \cdot [\mu_s (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle)^T)] + \nabla \cdot [\mathbf{D}_s \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_s \rangle] + \nabla \cdot [\mathbf{Q}_s^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle)^T)]. \quad (5.134)$$

Por lo tanto, se puede utilizar la siguiente aproximación:

$$\langle \mathbf{u}_s \rangle \approx \langle \mathbf{u}_P \rangle^P \approx \langle \mathbf{u}_Q \rangle^Q \approx \langle \mathbf{u}_N \rangle^N. \quad (5.135)$$

bajo esta condición, la Ec. (5.131) se reduce a

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot [\mathbf{P}_s \langle p_\beta \rangle^\beta] + \nabla \cdot [\mu_s (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle)^T)] + \nabla \cdot [\mathbf{D}_s \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_s \rangle] + \rho_s \mathbf{g} \\ & + \nabla \cdot [\mathbf{Q}_s^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle)^T)] + \varepsilon_\beta^2 \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1}) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \\ & + \varepsilon_\beta^2 \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1}) \cdot (\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) \\ & - \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{G}_{\beta P} + \mathbf{G}_{\beta Q} + \mathbf{G}_{\beta N}) \cdot \nabla \{c_A\}. \end{aligned} \quad (5.136)$$

5.7.2. Definición y estimación de la dilatación del sólido

Bajo la definición dada por la Ec. (5.128), se puede reescribir la Ec. 5.125 como sigue:

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left(\frac{\partial \varepsilon_s \langle \mathbf{u}_s \rangle}{\partial t} \right) - \nabla \cdot [(\varepsilon_P \mathbf{X}_P + \varepsilon_Q \mathbf{X}_Q) \cdot \nabla \{c_A\}] + \nabla \cdot (\varepsilon_\beta \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) \\ & = \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P \left(\frac{\rho_\beta - \rho_P}{\rho_\beta \rho_P} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q \left(\frac{\rho_\beta - \rho_Q}{\rho_\beta \rho_Q} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right). \end{aligned} \quad (5.137)$$

La dilatación de las regiones celulares, e_s , se define a continuación:

$$e_s = \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_s \rangle. \quad (5.138)$$

De esta forma, la Ec. (5.137), se puede reescribir en términos de la dilatación de las regiones celulares,

$$\begin{aligned} & \varepsilon_s \frac{\partial e_s}{\partial t} - \nabla \cdot [(\varepsilon_P \mathbf{X}_P + \varepsilon_Q \mathbf{X}_Q) \cdot \nabla \{c_A\}] + \nabla \cdot (\varepsilon_\beta \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) \\ & = \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P \left(\frac{\rho_\beta - \rho_P}{\rho_\beta \rho_P} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q \left(\frac{\rho_\beta - \rho_Q}{\rho_\beta \rho_Q} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right). \end{aligned} \quad (5.139)$$

Nótese que, en la ecuación anterior se requiere conocer la divergencia de la velocidad de la región extracelular, la cual puede ser obtenida a partir de la ecuación tipo-Darcy que describe el movimiento de dicha región, Ec. (5.104). Para obtener lo anterior, es necesario despejar $\langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta$ de la Ec. (5.104), pero antes se impondrá la siguiente suposición:

$$\langle \mathbf{v}_N \rangle^N \ll \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta. \quad (5.140)$$

Con esta suposición, la ecuación de movimiento de la región extracelular se reduce a

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot \left(\mathbf{P}_\beta \langle p_\beta \rangle^\beta \right) + \rho_\beta \mathbf{g} - \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} - \mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} - \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} - \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \\ & + \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{G}_{\beta P} + \mathbf{G}_{\beta Q} + \mathbf{G}_{\beta N}) \cdot \nabla \{c_A\}. \end{aligned} \quad (5.141)$$

La ecuación anterior puede reescribirse como sigue

$$\varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta s}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta = -\nabla \cdot \left(\mathbf{P}_\beta \langle p_\beta \rangle^\beta \right) + \rho_\beta \mathbf{g} + \mu_{\beta}^* \mathbf{G}_{\beta s} \cdot \nabla \{c_A\} \quad (5.142)$$

donde se han definido los siguientes coeficientes:

$$\mathbf{K}_{\beta s}^{-1} = \mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1}, \quad (5.143a)$$

$$\mathbf{K}_{\beta N s}^{-1} = \mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1}, \quad (5.143b)$$

$$\mathbf{K}_\beta^{-1} = \mathbf{K}_{\beta s}^{-1} - \mathbf{K}_{\beta N s}^{-1}, \quad (5.143c)$$

$$\mathbf{G}_{\beta s} = \mathbf{G}_{\beta P} + \mathbf{G}_{\beta Q} + \mathbf{G}_{\beta N}. \quad (5.143d)$$

Aplicando el producto punto de $(\mu_{\gamma\sigma}^*)^{-1} \mathbf{K}_\beta$ a ambos lados de la Ec. (5.142) se obtiene la siguiente ecuación:

$$\langle \mathbf{v}_\beta \rangle = -\frac{\mathbf{K}_\beta}{\mu_{\gamma\sigma}^*} \cdot \left[\nabla \cdot \left(\mathbf{P}_\beta \langle p_\beta \rangle^\beta \right) - \rho_\beta \mathbf{g} - \underbrace{\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{G}_{\beta s} \cdot \nabla \{c_A\}}_{\text{Corrección debido a crecimiento celular}} \right] \quad (5.144)$$

Luego, se toma la divergencia de la ecuación anterior dando como resultado lo siguiente:

$$\nabla \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle = -\nabla \cdot \left\{ \frac{\mathbf{K}_\beta}{\mu_{\gamma\sigma}^*} \cdot \left[\nabla \cdot \left(\mathbf{P}_\beta \langle p_\beta \rangle^\beta \right) \right] \right\} + \nabla \cdot \{ \mathbf{K}_\beta \cdot [\mathbf{G}_{\beta s} \cdot \nabla \{c_A\}] \} \quad (5.145)$$

Si se supone que los coeficientes efectivos son constantes con la posición, entonces la ecuación anterior puede ser reescrita como sigue:

$$\nabla \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle = -\frac{K_{ij} P_{kj}}{\mu_{\gamma\sigma}^*} \frac{\partial}{\partial x_i} \frac{\partial}{\partial x_k} \langle p_\beta \rangle^\beta + K_{ij} G_{jk} \frac{\partial}{\partial x_i} \frac{\partial}{\partial x_k} \{c_A\}.$$

Además, si las funciones $\langle p_\beta \rangle^\beta$ y $\{c_A\}$ son continuas, entonces es posible intercambiar el orden de las derivadas de manera que,

$$\nabla \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle = -\frac{K_{ij}P_{kj}}{\mu_{\gamma\sigma}^*} \frac{\partial}{\partial x_k} \frac{\partial}{\partial x_i} \langle p_\beta \rangle^\beta + K_{ij}G_{jk} \frac{\partial}{\partial x_k} \frac{\partial}{\partial x_i} \{c_A\},$$

la ecuación anterior puede escribirse en notación compacta como:

$$\nabla \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle = -\frac{\mathbf{K}_\beta \cdot \mathbf{P}_\beta^T}{\mu_{\gamma\sigma}^*} : \nabla \nabla \langle p_\beta \rangle^\beta + (\mathbf{K}_\beta \cdot \mathbf{G}_{\beta s}) : \nabla \nabla \{c_A\}. \quad (5.146)$$

A continuación, se desea expresar cada uno de los términos del lado derecho de la ecuación anterior en términos de las reacciones metabólicas que ocurren en el interior de las células vivas. Se comienza por analizar el segundo término,

$$(\mathbf{K}_\beta \cdot \mathbf{G}_{\beta s}) : \nabla \nabla \{c_A\} = K_{ij}G_{jk} \frac{\partial}{\partial x_k} \frac{\partial}{\partial x_i} \{c_A\}. \quad (5.147)$$

De la ley de Fick se sabe que sólo se deben considerar a los elementos de la diagonal del tensor $\nabla \nabla \{c_A\}$, de manera que sólo existen los siguientes elementos:

$$K_{ij}G_{jk} \frac{\partial}{\partial x_k} \frac{\partial}{\partial x_i} \{c_A\} = K_{ij}G_{jk} \delta_{ik} \frac{\partial}{\partial x_k} \frac{\partial}{\partial x_i} \{c_A\} = K_{ij}G_{ji} \frac{\partial}{\partial x_i} \frac{\partial}{\partial x_i} \{c_A\} = \mathbf{K}_\beta : \mathbf{G}_{\beta s} \nabla^2 \{c_A\}. \quad (5.148)$$

El Laplaciano de la concentración de equilibrio ponderada $\nabla^2 \{c_A\}$ se puede expresar en función de las reacciones metabólicas a través de la ecuación de transporte de masa de especies químicas, la cual en estado estacionario y bajo las condiciones de equilibrio es

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_{ef}^{eq} \cdot \nabla \{c_A\}) = \varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q}. \quad (5.149)$$

Si la concentración de equilibrio ponderada, $\{c_A\}$, es una función continua y el coeficiente de difusión efectiva no varía con la posición, se puede demostrar lo siguiente:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_{ef}^{eq} \cdot \nabla \{c_A\}) = \mathbf{D}_{ef}^{eq} : \nabla \nabla \{c_A\}. \quad (5.150)$$

Se ha demostrado que, el tensor de difusividad efectiva es simétrico, es decir, tiene la propiedad de que $\mathbf{D}_{ef}^{eq} = (\mathbf{D}_{ef}^{eq})^T$. Además de ser simétrico, la difusividad efectiva es un tensor diagonal, tal que $\mathbf{D}_{ef}^{eq} = D_{ef}^{eq} \mathbf{I}$, dando como resultado la siguiente ecuación:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_{ef}^{eq} \cdot \nabla \{c_A\}) = \mathbf{D}_{ef}^{eq} : \nabla \nabla \{c_A\} = D_{ef}^{eq} \mathbf{I} : \nabla \nabla \{c_A\} = D_{ef}^{eq} \nabla^2 \{c_A\} \quad (5.151)$$

Por lo tanto, de la Ec. (5.149) se concluye lo siguiente:

$$\nabla^2\{c_A\} = \frac{\varepsilon_P\mu_{AP}}{D_{ef}^{eq}} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \frac{\varepsilon_Q\mu_{AQ}}{D_{ef}^{eq}} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q}. \quad (5.152)$$

Como resultado, el segundo término del lado derecho de la Ec. (5.146) se puede escribir como:

$$(\mathbf{K}_\beta \cdot \mathbf{G}_{\beta s}) : \nabla \nabla \{c_A\} = \mathbf{K}_\beta : \mathbf{G}_{\beta s} \nabla^2 \{c_A\} = \frac{\mathbf{K}_\beta : \mathbf{G}_{\beta s}}{D_{ef}^{eq}} \left[\varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right]. \quad (5.153)$$

De esta manera, la ecuación que define a la derivada temporal de la dilatación, Ec. (5.139), es reescrita como:

$$\begin{aligned} \varepsilon_s \frac{\partial e_s}{\partial t} = & \nabla \cdot \left[(\varepsilon_P \mathbf{X}_P + \varepsilon_Q \mathbf{X}_Q) \cdot \nabla \{c_A\} \right] + \frac{\mathbf{K}_\beta \cdot \mathbf{P}_\beta^T}{\mu_{\gamma\sigma}^*} : \nabla \nabla \langle p_\beta \rangle^\beta \\ & - \frac{\mathbf{K}_\beta : \mathbf{G}_{\beta s}}{D_{ef}^{eq}} \left[\varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right] \\ & + \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P \left(\frac{\rho_\beta - \rho_P}{\rho_\beta \rho_P} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q \left(\frac{\rho_\beta - \rho_Q}{\rho_\beta \rho_Q} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right). \end{aligned} \quad (5.154)$$

Además si se demuestra que los tensores efectivos son simétricos, la ecuación anterior puede expresarse como sigue:

$$\begin{aligned} \varepsilon_s \frac{\partial e_s}{\partial t} = & (\varepsilon_P X_P + \varepsilon_Q X_Q) \nabla^2 \{c_A\} + \frac{K_\beta P_\beta}{\mu_{\gamma\sigma}^*} \nabla^2 \langle p_\beta \rangle^\beta \\ & - \frac{K_\beta G_{\beta s}}{D_{ef}^{eq}} \left[\varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right] \\ & + \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P \left(\frac{\rho_\beta - \rho_P}{\rho_\beta \rho_P} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q \left(\frac{\rho_\beta - \rho_Q}{\rho_\beta \rho_Q} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \end{aligned} \quad (5.155)$$

la cual es equivalente a:

$$\begin{aligned} \varepsilon_s \frac{\partial e_s}{\partial t} = & \frac{(\varepsilon_P X_P + \varepsilon_Q X_Q)}{D_{ef}^{eq}} \left[\varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right] + \frac{K_\beta P_\beta}{\mu_{\gamma\sigma}^*} \nabla^2 \langle p_\beta \rangle^\beta \\ & - \frac{K_\beta G_{\beta s}}{D_{ef}^{eq}} \left[\varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right] \end{aligned}$$

$$+ \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P \left(\frac{\rho_\beta - \rho_P}{\rho_\beta \rho_P} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q \left(\frac{\rho_\beta - \rho_Q}{\rho_\beta \rho_Q} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \quad (5.156)$$

Nótese que, sólo falta determinar el Laplaciano de la presión, que puede ser obtenido al sumar las ecuaciones de movimiento de las regiones celulares (modelo de equilibrio) y de la región extracelular. Como resultado de sumar las ecs. (5.114a) y (5.136) se tiene,

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot \left[(\mathbf{P}_s + \varepsilon_\beta \mathbf{P}_\beta) \langle p_\beta \rangle^\beta \right] + \nabla \cdot \left[\mu_s (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle)^T) \right] + \nabla \cdot [\mathbf{D}_s \nabla \cdot \langle \mathbf{u}_s \rangle] + \rho_s \mathbf{g} + \varepsilon_\beta \rho_\beta \mathbf{g} \\ & + \nabla \cdot \left[\mathbf{Q}_s^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle)^T) \right] \end{aligned} \quad (5.157)$$

esta ecuación es equivalente a

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot \left[(\mathbf{P}_s + \varepsilon_\beta \mathbf{P}_\beta) \langle p_\beta \rangle^\beta \right] + \nabla \cdot [\mu_s \nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle] + \nabla \cdot [(\mathbf{D}_s + \mu_s \mathbf{I}) e_s] + \rho_s \mathbf{g} + \varepsilon_\beta \rho_\beta \mathbf{g} \\ & + \nabla \cdot \left[\mathbf{Q}_s^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u}_s \rangle)^T) \right]. \end{aligned} \quad (5.158)$$

Con el objetivo de escribir el último término del lado derecho de la ecuación anterior en términos de la dilatación del sólido, es conveniente expresar el tensor $\mathbf{Q}_s^{(4)}$ como el siguiente producto de los tensores $\mathbf{Q}_s^{(4)} = \mathbf{Q}_s \mathbf{I}$. De esta forma, es posible demostrar que el último término puede expresarse como sigue:

$$\nabla \cdot \left[\mathbf{Q}_s^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{u} \rangle + (\nabla \langle \mathbf{u} \rangle)^T) \right] = 2\mathbf{Q}_s^T \cdot \nabla e_s. \quad (5.159)$$

Sustituyendo el resultado anterior en la Ec. (5.158) y a la ecuación resultante se aplica la divergencia, se tiene lo siguiente:

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot \left\{ \nabla \cdot \left[(\mathbf{P}_s + \varepsilon_\beta \mathbf{P}_\beta) \langle p_\beta \rangle^\beta \right] \right\} + \nabla \cdot \left\{ \nabla \cdot [\mu_s \nabla \langle \mathbf{u} \rangle] \right\} + \nabla \cdot \left\{ \nabla \cdot [(\mathbf{D}_s + \mu_s \mathbf{I}) e_s] \right\} \\ & + \nabla \cdot \left\{ 2\mathbf{Q}_s^T \cdot \nabla e_s \right\}. \end{aligned} \quad (5.160)$$

La ecuación anterior equivale a

$$\mathbf{0} = -(\mathbf{P}_s + \varepsilon_\beta \mathbf{P}_\beta) : \nabla \nabla \langle p_\beta \rangle^\beta + 2\mu_s \nabla^2 e_s + \mathbf{D}_s : \nabla \nabla e_s + 2\mathbf{Q}_s^T : \nabla \nabla e_s. \quad (5.161)$$

Si los tensores efectivos son simétricos, entonces la ecuación anterior queda:

$$\mathbf{0} = -(P_s + \varepsilon_\beta P_\beta) \nabla^2 \langle p_\beta \rangle^\beta + 2\mu_s \nabla^2 e_s + D_s \nabla^2 e_s + 2Q_s \nabla^2 e_s \quad (5.162)$$

despejando el Laplaciano de la presión:

$$\nabla^2 \langle p_\beta \rangle^\beta = \frac{D_s + 2(\mu_s + Q_s)}{P_s + \varepsilon_\beta P_\beta} \nabla^2 e_s, \quad (5.163)$$

Sustituyendo este resultado en la Ec. (5.156), se obtiene

$$\begin{aligned}
\varepsilon_s \frac{\partial e_s}{\partial t} &= \frac{K_\beta P_\beta}{\mu_{\gamma\sigma}^*} \frac{D_s + 2(\mu_s + Q_s)}{P_s + \varepsilon_\beta P_\beta} \nabla^2 e_s + \frac{(\varepsilon_P X_P + \varepsilon_Q X_Q)}{D_{ef}^{eq}} \left[\varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right] \\
&\quad - \frac{K_\beta G_{\beta s}}{D_{ef}^{eq}} \left[\varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right] \\
&\quad + \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P \left(\frac{\rho_\beta - \rho_P}{\rho_\beta \rho_P} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q \left(\frac{\rho_\beta - \rho_Q}{\rho_\beta \rho_Q} \right) \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right).
\end{aligned} \tag{5.164}$$

Reordenando la ecuación anterior queda:

$$\begin{aligned}
\varepsilon_s \frac{\partial e_s}{\partial t} &= \frac{K_\beta P_\beta}{\mu_\beta^*} \frac{D_s + 2(\mu_s + Q_s)}{P_s + \varepsilon_\beta P_\beta} \nabla^2 e_s \\
&\quad + \varepsilon_P \mu_{AP} \left[\frac{(\varepsilon_P X_P + \varepsilon_Q X_Q)}{D_{ef}^{eq}} - \frac{K_\beta G_{\beta s}}{D_{ef}^{eq}} + \bar{M}_P \left(\frac{\rho_\beta - \rho_P}{\rho_\beta \rho_P} \right) \right] \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \\
&\quad + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \left[\frac{(\varepsilon_P X_P + \varepsilon_Q X_Q)}{D_{ef}^{eq}} - \frac{K_\beta G_{\beta s}}{D_{ef}^{eq}} + \bar{M}_Q \left(\frac{\rho_\beta - \rho_Q}{\rho_\beta \rho_Q} \right) \right] \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q}.
\end{aligned} \tag{5.165}$$

Al resolver esta ecuación diferencial, sujeta a las condiciones iniciales y de frontera adecuadas, se determina la dilatación de las regiones celulares, la cual es necesaria para predecir la dinámica de crecimiento celular, como se verá en los siguientes párrafos. Nótese que, la Ec. (5.165) es no homogénea, por lo que la solución de la ecuación contendrá a los términos fuente que están representados por las reacciones metabólicas de cada tipo de célula viva, es decir,

$$e_s = \mathcal{F}(\mathcal{R}_P(\{c_A\}), \mathcal{R}_Q(\{c_A\})), \tag{5.166}$$

donde

$$\mathcal{R}_i(\{c_A\}) = \varepsilon_i \mu_{Ai} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_i} \right), \quad i = P, Q.$$

5.8. Forma final de las ecuaciones que describen la dinámica de crecimiento celular

Las ecuaciones que describen el crecimiento de cada una de las poblaciones celulares están dadas por las ecs. (5.124a)-(5.124c), las cuales bajo la suposición de equilibrio local de masa y equilibrio mecánico de las regiones celulares, así como el empleo de la definición de la dilatación de las regiones

celulares, se pueden expresar como:

Células- P

$$\frac{\partial \varepsilon_P}{\partial t} = -\varepsilon_P \frac{\partial e_s}{\partial t} + \nabla \cdot [\varepsilon_P (\mathbf{X}_P \cdot \nabla \{c_A\})] + \frac{\varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_P} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right), \quad (5.167a)$$

Células- Q

$$\frac{\partial \varepsilon_Q}{\partial t} = -\varepsilon_Q \frac{\partial e_s}{\partial t} + \nabla \cdot [\varepsilon_Q (\mathbf{X}_Q \cdot \nabla \{c_A\})] + \frac{\varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_Q} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right), \quad (5.167b)$$

Células- N

$$\frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} = -\varepsilon_N \frac{\partial e_s}{\partial t}. \quad (5.167c)$$

Si los tensores efectivos \mathbf{X}_i ($i = P, Q$) son simétricos y no varían con la posición, entonces se puede demostrar lo siguiente:

$$\nabla \cdot [\varepsilon_i (\mathbf{X}_i \cdot \nabla \{c_A\})] = \varepsilon_i X_i \nabla^2 \{c_A\} = \varepsilon_i X_i \left(\frac{\varepsilon_P \mu_{AP}}{D_{ef}^{eq}} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \frac{\varepsilon_Q \mu_{AQ}}{D_{ef}^{eq}} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right), \quad i = P, Q. \quad (5.168)$$

De esta forma, las ecuaciones de continuidad correspondientes a cada tipo de célula se transforman en

Células- P

$$\frac{\partial \varepsilon_P}{\partial t} = -\varepsilon_P \frac{\partial e_s}{\partial t} + \varepsilon_P \mu_{AP} \left(\frac{\varepsilon_P X_P}{D_{ef}^{eq}} + \frac{\bar{M}_P}{\rho_P} \right) \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\varepsilon_P X_P}{D_{ef}^{eq}} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q}, \quad (5.169a)$$

Células- Q

$$\frac{\partial \varepsilon_Q}{\partial t} = -\varepsilon_Q \frac{\partial e_s}{\partial t} + \varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\varepsilon_Q X_Q}{D_{ef}^{eq}} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \left(\frac{\varepsilon_Q X_Q}{D_{ef}^{eq}} + \frac{\bar{M}_Q}{\rho_Q} \right) \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q}, \quad (5.169b)$$

$$\frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} = -\varepsilon_N \frac{\partial e_s}{\partial t}. \quad (5.169c)$$

Para determinar los cambios de la fracción volumétrica de cada tipo de célula es necesario conocer la derivada temporal de la dilatación de las regiones celulares, la cual viene descrita por la Ec. (5.165).

5.8.1. Ecuación de crecimiento celular para un tipo de población

Para evaluar la consistencia de los desarrollos obtenidos anteriormente con el antecedente directo de este trabajo presentado por Wood y Whitaker (1999), en esta sección se considera el caso en el que solo hay un tipo de células y no hay células muertas. Si sólo existen células del tipo- P la ecuación de crecimiento celular se reduce a

$$\frac{\partial \varepsilon_P}{\partial t} = -\varepsilon_P \frac{\partial e_s}{\partial t} + \varepsilon_P \mu_{AP} \left(\frac{\varepsilon_P X_P}{D_{ef}^{eq}} + \frac{\bar{M}_P}{\rho_P} \right) \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \quad (5.170)$$

y la ecuación diferencial que describe a la dilatación de las células es

$$\begin{aligned} \varepsilon_s \frac{\partial e_s}{\partial t} &= \frac{K_\beta P_\beta}{\mu_\beta^*} \frac{D_s + 2(\mu_s + Q_s)}{P_s + \varepsilon_\beta P_\beta} \nabla^2 e_s \\ &+ \varepsilon_P \mu_{AP} \left[\frac{(\varepsilon_P X_P + \varepsilon_Q X_Q)}{D_{ef}^{eq}} - \frac{K_\beta G_{\beta s}}{D_{ef}^{eq}} + \bar{M}_P \left(\frac{\rho_\beta - \rho_P}{\rho_\beta \rho_P} \right) \right] \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \end{aligned} \quad (5.171)$$

Con base en la ecs. (5.167a) se puede identificar a la divergencia de la velocidad de las células,

$$\nabla \cdot \langle \mathbf{v}_P \rangle = \varepsilon_P \frac{\partial e_s}{\partial t} + \nabla \cdot [\varepsilon_P (\mathbf{X}_P \cdot \nabla \{c_A\})]. \quad (5.172)$$

De acuerdo a la Ec. (5.168), la ecuación anterior se puede escribir como:

$$\nabla \cdot \langle \mathbf{v}_P \rangle = \varepsilon_P \frac{\partial e_s}{\partial t} + \varepsilon_P \mu_{AP} \left(\frac{\varepsilon_P X_P}{D_{ef}^{eq}} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \quad (5.173)$$

donde la derivada temporal de la dilatación de las células tiene la siguiente funcionalidad:

$$e_s = \mathcal{F}(\mathcal{R}_P(\{c_A\})), \quad (5.174)$$

donde

$$\mathcal{R}_P(\{c_A\}) = \varepsilon_P \mu_{AP} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right).$$

De esta forma, se demuestra que la velocidad de las células está relacionada con las reacciones metabólicas y el coeficiente de crecimiento que Wood y Whitaker (1999) propusieron empíricamente, en este trabajo es definido en términos de los coeficientes efectivos que aparecen en la ecuación que describe las variaciones temporales de la dilatación, Ec. (5.171). Estos coeficientes están asociados al problema mecánico que describe el movimiento de las células y la región extracelular, los cuáles pueden ser calculados mediante la solución de los problemas de cerradura presentados en el Apéndice D.

Capítulo 6

Conclusiones y perspectivas

En este trabajo se desarrolló un modelo a la escala Darcy que describe la dinámica de crecimiento de un aglomerado celular conformado por dos tipos diferentes de células vivas y células muertas inmersas en una matriz extracelular. La hipótesis sobre la cual se basó este trabajo es que la velocidad de crecimiento celular depende del transporte y reacción de una especie química clave. Para desarrollar las ecuaciones de crecimiento, se plantearon las ecuaciones de transporte de masa y de cantidad de movimiento en el interior y exterior de las células. Debido a que los sistemas multicelulares presentan características jerárquicas, se empleó el método del promedio volumétrico, para obtener las ecuaciones de medio efectivo que describen a los procesos de transporte a la escala Darcy a partir de las ecuaciones que rigen la escala subcelular. Con el uso del método del promedio volumétrico se logró establecer lo siguiente:

- Una correspondencia entre las variables y los parámetros definidos en los diferentes niveles escalas.
- Un esquema teórico para calcular los coeficientes asociados a las ecuaciones de medio efectivo. De esta forma, sería posible hacer una comparación directa entre la teoría y la información experimental sin usar parámetros ajustables.
- El establecimiento del dominio de validez de los modelos de medio efectivo que definen a las ecuaciones de crecimiento celular y que han sido ampliamente utilizados en la referencia bibliográfica.
- Una descripción matemática más completa que la realizada en trabajos previos por Kapellos *y col.* (2012) y Wood y Whitaker (1998, 1999) al incorporar los siguientes aspectos:
 - La existencia de diferentes líneas celulares y células muertas.

-
- La descripción mecánica de las células y de la región extracelular. Se tomaron en cuenta las deformaciones de la matriz extracelular y de las células. En este estudio mecánico, se logró demostrar la relación que existe entre la velocidad de las células y las velocidades de reacción metabólicas, definiendo así de manera teórica el parámetro empírico asociado a las ecuaciones de crecimiento que formularon Wood y Whitaker (1999).

Como parte sustancial del modelo de crecimiento celular, se derivó un modelo de equilibrio local para describir a los procesos de transporte de masa y reacción de una especie química clave en el interior del aglomerado celular. Este modelo, válido a la escala-Darcy, tiene asociado un coeficiente de difusividad efectiva que contiene las características esenciales de la escala microscópica y subcelular. La difusividad efectiva se calculó con base en la solución de un problema de cerradura en un dominio representativo de la microescala, en una celda unitaria sencilla en 2D. El interés se enfocó en investigar el efecto que tiene la distribución celular y la diferencia que existe entre las propiedades de las distintas células que componen al sistema sobre el coeficiente de difusividad efectiva. Se calculó el porcentaje de error relativo para cuantificar el error generado al no considerar las diferentes poblaciones celulares. Bajo el conjunto de parámetros utilizados para hacer las simulaciones, los resultados indican que existe un amplio rango de los valores de los parámetros en el que el porcentaje de error es al menos de 10%, tomando como referencia el caso en el que todas las células son del tipo- P . En resumen, se encontraron las siguientes observaciones:

- Cuando solo dos tipos diferentes de células vivas son consideradas, la proporción entre las células- P y el total de células vivas debe ser al menos de $3/4$, para el caso en el que las células- P sea 10 veces más permeable que las células- Q . Bajo esta condición, el error incrementa substancialmente cuando los valores de la fracción volumétrica de la región extracelular, ε_β , disminuye. La presencia de al menos una célula muerta en la celda unitaria también aumentó el error relativo pero una desproporción grande entre células vivas pareció tener el mismo efecto. El porcentaje de error más alto se encuentra cuando la razón entre el transporte intracelular y el transporte en la membrana, κ_{Ai} , $i = P, Q$, tiene valores entre 1 y 100.
- Los parámetros que miden las diferencias que existen entre el transporte intracelular en las diferentes células vivas, α , producen los errores más altos cuando las resistencias a la transferencia de masa en la membrana celular son muy pequeñas ($\gamma_{Ai} \ll 1$, $i = P, Q$) y los errores disminuyen conforme las resistencias en la membrana aumentan. El efecto que tiene el parámetro que mide las diferencias entre las permeabilidades de las distintas células, β , es mayor cuando las resistencias en las membranas tienen el mismo orden de magnitud que el transporte intracelular. Los valores del porcentaje de error más altos son desplazados hacia $\kappa_{AP} \ll 1$ para valores de $\alpha < 1$. Mientras que los errores más altos son encontrados dentro

de los intervalos de $1 < \kappa_{AP} < 10$ para $\beta < 1$ y $10 < \kappa_{AP} < 100$ para $\beta > 1$.

- El efecto que tiene el parámetro γ_{Ai}/l_c sobre el error es más apreciable cuando existen diferencias entre el transporte difusivo en las célula vivas que cuando hay diferencias en el transporte en las membranas. Para el caso en el que las células-*P* presentan una velocidad de transporte intracelular más alta que las células-*Q*, el error relativo incrementa cuando γ_{Ai}/l_c disminuye.

El análisis del transporte de masa presentado en este trabajo, puede ser considerado como una extensión de otros trabajos previos Kapellos *y col.* (2007a); Lasseux *y col.* (2004); Ochoa *y col.* (1986, 1994); Wood y Whitaker (1998); Wood *y col.* (2001), quienes consideraron un sólo tipo celular. Esta descripción podría contribuir a un mejor entendimiento de la relación que existe entre el crecimiento celular y el transporte de masa en sistemas multicelulares tales como: esferoides, tumores, tejidos artificiales, microflóculos y biopelículas en los que diferentes tipos de poblaciones celulares están presentes.

En este trabajo de investigación, aún existen cuestiones que merecen ser estudiadas y son listadas a continuación como perspectivas para trabajos futuros:

- La predicción de los coeficientes de medio efectivo asociados a las ecuaciones de transporte de masa y de cantidad de movimiento a la escala microscópica en la región extracelular, la cual se caracteriza por ser un medio fibroso.
- La incorporación de geometrías más realistas para la predicción del coeficiente de difusividad efectiva del modelo de equilibrio de masa de especies químicas a la escala-Darcy. Además, sería interesante tomar en cuenta las diferentes actividades metabólicas que tienen los distintos tipos de células vivas en la solución de los problemas de cerradura.
- La predicción de los coeficientes efectivos asociados al modelo de no equilibrio de masa de especies químicas al resolver los problemas de cerradura presentados en este trabajo. Lo anterior, podría ayudar a corroborar la restricción de escalas que valida al modelo de equilibrio.
- La predicción de los coeficientes efectivos asociados a los modelos mecánicos que describen el movimiento de las células y de la región extracelular a la escala-Darcy.
- La solución numérica de las ecuaciones que describen el crecimiento de cada tipo de célula y su comparación con datos experimentales.

Bibliografía

- Agastin, S., Giang, U.T., Geng, Y., DeLouise, L.A. (2011). Continuously perfused microbubble array for 3D tumor spheroid model. *Biomicrofluidics* **5**, 024110.
- Ahmed, H., Taylor, G., Lilie, H., Knura, T., Hensel, R. (2004). Embden-meyeroth-parnas and pentose-phosphoketolase pathways in thermoplasma tenax: metabolic parallelism or specific adaptation? *Biochemical Society Transactions* **32**, 303–304.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2008). *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science. fifth edición.
- Alenghat, F.J., Fabry, B.F., Tsai, K.Y., Goldmann, W.H., Ingberg, D.E. (2000). Analysis of Cell Mechanics in Single Vinculin-Deficient Cells Using a Magnetic Tweezer. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **277**, 93–99.
- Alexander, F.J., Chen, S., Sterling, J.D. (1993). Lattice Boltzmann thermohydrodynamics. *Physical Review E* **47**, 2249–2252.
- Alvarez-Ramírez, J., Nieves-Mendoza, S., González-Trejo, J. (1996). Lattice Boltzmann thermohydrodynamics. *Physical Review E* **53**, 2298–2303.
- Ambrosi, D., Mollica, F. (2002). On the mechanics of a growing tumor. *International Journal of Engineering Science* **40**, 1297–1316.
- Anderson, A. (2005). A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion. *Mathematical Medicine and Biology* **22**, 163–186.
- Aspa, Y., Gerald, D., Quintard, M. (2007). Effective transport properties of porous biofilms. *Eurotherm seminar Reactive Heat Transfer in porous media* **81**.
- Aspa, Y., Gerald, D., Quintard, M. (2011). Effective dispersion in channelled biofilms. *International Journal of Environment and Waste Management* **7**, 131–150.

-
- Ayati, B.P., Webb, G.F., Anderson, A. (2005). Computational Methods and Results for Structured Multiscale Models of Tumor Invasion.
- Bar-Even, A., Flamholz, A., Noor, E., Milo, R. (2012). Rethinking glycolysis: on the biochemical logic of metabolic pathways. *Nature Quematical Biology Review* **8**, 509–517.
- Basser, P.J. (1992). Interstitial pressure, volume, and flow during infusion into brain. *Microvascular Research* **44**, 143–165.
- Bayles, K.W. (2007). The biological role of death and lysis in biofilm development. *Nature Reviews* **5**, 721–726.
- Bayles, K.W. (2014). Bacterial programmed cell death: making sense of a paradox. *Nature Reviews* **12**, 63–69.
- Bear, J., Cheng, A. (2010). *Modeling Groundwater Flow and Contaminant Transport (Theory and Applications of Transport in Porous Media)*. volumen 23. Springer.
- Bedford, A. (1983). Theories of immiscible and structured mixtures. *International Journal of Engineering Science* **21**, 863–960.
- Bell, H.S., Whittle, I.R., Walker, M., Leaver, H.A., Wharton, S.B. (2001). The development of necrosis and apoptosis in glioma: experimental findings using spheroid culture systems. *Neuropathology and Applied in Neurobiology* **27**, 291–204.
- Bellomo, N., Li, N., Maini, P. (2008). On the foundations of cancer modelling: Selected topics, speculations, and perspectives. *Mathematical Model and Methods in Applied Sciences* **18**, 593–646.
- Biot, M.A. (1941a). Consolidation settlement under a rectangular load distribution. *Journal of Applied Physics* **12**, 426–430.
- Biot, M.A. (1941b). General Theory of Three Dimensional Consolidation. *Journal of Applied Physics* **12**, 155–164.
- Biot, M.A. (1955). Theory of Elasticity and Consolidation for a Porous Anisotropic Solid. *Journal of Applied Physics* **26**, 182–185.
- Bird, R.B., Stewart, W.E., Lightfoot, E. (2003). *Fenómenos de Transporte*. Reverté. first edición.
- Boal, D. (2002). *Mechanics of the Cell*. Cambridge. first edición.

-
- Bossier, P., Verstraete, W. (1996). Triggers for microbial aggregation in activated sludge? *Applied Microbiology and Biotechnology* **45**, 1–6.
- Branda, S.S., Vika, A., Friedman, L., Kolter, R. (2005). Biofilms: the matrix revisited. *TRENDS in Microbiology* **13**, 20–26.
- Bronzino, J. (1995). The Biomedical Engineering Handbook. CRC Press. capítulo The roles of mass transfer in tissue function. pp. 1656–1670.
- Byrne, H., Preziosi, L. (2003). Modeling solid tumour using the theory of mixtures. *Mathematical Medicine and Biology* **20**, 341–366.
- Chen, K.C., Ford, R.M., Cummings, P.T. (1982). Mathematical Models for Motile Bacterial Transport in Cylindrical Tubes. *Journal of Theoretical Biology* **195**, 481–504.
- Chu, C., Lee, D.J. (2004). Multiscale structures of biological flocs. *Chemical Engineering Science* **59**, 1875–1883.
- Chu, L., Robinson, D.K. (2001). Industrial choices for protein production by large-scale cell culture. *Biochemical Engineering* **12**, 180–187.
- Costerton, J.W., Lewadowski, Z., Debeer, D., Caldwell, D., Korber, D., James, G. (1994). Biofilms, the Customized Microchinie. *Journal of Bacteriology* **176**, 2137–2142.
- Cushman, J. (1990). *Dynamics of Fluids in Hierarchical Porous Media*. Academic Press.
- Davies, P.W., Brink, F. (1942). Microelectrodes for measuring local oxygen tension in animal tissues. *Physical Instruments for the biologist* **13**, 524–533.
- Davit, Y., Debenest, G., Wood, B., Quintard, M. (2010). Modeling non-equilibrium mass transport in biologically reactive porous media. *Advances in Water Resources* **33**, 1075–1093.
- Deen, W.M. (1998). *Analysis of Transport Phenomena*. Oxford University Press. first edición.
- Domach, M., leung, S., Cahn, R., G.G.Cocks, Shuler, M. (1984). Computer model for glucose-limited growth of a single cell of *Echerichia coli* b/r-A. *Biotechnology Bioengineering* **26**, 203–216.
- Donlan, R.M. (2002). Biofilm: Microbial life on surface. *Emerging Infection Diseases* **8**, 891–890.
- Dorie, M., Kallman, D., Coyne, M. (1986). Effect of cytochalasin B, nocodazole and irradiation on migration and internalization of cells and microspheres in tumour cell spheroids. *Experimental Cell Research* **166**, 370–378.

-
- Dorie, M., Kallman, D., Rapacchietta, D., Huang, Y., Antwerp, D.V. (1982). Migration and internalization of cells and polystyrene microspheres in tumour cell spheroids. *Experimental Cell Research* **141**, 201–209.
- Eibl, D., Eibl, R., Pörtner (2009). *Cell and Tissue Reaction Engineering*. Springer.
- Fernie, A.R., Carrari, F., Sweetlove, L.J. (2004). Respiratory metabolism: glycolysis, the TCA cycle and mitochondrial electron transport. *Current Opinion in Plant Biology* **7**, 254–261.
- Fowler, A.C., Noon, C.G. (1999). Mathematical models of compactation, consolidation and regional groundwater flow. *Geophysical Journal International* **136**, 251–260.
- Freyer, J., Sutherland, R. (1985). Regulation of growth and cell populations in multicellular spheroids by oxygen and glucose. I. spheroid growth rates and development of necrosis. *Cancer Research* **50**, 3504–3512.
- Frisch, U., Hasslacher, B., Pomeau, Y. (1986). Lattice-Gas Automata for the Navier-Stokes Equation. *Physical Review Letters* **56**, 1505–1508.
- Gardner, C.W. (1996). *Handbook of stochastic methods for physics, chemistry and the natural sciences*. Springer. second edición.
- Gatenby, R.A. (1991). Population Ecology Issues in Growth. *Cancer Research* **51**, 2542–2547.
- Gatenby, R.A., Gawlinski, E.T. (1996). A Reaction Model of Cancer Invasion. *Cancer Research* **56**, 5745–5753.
- Golfier, F., Wood, B.D., Orgogozo, L., M. Quintard, M.B. (2009). Biofilms in porous media: development of macroscopic transport equations via volume averaging with closure for local mass equilibrium conditions. *Advances in water resources* **32**, 463–485.
- Gray, W. (1975). A derivations of the equations for multiphase transport. *Chemical Engineering Sciences* **30**, 229–233.
- Gray, W., Miller, C.T. (2005). Thermodynamically constrained averaging theory approach for modeling flow and transport phenomena in porous medium systems: 1. Motivation and overview. *Advances in Water Resources* **28**, 161–180.
- Gray, W.G., Miller, C.T. (2014). *Introduction to the Thermodynamically Constrained Averaging Theory for Porous Medium Systems*. Springer. first edición.

-
- Griffith, L.G., Swartz, M.A. (2006). Capturing complex 3d tissue physiology in vitro. *Nature Reviews* **7**, 211–224.
- Gyllenberg, M., Webb, G.F. (1990). A nonlinear structured population model of tumor growth with quiescence. *Journal of Mathematical Biology* **28**, 671–694.
- Hasty, J., McMillen, D., Collins, J. (2002). Engineered gene circuits. *Nature* **230**, 224–230.
- Hirschhaeuser, F., Menne, H., Dittfeld, C., West, J., Mueller-Klieser, W., Kunz-Schughat, L.A. (2010). Multicellular tumor spheroids: an underestimated tool is catching up again. *Journal of Biotechnology* **148**, 3–15.
- Hisieh, K., Murgel, G., Lion, L., Shuler, M. (1994). Interactions of microbial biomass with toxic trace metals. i. observation and modeling of cell growth, attachment, and production of extracellular polymer. *Biotechnology and Bioengineering* **44**, 219–231.
- Howes, F.A., Whitaker, S. (1985). The spatial averaging theorem revisited. *Chemical Engineering Science* **40**, 1387–1392.
- Israilewitz, B., Gao, M., Schulten, K. (2001). Steered molecular dynamics and mechanical functions of proteins. *Current Opinion in Structural Biology* **11**, 224–230.
- Jain, R., Jayaraman, G. (1986). A Theoretical Model for Water Flux Through the Artery Wall. *Journal of Biomechanical Engineering* **109**, 311–317.
- Johnson, M.W., Chakkalakal, D.A., Harper, R.A., Katz, J.L., Rouhana, S.W. (1982). Fluid flow in bone *in vitro*. *Journal of Biomechanics* **15**, 881–885.
- Jones, A.F., Byrne, H.M., Gibson, J.S., Dold, J.W. (2000). A mathematical model of the stress induced during avascular tumour growth. *Journal of Mathematical Biology* **40**, 473–499.
- Kampen, N.V. (2003). *Stochastic Process in Physics and Chemistry*. Oxford. forth edición.
- Kapellos, G., Alexiou, T., Payatakes, A. (2007a). A multiscale theoretical model for diffusive mass transfer in cellular biological media. *Mathematical Biosciences* **210**, 177–237.
- Kapellos, G.E., Alexiou, T.S., Payatakes, A.C. (2007b). Hierarchical simulator of biofilm growth and dynamics in granular porous materials. *Advances in Water Resources* **30**, 1648–1667.
- Kapellos, G.E., Alexiou, T.S., Payatakes, A.C. (2010). Theoretical modeling of fluid flow in cellular biological media: an overview. *Mathematical Biosciences* **225**, 83–93.
-

-
- Kapellos, G.E., Alexiou, T.S., Payatakes, A.C. (2012). A multiscale theoretical model for fluid flow in cellular biological media. *International Journal of Engineering Science* **51**, 241–271.
- Kenyon, D.E. (1979). A mathematical model of water flux through aortic tissue. *Bulletin of Mathematical Biology* **41**, 79–90.
- Kepler, T.B., Elston, T. (2001). Stochasticity in Transcriptional Regulation: Origins, Consequences, and Mathematical Representations. *Biophysical Journal* **81**, 3116–3136.
- Kretzmer, G. (2002). Industrial process with animal cells. *Applied Microbiology and Biotechnology* **59**, 135–142.
- Kuepfer, L., Sauer, U. (2004). Modelling gene expression using stochastic simulation, en: Attinger, S., Koumoutsakos, P. (Eds.), *Multiscale Modelling and Simulation*. Springer.
- Laitinen, H.A., Kolthoff, I. (1939). A study of diffusion process by electrolysis with microelectrodes. *Journal of American Chemical Society* **61**, 3344–3349.
- Lakshminarayanaiah, N. (1984). *Equations of Membrane Biophysics*. Academic Press. Inc.
- Lasseux, D., Ahmadi, A., Cleis, X., Garnier, J. (2004). A macroscopic model for species transport during in vitro tissue growth obtained by the volume averaging method. *Chemical Engineering Science* **59**, 1949–1964.
- Leppard, G. (1986). The fibrillar matrix component of lacustrine biofilms. *Water Research* **20**, 697–702.
- Lewandowski, Z., Boltz, J.P. (2011). Biofilms in water and wastewater treatment. *Treatise on Water Science* **4**, 529–570.
- Liss, S., Droppo, I., Flannigan, D.T., Leppard, G. (1996). Flocculation architecture in wastewater and natural riverine systems. *Environmental Science and Technology* **30**, 680–686.
- Liu, W., Jawerth, L.M., Sparks, E.A., Falvo, M.R., Hantgan, R.R., Superfine, R., Lord, S.T., Guthold, M. (2006). Fibrin Fibers Have Extraordinary Extensibility and Elasticity. *Science* **313**, 634.
- Liu, Y., Fung, H. (2003). Influences of extracellular polymeric substances (EPS on flocculation, settling, and dewatering of activated sludge). *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* **33**, 237–273.

-
- Lu, T. (2007). *Stochasticity in Biological Networks: Two Sides of a Golden Coin*. Tesis de doctorado. University of California, San Diego.
- Lubarda, V.A., Hoger, A. (2002). On the mechanics of solids with a growing mass. *International Journal of Solids and Structures* **39**, 4627–4664.
- Lugo-Méndez, H., Valdés-Parada, F., Porter, M., Wood, B., Ochoa-Tapia, J.A. (2015). Upscaling diffusion and nonlinear reactive mass transport in homogeneous porous media. *Transport in Porous Media* **in press**.
- Mahmood, M., Mahmood, S., Dobrota, D. (2011). Formulation and numerical simulation of continuum model of avascular tumor growth. *Mathematical Biosciences* **231**, 159–171.
- Marcos, Fu, H.C., Powers, T.R., Stockers, R. (2012). Bacterial rheotaxis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **109**, 4780–4785.
- Maxwell, J.C. (1881). *Treatise on Electricity and Magnetism*. Oxford. second edición.
- McElwain, D., Pettet, G. (1993). Cell migration in multicell spheroids: Swimming against the tide. *Bulletin of Mathematical Biology* **55**, 655–674.
- Minchinton, A., Tannock, I. (2006). Drug penetration in solid tumours. *Nature Reviews Cancer* **6**, 583–592.
- Mitchell, J.G., Kogure, K. (2006). Bacterial motility: links to the environment and a driving force for microbial physics. *FEMS Microbiology Ecology* **55**, 3–16.
- Morales-Zárate, E., Valdés-Parada, F.J., Goyeau, B., Ochoa-Tapia, J.A. (2008). Diffusion and reaction in three-phase systems: Average transport equations and jump boundary conditions. *Chemical Engineering Journal* **138**.
- Mow, V.C., Kuei, S.C., Lai, W.M., Armstrong, C.G. (1980). Biphasic Creep and Stress Relaxation of Articular Cartilage in Compression: Theory and Experiments. *Journal of Biomechanical Engineering* **102**, 73–84.
- Moyne, C., Murad, M.A. (2004). Macroscale modeling of cartilage: mixture theory versus homogenization. *Biorheology* **41**, 215–222.
- Mueller-Klieser, W. (1984). Method for the determination of oxygen consumption rates and diffusion coefficients in multicellular spheroids. *Biophysical Journal* **46**, 343–348.

-
- Mueller-Klieser, W., Freyer, J., Sutherland, R. (1986). Influence of glucose and oxygen supply conditions on the oxygenation of multicellular spheroids. *British Journal of Cancer* **53**, 345–353.
- Mueller-Klieser, W., Sutherland, R. (1982). Influence of convection in the growth medium on oxygen tensions in multicellular tumor spheroids. *Cancer Research* **42**, 237.
- Nelson, D.L., Cox, M.M. (2009). *Principles of Biochemistry*. Macmillan Higher Education. fifth edición.
- Nielsen, J., Villadsen, J., Liden, G. (2003). *Bioreaction Engineering Principles*. Kluwer Academic. second edición.
- Nordsmark, M., Bentzen, S.M., Overgaard, J. (1994). Measurement of human tumour oxygenation status by a polarographic needle electrode. *Acta Oncologica* **33**, 383–389.
- Norotte, C., Marga, F.S., Niklason, L.E., Forgacs, G. (2009). Scaffold-free vascular tissue engineering using bioprinting. *Biomaterials* **30**, 5910–5917.
- Nozad, I., Carbonell, R., Whitaker, S. (1985). Heat conduction in multiphase systems i. theory and experiment for two phases. *Chemical Engineering Science* **40**, 843–855.
- Ochoa, J., Soria, A. (1995). Emulsiones dobles: condiciones de salto para el transporte de masa entre la región membrana y la región externa. *Avances en Ingenieria Quimica* **5**, 37–42.
- Ochoa, J., Strove, P., Whitaker, S. (1986). Diffusion and reaction in cellular media. *Chemical Engineering Science* **41**, 2999–3013.
- Ochoa, J., Strove, P., Whitaker, S. (1994). Diffusive transport in two-phase media: spatially periodic models and Maxwell's theory. *Chemical Engineering Science* **49**, 709–726.
- Ochoa, J., Whitaker, S. (). Momentum Jump Condition at the Boundary Between a Porous Medium and a Homogenous Fluid: Inertial Effects. .
- Ochoa, J., Whitaker, S. (1995a). Momentum transfer at the boundary between a porous medium and a homogeneous fluid-i. theoretical development. *International Journal of Heat and Mass Transfer* **38**, 2635–2646.
- Ochoa, J., Whitaker, S. (1995b). Momentum transfer at the boundary between a porous medium and a homogeneous fluid-ii. comparison with experiment. *International Journal of Heat and Mass Transfer* **38**, 2647–2655.

-
- Ochoa, J., Whitaker, S., Strove, P. (1987). Determination of cell membrane permeability in concentrated cell ensembles. *Biophysical Journal* **52**, 763–774.
- Ochoa-Tapia, J. (1994). Diffusive transport in two-phase media: spatially periodic models and Maxwell's theory for isotropic and anisotropic systems. *Chemical Engineering Science* **49**, 709–726.
- Orgozozo, L., Golfier, F., Bues, M., Quintard, M. (2010). Upscaling of transport process in porous media with biofilms in non-equilibrium conditions. *Advance in Water Resources* **33**, 585–600.
- Patel, A.A., Gawlinski, E.T., Lemieux, S.K., Gatenby, R.A. (2001). A cellular automaton model of early tumor growth and invasion: the effects of native tissue vascularity and increased anaerobic tumor metabolism. *Journal of Theoretical Biology* **213**, 315–331.
- Perthame, B. (2007). From differential equations to structured population dynamics. *Frontiers Mathematics* **1**, 55–80.
- Pettet, G., Please, C., Tindall, M., McElwain, D. (2001). The migration of cells in multicell tumor spheroids. *Bulletin of Mathematical Biology* **63**, 231–257.
- Picioreanu, C., van Loosdrecht, M.C.M., Heijnen, J.J. (2000). Effect of diffusive and convective substrate transport on biofilm structure formation: A two-dimensional modeling study. *Biotechnology and Bioengineering* **69**, 504–515.
- Piotrowska, M.J., Angus, S.D. (2009). A quantitative cellular automaton model of in vitro multicellular spheroid tumor growth. *Journal of Theoretical Biology* **258**, 165–178.
- Polacheck, W.J., Charest, J.L., Kamm, R.D. (2011). Interstitial flow influences direction of tumor cell migration through competing mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **108**, 11115–11120.
- Polacheck, W.J., German, A.E., Mammoto, A., Ingber, D.E., Kamm, R.D. (2014). Mechanotransduction of fluid stresses governs 3D cell migration. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **111**, 2447–2452.
- Popel, A.S. (1989). Theory of oxygen transport to tissue. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* **17**, 257–321.
- Portner, R., Nagel-Heyer, S., Goepfert, C., Adamietz, P., Meenen, N.M. (2005). Bioreactor Design for Tissue Engineering. *Journal and Bioscience and Bioengineering* **100**, 235–245.

-
- Qiu, P., Qu, X., Brackett, D.J., Lerner, M.R., Li, D., Mao, C. (2013). Silica-based branched hollow microfibers as a biomimetic extracellular matrix for promoting tumor cell growth in vitro and in vivo. *Advanced Materials* **25**, 2492–2496.
- Quintard, M., Whitaker, S. (1994a). Transport in ordered and disordered porous media i: The cellular average and use of weighting functions. *Transport in Porous Media* **14**, 163–177.
- Quintard, M., Whitaker, S. (1994b). Transport in ordered and disordered porous media ii: Generalized porous averaging. *Transport in Porous Media* **14**, 179–206.
- Raffray, M., Cohen, G.M. (1997). Apoptosis and necrosis in toxicology: a continuum or distinct modes of cell death? *Pharmacology and Therapeutics* **75**, 153–177.
- Rajagopal, K.R., Tao, L. (1995). *Mechanics of Mixtures*. Word Scientific. first edición.
- Risken, H. (1996). *The Fokker-Planck equation: Methods fo solutions and applications*. Springer. second edición.
- Rivero, M.A., Tranquillo, R.T., Buettner, H.M., Lauffenburger, D.A. (1989). Transport models for chemotactic cell populations based on individual cell behavior. *Chemical Engineering Science* **44**, 2881–2897.
- Roose, T., Netti, P.A., Munn, L.L., Boucher, Y., Jain, R.K. (2003). Solid stress generated by spheroid growth estimated using a linear poroelasticity model. *Microvascular Research* **66**, 204–212.
- Salinas-Rodríguez, E., Rodríguez, R. (1995). Descripción estocástica de sistemas dispersos. *Revista Mexicana de Física* **41**, 431–450.
- Salzstein, R.A., Pollack, S.R., Mak, A.F.T., Petrov, N. (1987). Electromechanical potentials in cortical bone- i. a continuum approach. *Journal of Biomechanics* **20**, 261–270.
- Sánchez-Palencia, E. (1980). Non-Homogeneous Media and Vibration Theory, en: *Lecture Notes in Physics*. Springer-Verlag.
- De los Santos-Sánchez, R., Valdés-Parada, F., Chirino, Y.I. (2016). Upscaling diffusion and reaction processes in multicellular systems considering different cell populations. *Chemical Engineering Science* **42**, 144–164.
- Schryver, P.D., Crab, R., Defoirdt, T., Boon, N., Verstraete, W. (2008). The basics of bio-flocs technology: The added value for aquaculture. *Aquaculture* **277**, 125–137.

-
- Schultz, D. (2009). *Stochasticity in Gene Regulation: Molecular Basis, Motifs and Networks*. Tesis de doctorado. University of California, San Diego.
- Sciumè, G., Santagiuliana, R., Ferrari, M., Decuzzi, P., Schrefler, A. (2014). A tumor growth model with deformable extracellular matrix. *Physical Biology* **11**, 1–22.
- Sciumè, G., Shelton, S., Gray, W.G., , Decuzzi, P., Schrefler, A. (2013). A multiphase model for three-dimensional tumor growth. *New Journal of Physics* **15**, 1–36.
- Sciumè, G., Shelton, S., Gray, W.G., Miller, C., Hussain, F., Ferrari, M., Decuzzi, P., Schrefler, B. (2012). Tumor growth modeling from the perspective of multiphase porous media mechanics. *Molecular & Cellular Biomechanics* **9**, 193–212.
- Shu, C., Chatterjee, A., Shou, W.S., Ramkrishna, D. (2013). Role of Intracellular Stochasticity in Biofilm Growth. Insights from Population Balance Modeling. *PLOS ONE* **8**, 1–13.
- Simon, B.R. (1992). Multiphase poroelastic finite element models for soft tissue structures. *Applied Mechanics Reviews* **45**, 191–218.
- Singh, R., Paul, D., Jain, R.K. (2006). Biofilms: implications in bioremediation. *TRENDS in Microbiology* **14**, 389–397.
- Skowlund, C.T. (1990). Effect of Biofilm Growth on Steady-State Biofilm Models. *Biotechnology and Bioengineering* **35**, 502–510.
- Slattery, J., Sagis, L., Ho, E.S. (2007). *Interfacial Transport Phenomena*. Cambridge. second edición.
- Smith, J.H., Humphrey, J.A.C. (2007). Interstitial transport and transvascular fluid exchange during infusion into brain and tumor tissue. *Microvascular Research* **73**, 58–73.
- Stewart, P.S., Franklin, M.J. (2008). Physiological heterogeneity in biofilms. *Nature Reviews* **6**, 199–210.
- Stoodley, P.S., Boyle, J.D., DeBeer, D., Lappin-Scott, H.M. (1999). Evolving perspectives of biofilm structure. *Biofouling* **14**, 75–90.
- Sutherland, I.W. (2001). The biofilm matrix - an immobilized but dynamic microbial environment. *TRENDS in Microbiology* **9**, 222–227.
- Swartz, M.A., Fleury, M. (2007). Interstitial flow and its effects in soft tissues. *Annual Review of Biomedical Engineering* **9**, 229–256.

-
- Takahashi, E. (2008). Anoxi cell core can promote necrotic cell death in cardiomyocytes at physiological extracellular PO₂. *American Journal of Physiology* **294**, 2507–2515.
- Tindall, M., Please, C., Peddie, M. (2008). Modelling the formulation of necrotic regions in avascular tumours. *Mathematical Biosciences* **211**, 34–55.
- Truesdell, C. (1965). Continuum Mechanics: The Rational Mechanics of Materials, en: *On the foundations of mechanics and energetics*. Gordon & Beach NY. volumen II.
- Truesdell, C., Toupin, R. (1960). The classical field theories, en: Flugge, S. (Ed.), *In Handbuch der Physik*. Springer-Verlag. volumen III.
- Trusky, G.A., Yuan, F., Katz, D.F. (2009). *Transport Phenomena in Biology Systems*. Prentice Hall. second edición.
- Valdés-Parada, F.J., Aguilar-Madera, C.G., Ochoa-Tapia, J.A., Goyeau, B. (2013). Velocity and stress jump conditions between a porous medium and a fluid. *Advances in Water Resources* **62**, 327–339.
- Valdés-Parada, F.J., Goyeau, B., Ochoa-Tapia, J.A. (2006). Diffusive mass transfer between a microporous medium and an homogeneous fluid: Jump boundary condtions. *Chemical Engineering Science* **61**, 1692–1704.
- Valdés-Parada, F.J., Porter, M.L., Narayanaswamy, K., Ford, R.M. (2009). Upscaling microbial chemotaxis in pororus media. *Advances in Water Resources* **32**, 1413–1428.
- VanDoorn, W.G. (2011). Classes of programmed cell death in plants, compared to those in animals. *Journal of Experimental Botany* **62**, 4749–4761.
- Vaupel, P., Schlenger, K., Knoop, C., Hückel, M. (1991). Oxygenations of human tumours: evaluation of tissue oxygen in breast cancers by computerized o₂ tension measurements. *Cancer Research* **51**, 3316–3322.
- Verdier, C. (2003). Rheological properties of living materials. From cells to tissues. *Journal of Theoretical Medicine* **5**, 67–91.
- Wang, J. (1994). *Analytical Electrochemistry*. VCH. first edición.
- Wang, N., Naruse, K., Stamenović, D., Fredberg, J.J., Mijailovich, S.M., Tolić-Norrelykke, I.M., Polte, T., Mannix, R., Ingber, D.E. (2001). Mechanical behaviour in living cells consistent with the tensegrity model. *Proceedings of the Nationals Academic of Sciences* **98**, 7765–7770.

-
- Ward, J., King, J. (1997). Mathematical modelling of avascular-tumour growth. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology* **14**, 39–69.
- Ward, J., King, J. (1999). Mathematical modelling of avascular-tumour growth II: Modelling growth saturation. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology* **16**, 171–211.
- Weinan, E., Xiantao, L., Vanden-Eijnden, E. (2004). Some Recent Progress in Multiscale Modelling, en: Attinger, S., Koumoutsakos, P. (Eds.), *Multiscale Modelling and Simulation*. Springer.
- Whalen, W., Nair, P., Ganfield, R. (1973). Measurements of oxygen tensions in tissues with a micro oxygen electrode. *Microvascular research* **5**, 254–262.
- Whitaker, S. (1986a). Flow in Porous Media I: A Theoretical Derivation of Darcy’s Law. *Transport in Porous Media* **1**, 3–25.
- Whitaker, S. (1986b). Flow in Porous Media II: The Governing Equations for Immiscible, Two-Phase Flow. *Transport in Porous Media* **1**, 105–125.
- Whitaker, S. (1986c). Flow in Porous Media III: Deformable Media. *Transport in Porous Media* **1**, 127–154.
- Whitaker, S. (1991). Improved constraints for the principle of local thermal equilibrium. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **30**, 983–997.
- Whitaker, S. (1996). The forchheimer equation: a theoretical development. *Transport in Porous Media* **25**, 27–61.
- Whitaker, S. (1999). *The Method of Transport in Porous Media*. volumen 13. Kluwer Academic.
- Whitaker, S. (2009). Derivation and application of the Stephan-Maxwell equations. *Revista Mexicana de Ingeniería Química* **8**.
- Wood, B. (2009). The role of scaling laws in upscaling. *Advances in Water Resources* **32**, 723–736.
- Wood, B., Quintard, M., Whitaker, S. (2000). Jump conditions at non-uniform boundaries: the catalytic surface. *Chemical Engineering Science* **55**, 5231–5245.
- Wood, B., Quintard, M., Whitaker, S. (2001). Calculation of effective diffusivities for biofilms and tissues. *Biotechnology and Bioengineering* **77**, 495–516.
- Wood, B., Valdés-Parada, F.J. (2013). Volume averaging: Local and nonlocal closures using a green’s function approach. *Advances in Water Resources* **51**, 139–167.

-
- Wood, B., Whitaker, S. (1998). Diffusion and reaction in biofilms. *Chemical Engineering Science* **53**, 397–425.
- Wood, B., Whitaker, S. (1999). Cellular growth in biofilms. *Biotechnology and Bioengineering* **64**, 657–670.
- Wood, B., Whitaker, S. (2000). Multi-species diffusion and reaction in biofilms and cellular media. *Chemical Engineering Science* **55**, 3397–3418.
- Zhao, G., Chen, E., Wu, J., Xu, S., Collins, M.W., Long, Q. (2009). Two-dimensional discrete mathematical model of tumor-induced angiogenesis. *Applied Mathematics and Mechanics* **55**, 455–462.
- Zong, W.X., Thompson, C.B. (2006). Necrotic death as a cell fate. *Genes & Development* **20**, 1–15.

Apéndice A

Problemas de cerradura de las ecuaciones de cantidad de movimiento a la escala subcelular

En este apéndice se presentan los problemas de cerradura para estimar los coeficientes efectivos asociados a las ecuaciones de cantidad de movimiento representadas por las ecs. (4.110a) y (4.111a). Aún cuando se lograron simplificar estas ecuaciones y no es requerida la estimación de todos los coeficientes efectivos, sí es necesario derivar todos los problemas de cerradura con el fin de estimar los órdenes de magnitud de cada uno de estos coeficientes. El conocimiento de estos estimados permiten determinar las restricciones de escala que validan las simplificaciones de las ecuaciones de medio efectivo obtenidas en la Sección 4.3.4. Por lo tanto, en este apéndice también se presentan los estimados de dichos coeficientes.

El planteamiento de los problemas de cerradura en términos de las variables de cerradura comienza sustituyendo las soluciones dadas por las ecs. (4.108a)-(4.109a) en los problemas de valor a la frontera definidos por las ecs. (4.106a)-(4.106g) y las ecs. (4.107a)-(4.107c), dando como resultado dos problemas de valor a la frontera por cada fuente. Dado que se tienen 7 términos fuente, se tienen en total 14 problemas de cerradura. A continuación se presentan cada uno de estos problemas de acuerdo a la fuente que los generó.

Problema generado por la fuente $(\langle \mathbf{v}_\sigma \rangle^\sigma - \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)$

Problema I

$$\nabla \cdot \mathbf{A}_\gamma = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\gamma, \quad (\text{A.1a})$$

$$\mathbf{0} = -\nabla \mathbf{a}_\gamma + \nabla \cdot [\nabla \mathbf{A}_\gamma + (\nabla \mathbf{A}_\gamma)^T] + \varphi_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\gamma, \quad (\text{A.1b})$$

$$\nabla \cdot \mathbf{A}_\sigma = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma. \quad (\text{A.1c})$$

Estas ecuaciones están sujetas a la siguiente condición de frontera interfacial:

$$\mathbf{A}_\gamma - \mathbf{A}_\sigma = \mathbf{I} \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (\text{A.1d})$$

y a las siguientes condiciones de periodicidad

$$\mathbf{A}_\gamma(\mathbf{r}_\gamma) = \mathbf{A}_\gamma(\mathbf{r}_\gamma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{A.1e})$$

$$\mathbf{A}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{A}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{A.1f})$$

$$\mathbf{a}_\gamma(\mathbf{r}_\gamma) = \mathbf{a}_\gamma(\mathbf{r}_\gamma) \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{A.1g})$$

Ahora se determinarán los ordenes de magnitud de las variables de cerradura involucradas en este problema. Si se supone que $\mathbf{A}_\sigma \ll \mathbf{A}_\gamma$, de la condición de frontera dada por la ec. (A.1d) se obtiene el siguiente orden

$$\mathbf{A}_\gamma = \mathbf{O}[1], \quad (\text{A.2a})$$

De acuerdo a la definición del coeficiente de permeabilidad dada por la ec. (4.110g) se puede obtener el siguiente estimado:

$$-\varphi_\gamma \mathbf{K}_\gamma^{-1} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varphi_\gamma \ell_{\gamma,s}^2} \right]. \quad (\text{A.2b})$$

El estimando del coeficiente $\mathbf{F}_{\gamma\sigma}^{(3)}$, puede ser obtenido a través de la definición dada por la Ec. (4.110b)

$$\mathbf{F}_{\gamma\sigma}^{(3)} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\ell_{\gamma,s}} \right]. \quad (\text{A.2c})$$

Problema II

$$\mathbf{0}_\gamma = \nabla \cdot [\nabla \mathbf{C}_\sigma + (\nabla \mathbf{C}_\sigma)^T] + \nabla (\alpha_\sigma \nabla \cdot \mathbf{C}_\sigma) - \varphi_\gamma \varphi_\sigma^{-1} \eta \mathbf{K}_\gamma^{-1}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \quad (\text{A.3a})$$

cuya condición de frontera es

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[\eta \left(-\mathbf{l}_\gamma + \nabla \mathbf{A}_\gamma + (\nabla \mathbf{A}_\gamma)^T \right) - (\nabla \mathbf{C}_\sigma + (\nabla \mathbf{C}_\sigma)^T) - \alpha_\sigma \mathbf{I} \nabla \cdot \mathbf{C}_\sigma^{(2)} \right] = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \quad (\text{A.3b})$$

donde $\eta = \mu_\gamma / \mu_\sigma$. Las condiciones de periodicidad son

$$\mathbf{C}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{C}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{A.3c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura \mathbf{C}_σ es obtenido de la Ec. (A.3a) y es:

$$\mathbf{C}_\sigma = \mathbf{O} \left[\frac{\eta}{\varphi_\sigma} \right] \quad (\text{A.4a})$$

Una vez conocido el estimado de la variable \mathbf{C}_σ , se puede conocer el del coeficiente $\mathbf{F}_{\sigma\gamma}^{(3)}$ a través de la Ec. (4.111d)

$$\mathbf{F}_{\sigma\gamma}^{(3)} = \mathbf{O} \left[\frac{\eta}{\varphi_\sigma \ell_{\sigma,s}} \right] \quad (\text{A.4b})$$

Problema generado por la fuente $\varphi_\gamma^{-1} \frac{\partial \varphi_\gamma}{\partial t}$

Problema I

$$\nabla \cdot \mathbf{d}_{\gamma\gamma} = 1, \quad \text{en } \mathcal{V}_\gamma, \quad (\text{A.5a})$$

$$\mathbf{0} = -\nabla e_{\gamma\gamma} + \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{d}_{\gamma\gamma} + (\nabla \mathbf{d}_{\gamma\gamma})^T \right] - \mathbf{f}_{\gamma\gamma}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\gamma, \quad (\text{A.5b})$$

$$\nabla \cdot \mathbf{d}_{\sigma\gamma} = 0, \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \quad (\text{A.5c})$$

cuya condición de frontera es:

$$\mathbf{d}_{\gamma\gamma} - \mathbf{d}_{\sigma\gamma} = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (\text{A.5d})$$

y las condiciones de periodicidad son:

$$\mathbf{d}_{\gamma\gamma}(\mathbf{r}_\gamma) = \mathbf{d}_{\gamma\gamma}(\mathbf{r}_\gamma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{A.5e})$$

$$\mathbf{d}_{\sigma\gamma}(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{d}_{\sigma\gamma}(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{A.5f})$$

$$e_{\gamma\gamma}(\mathbf{r}_\gamma) = e_{\gamma\gamma}(\mathbf{r}_\gamma), \quad i = 1, 2, 3. \quad (\text{A.5g})$$

De la Ec. (A.5a) se obtiene el siguiente estimado:

$$\mathbf{d}_{\gamma\gamma} = \mathbf{O} [\ell_{\gamma,s}], \quad (\text{A.6a})$$

y de la condición de frontera dada por la Ec. (A.5d) se obtiene el estimado de $\mathbf{d}_{\sigma\gamma}$

$$\mathbf{d}_{\sigma\gamma} = \mathbf{O}[\ell_{\gamma,s}] \quad (\text{A.6b})$$

De las definiciones de los coeficientes efectivos $\mathbf{M}_{\gamma\gamma}$ y $\mathbf{f}_{\gamma\gamma}$ dados por las ecs. (4.110c) (4.110e), se tienen los siguientes estimados:

$$\mathbf{M}_{\gamma\gamma} = \mathbf{O}[1], \quad (\text{A.6c})$$

$$\mathbf{f}_{\gamma\gamma} = \mathbf{O}\left[\frac{1}{\ell_{\gamma,s}}\right]. \quad (\text{A.6d})$$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{e}_{\sigma\gamma} + (\nabla \mathbf{e}_{\sigma\gamma})^T \right] + \nabla (\alpha_\sigma \nabla \cdot \mathbf{e}_{\sigma\gamma}) + \varphi_\gamma \varphi_\sigma^{-1} \eta \mathbf{f}_{\gamma\gamma} \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \quad (\text{A.7a})$$

con condiciones de frontera

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[\eta \left(-\mathbf{l}^{(2)} e_{\gamma\gamma} + \nabla \mathbf{d}_{\gamma\gamma} + (\nabla \mathbf{d}_{\gamma\gamma})^T \right) - (\nabla \mathbf{e}_{\sigma\gamma} + (\nabla \mathbf{e}_{\sigma\gamma})^T) - \alpha_\sigma \mathbf{l}^{(2)} \nabla \cdot \mathbf{e}_{\sigma\gamma} \right] = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \quad (\text{A.7b})$$

donde $\eta = \mu_\gamma / \mu_\sigma$. La condición de periodicidad es

$$\mathbf{e}_{\sigma\gamma}(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{e}_{\sigma\gamma}(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{A.7c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura $\mathbf{e}_{\sigma\gamma}$ es obtenido de la Ec. (A.7a) teniendo lo siguiente:

$$\mathbf{e}_{\sigma\gamma} = \mathbf{O}\left[\frac{\varphi_\gamma \eta \ell_{\sigma,s}^2}{\varphi_\sigma \ell_{\gamma,s}}\right] = \mathbf{O}\left[\frac{\varphi_\gamma \eta \ell_{\sigma,s}}{\varphi_\sigma}\right], \quad (\text{A.8a})$$

siempre que $\ell_{\sigma,s} \approx \ell_{\gamma,s}$. Por lo tanto, el estimado del tensor $\mathbf{M}_{\sigma\gamma}$ es obtenido de la Ec. (4.111g)

$$\mathbf{M}_{\sigma\gamma} = \mathbf{O}\left[\frac{\varphi_\gamma \eta}{\varphi_\sigma}\right]. \quad (\text{A.8b})$$

Problema generado por la fuente $\varphi_\sigma^{-1} \frac{\partial \varphi_\sigma}{\partial t}$

Problema I

$$\nabla \cdot \mathbf{d}_{\gamma\sigma} = 0, \quad \text{en } \mathcal{V}_\gamma, \quad (\text{A.9a})$$

$$\mathbf{0} = -\nabla e_{\gamma\sigma} + \nabla \cdot (\nabla \mathbf{d}_{\gamma\sigma}) - \mathbf{f}_{\gamma\sigma}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\gamma, \quad (\text{A.9b})$$

$$\nabla \cdot \mathbf{d}_{\sigma\sigma} = 1, \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \quad (\text{A.9c})$$

cuya condición de frontera es:

$$\mathbf{d}_{\gamma\sigma} - \mathbf{d}_{\sigma\sigma} = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (\text{A.9d})$$

$$(\text{A.9e})$$

y las condiciones de periodicidad:

$$\mathbf{d}_{\gamma\sigma}(\mathbf{r}_\gamma) = \mathbf{d}_{\gamma\sigma}(\mathbf{r}_\gamma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{A.9f})$$

$$\mathbf{d}_{\sigma\sigma}(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{d}_{\sigma\sigma}(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{A.9g})$$

$$e_{\gamma\sigma}(\mathbf{r}_\gamma) = e_{\gamma\sigma}(\mathbf{r}_\gamma), \quad i = 1, 2, 3. \quad (\text{A.9h})$$

De la ec. (A.9c) se obtiene el siguiente estimado:

$$\mathbf{d}_{\sigma\sigma} = \mathbf{O}[\ell_{\sigma,s}], \quad (\text{A.10a})$$

y de la condición de frontera dada por la Ec. (A.9d) se tiene que:

$$\mathbf{d}_{\gamma\sigma} = \mathbf{O}[\ell_{\sigma,s}] \quad (\text{A.10b})$$

De las definiciones de los coeficientes efectivos $\mathbf{M}_{\gamma\sigma}$ y $\mathbf{f}_{\gamma\sigma}$ dada por las ecs. (4.110d) (4.110f), respectivamente, se tienen los siguientes estimados:

$$\mathbf{M}_{\gamma\sigma} = \mathbf{O} \left[\frac{\ell_{\sigma,s}}{\ell_\gamma} \right] = \mathbf{O}[1], \quad (\text{A.10c})$$

$$\mathbf{f}_{\gamma\sigma} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\ell_{\gamma,s}} \right], \quad (\text{A.10d})$$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{e}_{\sigma\sigma} + (\nabla \mathbf{e}_{\sigma\sigma})^T \right] + \nabla (\alpha_\sigma \nabla \cdot \mathbf{e}_{\sigma\sigma}) + \varphi_\gamma \varphi_\sigma^{-1} \eta \mathbf{f}_{\gamma\sigma}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \quad (\text{A.11a})$$

cuya condición de frontera es:

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[\eta \left(-\mathbf{l}^{(2)} e_{\gamma\sigma} + \nabla \mathbf{d}_{\gamma\sigma} + (\nabla \mathbf{d}_{\gamma\sigma})^T \right) - (\nabla \mathbf{e}_{\sigma\sigma} + (\nabla \mathbf{e}_{\sigma\sigma})^T) - \alpha_\sigma \mathbf{l}^{(2)} \nabla \cdot \mathbf{e}_{\sigma\sigma} \right] = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \quad (\text{A.11b})$$

donde $\eta = \mu_\gamma/\mu_\sigma$. La condición de periodicidad es:

$$\mathbf{e}_{\sigma\sigma}(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{e}_{\sigma\sigma}(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{A.11c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura $\mathbf{e}_{\sigma\sigma}$ es obtenido de la Ec. (A.11a) teniendo así lo siguiente:

$$\mathbf{e}_{\sigma\sigma} = \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\gamma \eta \ell_{\sigma,s}^2}{\varphi_\sigma \ell_{\gamma,s}} \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\gamma \eta \ell_{\sigma,s}}{\varphi_\sigma} \right]. \quad (\text{A.12a})$$

siempre que $\ell_{\sigma,s} \approx \ell_{\gamma,s}$. Por lo tanto, el estimado del tensor $\mathbf{M}_{\sigma\sigma}$ es obtenido a través de la Ec. (4.111h) y es:

$$\mathbf{M}_{\sigma\sigma} = \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\gamma \eta}{\varphi_\sigma} \right]. \quad (\text{A.12b})$$

Problema generado por la fuente $\nabla \cdot \langle \mathbf{u}_\sigma \rangle^\sigma$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{b}_\sigma + (\nabla \mathbf{b}_\sigma)^T \right] + \nabla (\alpha_\sigma \nabla \cdot \mathbf{b}_\sigma), \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \quad (\text{A.13a})$$

sujeta la condición de frontera

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left[\nabla \mathbf{b}_\sigma + (\nabla \mathbf{b}_\sigma)^T + \alpha_\sigma \mathbf{l}^{(2)} \nabla \cdot \mathbf{b}_\sigma \right] = -\alpha_\sigma \mathbf{n}_{\gamma\sigma}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}. \quad (\text{A.13b})$$

y la condición de periodicidad:

$$\mathbf{b}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{b}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3. \quad (\text{A.13c})$$

El orden de magnitud de la variable de cerradura \mathbf{b}_σ es obtenido de la Ec. (A.13b)

$$\mathbf{b}_\sigma = \mathbf{O} [\alpha_\sigma \ell_{\sigma,s}]. \quad (\text{A.14a})$$

De este estimado se puede obtener el del coeficiente \mathbf{D}_σ definido por la Ec. (4.111c) y es:

$$\mathbf{D}_\sigma = \mathbf{O} [1]. \quad (\text{A.14b})$$

Problema generado por la fuente $\langle p_\gamma \rangle^\gamma$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{c}_\sigma + (\nabla \mathbf{c}_\sigma)^T \right] + \nabla (\alpha_\sigma \nabla \cdot \mathbf{c}_\sigma), \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \quad (\text{A.15a})$$

sujeta a la siguiente condición de frontera:

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot [\nabla \mathbf{c}_\sigma + (\nabla \mathbf{c}_\sigma)^T + \alpha_\sigma \mathbf{I} \nabla \cdot \mathbf{c}_\sigma] = -\mu_\sigma^{-1} \mathbf{n}_{\gamma\sigma}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (\text{A.15b})$$

y condición de periodicidad:

$$\mathbf{c}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{c}_\sigma(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3. \quad (\text{A.15c})$$

El orden de magnitud de la variable de cerradura \mathbf{c}_σ es obtenido de la Ec. (A.15b):

$$\mathbf{c}_\sigma = \mathbf{O} \left[\frac{\ell_{\sigma,s}}{\mu_\sigma} \right]. \quad (\text{A.16a})$$

De este estimado, se puede obtener el del coeficiente \mathbf{P}_σ definido por la Ec. (4.111b):

$$\mathbf{P}_\sigma = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\mu_\sigma} \right]. \quad (\text{A.16b})$$

Problema generado por la fuente $(\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma + (\nabla \langle \mathbf{v}_\gamma \rangle^\gamma)^T)$

Problema II

$$\mathbf{0}^{(3)} = \nabla \cdot [\nabla \mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)} + (\nabla \mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)})^T] + \nabla (\alpha_\sigma \nabla \cdot \mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)}) \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \quad (\text{A.17a})$$

Con condiciones de frontera

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left(\nabla \mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)} + (\nabla \mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)})^T + \alpha_\sigma \mathbf{I} \nabla \cdot \mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)} \right) = \eta \mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{l}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (\text{A.17b})$$

y condiciones de periodicidad:

$$\mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)}(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)}(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{A.17c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura $\mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)}$ se obtiene de la condición de frontera dada por la Ec. (A.17b):

$$\mathbf{B}_{\sigma\gamma}^{(3)} = \mathbf{O} [\eta \ell_{\sigma,s}] \quad (\text{A.18a})$$

De esta forma, el orden de magnitud del coeficiente efectivo $\mathbf{H}_{\sigma\gamma}^{(4)}$ definido por la Ec. (4.111f) es

$$\mathbf{H}_{\sigma\gamma}^{(4)} = \mathbf{O} [\eta]. \quad (\text{A.18b})$$

Problema generado por la fuente $\left(\nabla\langle\mathbf{u}_\sigma\rangle^\sigma + (\nabla\langle\mathbf{u}_\sigma\rangle^\sigma)^T\right)$

Problema II

$$\mathbf{0}^{(3)} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} + \left(\nabla \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} \right)^T \right] + \nabla \left(\alpha_\sigma \nabla \cdot \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} \right), \quad \text{en } \mathcal{V}_\sigma, \quad (\text{A.19a})$$

cuya condición de frontera es:

$$\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \cdot \left(\nabla \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} + \left(\nabla \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} \right)^T + \alpha_\sigma \mathbf{I} \nabla \cdot \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} \right) = -\mathbf{n}_{\gamma\sigma} \mathbf{I}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\gamma\sigma}, \quad (\text{A.19b})$$

y la condición de periodicidad:

$$\mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)}(\mathbf{r}_\sigma) = \mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)}(\mathbf{r}_\sigma + \mathbf{l}_i) \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{A.19c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura $\mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)}$ se obtiene de la condición de frontera dada por la Ec. (A.19b):

$$\mathbf{B}_{\sigma\sigma}^{(3)} = \mathbf{O}[\ell_{\sigma,s}]. \quad (\text{A.20a})$$

De esta forma, el orden de magnitud del coeficiente efectivo $\mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)}$ definido por la Ec. (4.111e) es

$$\mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} = \mathbf{O}[1]. \quad (\text{A.20b})$$

Apéndice B

Desarrollo del modelo cerrado de no equilibrio de especies químicas a la escala-Darcy

Apéndice A: Problema de cerradura

En esta sección, se formula y se resuelve el problema de cerradura asociado al modelo de no equilibrio que describe el transporte de masa de la especie química clave, A , a la escala Darcy. Para lograr esto, se inicia substrayendo la ecuaciones promediadas dadas por 5.26a y 5.26b de las ecs. 5.3b y 5.3a, respectivamente. Como resultado, se obtiene lo que sigue:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{c}_{Ai}}{\partial t} = & \nabla \cdot (\mathcal{D}_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai}) - \nabla \cdot \left[\frac{\mathcal{D}_{Ai}}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \tilde{c}_{Ai} dA \right] - \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai} dA \\ & - \tilde{R}_{Ai} \quad \text{en } \Omega_i, \quad i = P, Q. \end{aligned} \quad (\text{B.1a})$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{c}_{A\beta}}{\partial t} = & \nabla \cdot (\mathcal{D}_{A\beta} \nabla \tilde{c}_{A\beta}) - \\ & \nabla \cdot \left[\frac{\mathcal{D}_{A\beta}}{V_\beta} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \tilde{c}_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta} dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \tilde{c}_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta} dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta D}} \mathbf{n}_{\beta D} \tilde{c}_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta} dA \right) \right] - \\ & \frac{1}{V_\beta} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \mathcal{D}_{A\beta} \nabla \tilde{c}_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta} dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \mathcal{D}_{A\beta} \nabla \tilde{c}_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta} dA \right), \quad \text{en } \Omega_\beta. \end{aligned} \quad (\text{B.1b})$$

donde, las desviaciones de la velocidad de reacción son definidas como $\tilde{R}_{Ai} = R_{Ai} - \langle R_{Ai} \rangle^i$. Se ha desarrollado una metodología para obtener la solución de problemas de cerradura no lineales

asociados con procesos difusivos-reactivos en medios porosos (Lugo-Méndez *y col.*, 2015). En aquel trabajo, el término de reacción no lineal fue expandido en series de Taylor alrededor de la concentración promedio intrínseca, esto es,

$$R|_{c_{Ai}} = R|_{\langle c_{Ai} \rangle^i |_{\mathbf{x}}} + \frac{dR}{dc_{Ai}} \Big|_{\langle c_{Ai} \rangle^i |_{\mathbf{x}}} \tilde{c}_{Ai} |_{\mathbf{x}+\mathbf{y}} + \frac{1}{2!} \frac{d^2 R}{dc_{Ai}^2} \Big|_{\langle c_{Ai} \rangle^i |_{\mathbf{x}}} \tilde{c}_{Ai}^2 |_{\mathbf{x}+\mathbf{y}} + \dots, \quad |\tilde{c}_{Ai}| < \langle c_{Ai} \rangle^i. \quad (\text{B.2})$$

Si se aplica el operador de promedio intrínseco a la ecuación anterior y considerando que $\langle \tilde{c}_{Ai} \rangle^i = 0$, se obtiene la siguiente expresión para la velocidad de reacción promedio

$$\langle R|_{c_{Ai}} \rangle^i |_{\mathbf{x}} = R|_{\langle c_{Ai} \rangle^i |_{\mathbf{x}}} + \frac{1}{2!} \frac{d^2 R}{dc_{Ai}^2} \Big|_{\langle c_{Ai} \rangle^i |_{\mathbf{x}}} \langle \tilde{c}_{Ai}^2 \rangle^i |_{\mathbf{x}} + \dots, \quad |\tilde{c}_{Ai}| < \langle c_{Ai} \rangle^i. \quad (\text{B.3})$$

Con base en el resultado anterior, es necesario determinar la segunda derivada de la velocidad de reacción con respecto a la concentración puntual. Hay que recordar que dicha velocidad es expresada como una ecuación no lineal tipo Michaelis-Menten. De esta forma, la primera y segunda derivadas son:

$$\begin{aligned} \frac{dR}{dc_{Ai}} &= \frac{\mu_{Ai} K_{Ai}}{(c_{Ai} + K_{Ai})^2}, \\ \frac{d^2 R}{dc_{Ai}^2} &= -\frac{2\mu_{Ai} K_{Ai}}{(c_{Ai} + K_{Ai})^3}. \end{aligned}$$

Restando la Ec. (B.3) de la Ec. (B.2), se obtiene la expresión para las desviaciones de la velocidad de reacción ,

$$\tilde{R}|_{c_{Ai}} = \underbrace{\frac{dR}{dc_{Ai}} \Big|_{\langle c_{Ai} \rangle^i |_{\mathbf{x}}} \tilde{c}_{Ai} |_{\mathbf{x}+\mathbf{y}}}_{\mathcal{O}\left(\frac{\mu_{Ai} K_{Ai} \tilde{c}_{Ai}}{(\langle c_{Ai} \rangle^i + K_{Ai})^2}\right)} + \underbrace{\frac{1}{2!} \frac{d^2 R}{dc_{Ai}^2} \Big|_{\langle c_{Ai} \rangle^i |_{\mathbf{x}}} (\tilde{c}_{Ai}^2 |_{\mathbf{x}+\mathbf{y}} - \langle \tilde{c}_{Ai}^2 \rangle^i |_{\mathbf{x}})}_{\mathcal{O}\left(\frac{\mu_{Ai} K_{Ai} (\tilde{c}_{Ai}^2 - \langle \tilde{c}_{Ai}^2 \rangle^i)}{(\langle c_{Ai} \rangle^i + K_{Ai})^3}\right)} + \dots, \quad |\tilde{c}_{Ai}| < \langle c_{Ai} \rangle^i. \quad (\text{B.4})$$

De la expresión anterior, se pueden establecer las siguientes suposiciones:

$$\frac{1}{2!} \frac{d^2 R}{dc_{Ai}^2} \Big|_{\langle c_{Ai} \rangle^i |_{\mathbf{x}}} (\tilde{c}_{Ai}^2 |_{\mathbf{x}+\mathbf{y}} - \langle \tilde{c}_{Ai}^2 \rangle^i |_{\mathbf{x}}) \ll \frac{dR}{dc_{Ai}} \Big|_{\langle c_{Ai} \rangle^i |_{\mathbf{x}}} \tilde{c}_{Ai} |_{\mathbf{x}+\mathbf{y}}, \quad (\text{B.5})$$

lo anterior sólo es válido si se satisface la restricción siguiente:

$$\frac{\tilde{c}_{Ai}^2 - \langle \tilde{c}_{Ai}^2 \rangle^i}{\tilde{c}_{Ai}} \ll \langle c_{Ai} \rangle^i + K_{Ai}. \quad (\text{B.6})$$

Con el objetivo de obtener una restricción en términos de cantidades medibles, es necesario conocer el estimado de magnitud de las desviaciones de la concentración, el cual será proporcionado en las siguientes secciones. Mientras tanto, sobre la base de la restricción (B.6), las desviaciones de la velocidad de reacción se puede aproximar como sigue:

$$\tilde{R}|_{c_{Ai}} \approx \frac{dR}{dc_{Ai}} \Big|_{\langle c_{Ai} \rangle^i |_{\mathbf{x}}} \tilde{c}_{Ai} |_{\mathbf{x}+\mathbf{y}}. \quad (\text{B.7})$$

Es posible hacer más simplificaciones sobre las ecs. (B.1a) and (B.1b). Primero, se puede suponer que el estado cuasiestacionario existe aún cuando los procesos macroscópicos de difusión y reacción no son estacionarios. Bajo estas condiciones, se puede establecer la siguiente suposición:

$$\frac{\partial \tilde{c}_{Ai}}{\partial t} \ll \nabla \cdot (\mathcal{D}_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai}), \quad (\text{B.8})$$

la cual es válida cuando la siguiente restricción se satisface:

$$\frac{\ell_i^2}{\mathcal{D}_{Ai}} \ll t^*, \quad \text{para } i = P, Q, \beta, \quad (\text{B.9})$$

donde t^* denota el tiempo durante el cual se observan los cambios de las desviaciones de la concentración. Otra simplificación que se puede justificar con facilidad es que el término difusivo no local es insignificante con respecto a término difusivo local, es decir,

$$\nabla \cdot \left[\frac{\mathcal{D}_{Ai}}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \tilde{c}_{Aj} |_{\mathbf{r}_i} dA \right] \ll \nabla \cdot (\mathcal{D}_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai}), \quad (\text{B.10})$$

donde los estimados de orden de magnitud de cada uno de los términos implicados en la desigualdad anterior son:

$$\nabla \cdot \left[\frac{\mathcal{D}_{Ai}}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \tilde{c}_{Ai} |_{\mathbf{r}_i} dA \right] = \mathbf{O} \left(\frac{1}{L} \frac{\mathcal{D}_{Ai} \tilde{c}_{Ai}}{\varepsilon_i \ell_i} \right), \quad (\text{B.11})$$

$$\nabla \cdot (\mathcal{D}_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai}) = \mathbf{O} \left(\frac{\mathcal{D}_{Ai} \tilde{c}_{Ai}}{\ell_i^2} \right). \quad (\text{B.12})$$

Con estos estimados, se pueden establecer la siguiente restricción que valida la suposición planteada en (B.10),

$$\ell_i \ll \varepsilon_i L \quad \text{para } j = P, Q, \beta. \quad (\text{B.13})$$

Como consecuencia de la restricción anterior, las ecs. (B.1a) y (B.1b) se reducen a:

$$\nabla \cdot (\mathcal{D}_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai}) = \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai} |_{\mathbf{r}_i} dA - \frac{\mu_{Ai} \tilde{c}_{Ai}}{(\langle c_{Ai} \rangle^i + K_{Ai})^2}, \quad \text{para } i = P, Q, \quad (\text{B.14a})$$

$$\nabla \cdot (\mathcal{D}_{A\beta} \nabla \tilde{c}_{A\beta}) = \frac{1}{V_\beta} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \mathcal{D}_{A\beta} \nabla \tilde{c}_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta} dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \mathcal{D}_{A\beta} \nabla \tilde{c}_{A\beta} |_{\mathbf{r}_\beta} dA \right). \quad (\text{B.14b})$$

Para completar el problema de cerradura, es necesario escribir las condiciones de frontera representadas por las ecs. (5.7a)-(5.7e) en términos de las desviaciones de la concentración. Lo

anterior se logra aplicando la descomposición definida por la Ec. (5.22) a dichas ecuaciones, obteniendo así,

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \nabla \tilde{c}_{A\beta} + \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \omega_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai} = -\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \omega_{Ai} \nabla \langle c_{Ai} \rangle^i + \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta \quad \text{en } \partial\Omega_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (\text{B.14c})$$

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \omega_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai} - \frac{k_{Ai}}{\mathcal{D}_{A\beta}} (\tilde{c}_{A\beta} - K_{eq,\beta i} \tilde{c}_{Ai}) = \frac{k_{Ai}}{\mathcal{D}_{A\beta}} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq,\beta i} \langle c_{Ai} \rangle^i) + \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \omega_{Ai} \nabla \langle c_{Ai} \rangle^i \quad \text{en } \partial\Omega_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (\text{B.14d})$$

$$-\mathbf{n}_{\beta D} \cdot \nabla \tilde{c}_{A\beta} = \mathbf{n}_{\beta D} \cdot \nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta \quad \text{en } \partial\Omega_{\beta D}, \quad (\text{B.14e})$$

$$\tilde{c}_{Ai} = \mathcal{F}_i(\mathbf{r}_i, t) - \langle \mathcal{F}_i(\mathbf{r}_i, t) \rangle^i = F(\mathbf{r}_i, t) \quad \text{en } \partial\Omega_{ie}, \quad i = P, Q, \beta \quad (\text{B.14f})$$

$$\tilde{c}_{Ai} = \mathcal{I}_i(\mathbf{r}_i) - \langle \mathcal{I}_i(\mathbf{r}_i) \rangle^i = I(\mathbf{r}_i) \quad \text{cuando } t = 0, \quad i = P, Q, \beta \quad (\text{B.14g})$$

donde $\omega_{Ai} = \mathcal{D}_{Ai}/\mathcal{D}_{A\beta}$. Aunque se ha hecho un esfuerzo para obtener una expresión lineal para las desviaciones espaciales de la velocidad de reacción, para objetivos de resolver el problema de cerradura, se supondrá que el término de reacción es despreciable en comparación con el término difusivo a pesar de que la reacción es un proceso importante a la escala Darcy (Ochoa y col., 1986; Wood y Whitaker, 1998, 1999; Wood y col., 2001), si la siguiente restricción se satisface

$$\frac{\ell_i^2}{\mathcal{D}_{Ai}} \frac{\mu_{Ai} \tilde{c}_{Ai}}{(\langle c_{Ai} \rangle^i + K_{Ai})^2} \ll 1. \quad (\text{B.15})$$

Apéndice B: Problema de cerradura local

Sobre la base de la restricción dada por la expresión (B.15), el problema de valor a la frontera definido en la sección anterior se reduce a un conjunto de ecuaciones diferenciales que contiene términos fuentes en las condiciones de frontera e iniciales. No obstante, este problema está aún definido en el dominio entero del agregado celular y sería impráctico resolverlo. Por esta razón, se hará una simplificación para reducir la complejidad del problema. Esta simplificación consiste en definir un nuevo dominio sobre el cual el problema de cerradura pueda ser resuelto. El nuevo dominio deberá conservar la información esencial de la microescala. En el contexto del método del promedio volumétrico, el REV puede ser representado por un medio poroso espacialmente periódico generado por un conjunto de vectores de red (\mathbf{l}_k , $k = 1, 2, 3$) que definen a una *celda unitaria periódica*. La longitud característica de la celda unitaria, ℓ_c , debe ser igual o menor que la longitud característica del REV, es decir, $\ell_c \leq r_0$. Es importante señalar que, la idea basada en un celda unitaria no significa que las ecuaciones promediadas son válidas únicamente para medios celulares periódicos ni que el sistema entero es concebido como un medio periódico. Como resultado de esta suposición, las condiciones a las entradas y salidas del agregado celular pueden ser reemplazadas

por condiciones periódicas. De esta forma, el problema de valor a la frontera está restringido al nuevo dominio de la celda unitaria y se puede reescribir como sigue:

$$\nabla \cdot (\mathcal{D}_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai}) = \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai} dA, \quad (\text{B.16a})$$

$$\nabla \cdot (\mathcal{D}_{A\beta} \nabla \tilde{c}_{A\beta}) = \frac{1}{V_\beta} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \mathcal{D}_{A\beta} \nabla \tilde{c}_{A\beta} dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \mathcal{D}_{A\beta} \nabla \tilde{c}_{A\beta} dA \right). \quad (\text{B.16b})$$

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \nabla \tilde{c}_{A\beta} + \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \omega_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai} = -\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \omega_{Ai} \nabla \langle c_{Ai} \rangle^i + \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (\text{B.16c})$$

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \omega_{Ai} \nabla \tilde{c}_{Ai} - \frac{k_{Ai}}{\mathcal{D}_{A\beta}} (\tilde{c}_{A\beta} - K_{eq\beta i} \tilde{c}_{Ai}) = \frac{k_{Ai}}{\mathcal{D}_{A\beta}} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta i} \langle c_{Ai} \rangle^i) + \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \omega_{Ai} \nabla \langle c_{Ai} \rangle^i \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (\text{B.16d})$$

$$-\mathbf{n}_{\beta D} \cdot \nabla \tilde{c}_{A\beta} = \mathbf{n}_{\beta D} \cdot \nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta D}, \quad (\text{B.16e})$$

$$\tilde{c}_{Ai}(\mathbf{r}_i) = \tilde{c}_{Ai}(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k) \quad \text{en } \mathcal{A}_{ie}, \quad i = P, Q, \beta. \quad (\text{B.16f})$$

Dado que el problema de valor a la frontera es lineal, se puede proponer que las soluciones en términos de las fuentes son como siguen:

$$\tilde{c}_{Ai} = \mathbf{b}_{iP} \cdot \nabla \langle c_{AP} \rangle^P + \mathbf{b}_{iQ} \cdot \nabla \langle c_{AQ} \rangle^Q + \mathbf{b}_{i\beta} \cdot \nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta + S_{iP} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P) + S_{iQ} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q), \quad i = P, Q, \beta, \quad (\text{B.17})$$

Esta forma de resolver el problema de valor a la frontera es conocido como método de superposición (Whitaker, 1999) y se puede demostrar a través de una formulación integral basada en funciones de Green (Wood y Valdés-Parada, 2013). Las variables \mathbf{b}_{iP} , \mathbf{b}_{iQ} , $\mathbf{b}_{i\beta}$, S_{iP} y S_{iQ} son llamadas *variables de cerradura*. En este punto, se puede sustituir la solución dada por la Ec. (B.17) en las ecuaciones (B.16a)- (B.16f) y los problemas de valor a la frontera resultantes en términos de las variables de cerradura son:

Tabla A1. Términos fuente asociados a los problemas de cerradura.

Problema I ($j = P$). Variables de cerradura asociadas a la fuente $\nabla\langle c_{AP}\rangle^P: \mathbf{b}_{PP}, \mathbf{b}_{QP}, \mathbf{b}_{\beta P}$		Problema IV ($j = P$). Variables de cerradura asociadas a la fuente $(\langle c_{A\beta}\rangle^\beta - K_{eq\beta P}\langle c_{AP}\rangle^P):$ $S_{PP}, S_{QP}, S_{\beta P}$	
	\mathbf{F}_i	\mathbf{G}_i	ξ_i
$i = P$	$-\mathbf{n}_{\beta P}\omega_P$	$\mathbf{n}_{\beta P}$	$-\frac{k_{AP}}{\mathcal{D}_{AP}}$
$i = Q$	$\mathbf{0}$	$\mathbf{0}$	0
$i = D$	$\mathbf{0}$	-	-
Problema II ($j = Q$). Variables de cerradura asociadas a la fuente $\nabla\langle c_{AQ}\rangle^Q: \mathbf{b}_{PQ}, \mathbf{b}_{QQ}, \mathbf{b}_{\beta Q}$		Problema V ($j = Q$). Variables de cerradura asociadas a la fuente $(\langle c_{A\beta}\rangle^\beta - K_{eq\beta Q}\langle c_{AQ}\rangle^Q):$ $S_{PQ}, S_{QQ}, S_{\beta Q}$	
	\mathbf{F}_i	\mathbf{G}_i	ξ_i
$i = P$	$\mathbf{0}$	$\mathbf{0}$	0
$i = Q$	$-\mathbf{n}_{\beta Q}\omega_Q$	$\mathbf{n}_{\beta Q}$	$-\frac{k_{AQ}}{\mathcal{D}_{AQ}}$
$i = D$	$\mathbf{0}$	-	-
Problema III ($j = \beta$). Variables de cerradura asociadas a la fuente $\nabla\langle c_{A\beta}\rangle^\beta: \mathbf{b}_{P\beta}, \mathbf{b}_{Q\beta}, \mathbf{b}_{\beta\beta}$			
	\mathbf{F}_i	\mathbf{G}_i	ξ_i
$i = P$	$\mathbf{n}_{\beta P}$	$\mathbf{0}$	
$i = Q$	$\mathbf{n}_{\beta Q}$	$\mathbf{0}$	
$i = D$	$\mathbf{n}_{\beta D},$	-	

$$\mathcal{D}_{Ai}\nabla^2\mathbf{b}_{ij} = \frac{\mathcal{D}_{Ai}}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \nabla\mathbf{b}_{ij}dA \quad \text{en region } -i, \quad i = P, Q, \quad j = P, Q, \beta, \quad (\text{B.18a})$$

$$\mathcal{D}_{A\beta}\nabla^2\mathbf{b}_{\beta j} = \frac{\mathcal{D}_{A\beta}}{V_\beta} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \nabla\mathbf{b}_{\beta j}dA + \frac{\mathcal{D}_{A\beta}}{V_\beta} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \nabla\mathbf{b}_{\beta j}dA, \quad \text{en region } -\beta, \quad j = P, Q, \beta, \quad (\text{B.18b})$$

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \nabla\mathbf{b}_{\beta j} + \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \omega_i(1 - \delta_{Di})\nabla\mathbf{b}_{ij} = (1 - \delta_{Di})\mathbf{F}_i \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i} \quad i = P, Q, D, \quad j = P, Q, \beta, \quad (\text{B.18c})$$

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \nabla\mathbf{b}_{ij} - \frac{k_{Ai}}{\mathcal{D}_{Ai}}(\mathbf{b}_{\beta j} - K_{eq\beta i}\mathbf{b}_{ij}) = \mathbf{G}_i, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i} \quad i = P, Q, \quad j = P, Q, \beta, \quad (\text{B.18d})$$

$$\mathbf{b}_{ij}(\mathbf{r}_i) = \mathbf{b}_{ij}(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad i = P, Q, \beta, \quad j = P, Q, \beta. \quad (\text{B.18e})$$

$$\mathcal{D}_{Ai} \nabla^2 S_{ij} = \frac{\mathcal{D}_{Ai}}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \nabla S_{ij} dA \quad \text{en region } -i, \quad i = P, Q, \quad j = P, Q, \quad (\text{B.19a})$$

$$\mathcal{D}_{A\beta} \nabla^2 S_{\beta j} = \frac{\mathcal{D}_{A\beta}}{V_\beta} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \nabla S_{\beta j} dA + \frac{\mathcal{D}_{A\beta}}{V_\beta} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \nabla S_{\beta j} dA \quad \text{en region } -\beta, \quad j = P, Q, \quad (\text{B.19b})$$

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \nabla S_{\beta j} + \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \boldsymbol{\omega}_i (1 - \delta_{Di}) \nabla S_{ij} = 0, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, D \quad j = P, Q, \quad (\text{B.19c})$$

$$-\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \nabla S_{ij} - \frac{k_{Ai}}{\mathcal{D}_{Ai}} (S_{\beta j} - K_{eq\beta i} S_{ij}) = \xi_i, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i} \quad i = P, Q, \quad j = P, Q, \quad (\text{B.19d})$$

$$S_{ij}(\mathbf{r}_i) = S_{ij}(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad i = P, Q, \quad j = P, Q, \beta. \quad (\text{B.19e})$$

Note que la función delta de Kronecker, δ_{Di} , es igual a 1 sólo si $i = D$, y es igual a cero cuando $i \neq D$. Por brevedad, los problemas de cerradura se han escrito en una forma compacta mediante el cual se derivan 5 problemas de cerraduras acoplados, tal como se muestra en la tabla A1. Cada problema de valor a la frontera involucra tres variables dependientes, las cuáles están asociadas con los términos fuente que están indicados en la soluciones formales respresentadas por la Ec. (B.17). De acuerdo a la disparidad de longitudes características establecida en (B.13), se puede suponer que las concentraciones promedio intrínsecas y sus derivadas son constantes sobre la longitud de escala asociada a la celda unitaria. Además, para resolver los problemas de cerradura se pueden introducir algunas condiciones sobre los campos de las variables de cerradura, las cuáles pueden ser demostradas a través de la Ec. (5.25) y se presentan a continuación:

$$\langle \mathbf{b}_{ij} \rangle^i = \mathbf{0} \quad i = P, Q, \beta, \quad j = P, Q, \beta, \quad (\text{B.20})$$

$$\langle S_{ij} \rangle^i = 0, \quad i = P, Q, \beta, \quad j = P, Q. \quad (\text{B.21})$$

De acuerdo a Quintard y Whitaker (1994b), es posible demostrar que \mathbf{b}_{ij} ($i = P, Q, \beta, j = P, Q, \beta$) son funciones impares que satisfacen las siguientes propiedades sólo si las celdas unitarias son simétricas:

$$\frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Ai} \nabla \mathbf{b}_{ij} dA = \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{V}_i} \nabla \cdot (\mathcal{D}_{Ai} \nabla \mathbf{b}_{ij}) dV = \mathbf{0} \quad i = P, Q, \quad j = P, Q, \beta, \quad (\text{B.22a})$$

$$\frac{1}{V_\beta} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} \cdot \mathcal{D}_{A\beta} \nabla \mathbf{b}_{\beta j} dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} \cdot \mathcal{D}_{A\beta} \nabla \mathbf{b}_{\beta j} dA \right) = \frac{1}{V_\beta} \int_{\mathcal{V}_\beta} \nabla \cdot (\nabla \mathcal{D}_{AP} \mathbf{b}_{\beta j}) dV = \mathbf{0} \quad j = P, Q, \beta. \quad (\text{B.22b})$$

Por lo tanto, los términos que contienen las integrales que aparecen en las ecs. (B.18a) y (B.18b)

pueden ser eliminados. Por otro lado, las variables de cerradura S_{ij} ($i = P, Q, \beta$, $j = P, Q$) son funciones pares y las integrales superficiales no son eliminadas de las ecs. (B.19a) y (B.19b).

Apéndice C: Forma cerrada del modelo de no equilibrio

El objetivo de esta sección es cerrar las ecuaciones promediadas representadas por las ecs. (5.26a) y (5.26b). Esto se logra sustituyendo la solución formal del problema de cerradura dada por la Ec. (B.17) en los filtros representados por los términos integrales de las ecuaciones promediadas. Como resultado de lo anterior, las ecuaciones que describen el transporte de masa a la escala Darcy toman la siguiente forma:

Región- i :

$$\begin{aligned}
\varepsilon_i \frac{\partial \langle c_{Ai} \rangle^i}{\partial t} &= \nabla \cdot (\mathbf{D}_{iP} \cdot \nabla \langle c_{AP} \rangle^P) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_{iQ} \cdot \nabla \langle c_{AQ} \rangle^Q) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_{i\beta} \cdot \nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta) \\
&+ \nabla \cdot \left[\frac{\mathcal{D}_{Ai}}{V} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} S_{iP} dA \left(\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P \right) \right] \\
&+ \nabla \cdot \left[\frac{\mathcal{D}_{Ai}}{V} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} S_{iQ} dA \left(\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q \right) \right] \\
&+ \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Ai} \nabla \mathbf{b}_{iP} dA \cdot \nabla \langle c_{AP} \rangle^P + \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Ai} \nabla \mathbf{b}_{iQ} dA \cdot \nabla \langle c_{AQ} \rangle^Q \\
&+ \frac{1}{V} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Ai} \nabla \mathbf{b}_{i\beta} dA \cdot \nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta + a_{vi\beta} h_{iP} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P) \\
&+ a_{vi\beta} h_{iQ} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q) - \varepsilon_i \langle R_{Ai} \rangle^i, \quad i = P, Q,
\end{aligned} \tag{B.23a}$$

Región extracelular

$$\begin{aligned}
\varepsilon_\beta \frac{\partial \langle c_{A\beta} \rangle^\beta}{\partial t} &= \nabla \cdot (\mathbf{D}_{\beta\beta} \cdot \nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_{\beta P} \cdot \nabla \langle c_{AP} \rangle^P) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_{\beta Q} \cdot \nabla \langle c_{AQ} \rangle^Q) \\
&+ \nabla \cdot \left[\frac{\mathcal{D}_{A\beta}}{V} \left(\sum_{i=P,Q,D} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} S_{\beta P} dA \right) \left(\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P \right) \right] \\
&+ \nabla \cdot \left[\frac{\mathcal{D}_{A\beta}}{V} \left(\sum_{i=P,Q,D} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} S_{\beta Q} dA \right) \left(\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q \right) \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \frac{1}{V} \left[\sum_{i=P,Q} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathcal{D}_{A\beta} \nabla \mathbf{b}_{\beta P} dA \right] \cdot \nabla \langle c_{AP} \rangle^P \\
& + \frac{1}{V} \left[\sum_{i=P,Q} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathcal{D}_{A\beta} \nabla \mathbf{b}_{\beta Q} dA \right] \cdot \nabla \langle c_{AQ} \rangle^Q \\
& + \frac{1}{V} \left[\sum_{i=P,Q} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathcal{D}_{A\beta} \nabla \mathbf{b}_{\beta\beta} dA \right] \cdot \nabla \langle c_{A\beta} \rangle^\beta \\
& + a_{v\beta P} h_{\beta PP} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P) + a_{v\beta Q} h_{\beta PQ} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P) \\
& + a_{v\beta P} h_{\beta QP} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q) + a_{v\beta QQ} h_{\beta Q} (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q), \quad (\text{B.23b})
\end{aligned}$$

donde, se ha definido a los coeficientes de difusividad efectiva, \mathbf{D}_{ij} , de la siguiente forma:

$$\mathbf{D}_{ij} = \varepsilon_i \mathcal{D}_{Ai} \left(\delta_{ij} \mathbf{I} + \frac{1}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \mathbf{b}_{ij} dA \right), \quad j = P, Q, \beta, \quad i = P, Q, \quad (\text{B.24a})$$

$$\mathbf{D}_{ij} = \varepsilon_i \mathcal{D}_{Ai} \left[\delta_{ij} \mathbf{I} + \frac{1}{V_i} \left(\int_{\mathcal{A}_{iP}} \mathbf{n}_{iP} \mathbf{b}_{ij} dA + \int_{\mathcal{A}_{iQ}} \mathbf{n}_{iQ} \mathbf{b}_{ij} dA + \int_{\mathcal{A}_{iD}} \mathbf{n}_{iD} \mathbf{b}_{ij} dA \right) \right], \quad j = P, Q, \beta, \quad i = \beta, \quad (\text{B.24b})$$

mientras que, los coeficientes de transferencia de masa efectiva son definidos en términos de las integrales de los fluxes entre las regiones que intercambian masa de las variables de cerradura asociadas a las diferencias de las concentraciones promedio intrínsecas, esto es,

$$h_{ij} = \frac{1}{A_{i\beta}} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} \cdot \mathcal{D}_{Ai} \nabla S_{ij} dA, \quad j = P, Q, \quad i = P, Q, \quad (\text{B.25a})$$

$$h_{\beta ji} = \frac{1}{A_{\beta i}} \int_{\mathcal{A}_{\beta i}} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathcal{D}_{A\beta} \nabla S_{\beta j} dA, \quad j = P, Q, \quad i = P, Q. \quad (\text{B.25b})$$

Las condiciones de frontera representadas por la Ec. (B.19c) proporcionan una relación entre los coeficientes de masa efectiva definidos anteriormente y es la siguiente:

$$h_{\beta ji} = -h_{ij}, \quad j = P, Q, \quad i = P, Q. \quad (\text{B.26})$$

De este modo, el número total de coeficientes interfaciales que aparecen en las ecs. (B.23a) and (B.23b) y que están definidos por las ecs. (B.25a)-(B.25b) se reducen de ocho a cuatro. El conocimiento de las variables de cerradura definidas por el problema de valor a la frontera (eqs.(B.19a)-(B.19e)) permite establecer otra suposición. Puede demostrarse que las variables de

cerradura asociadas a las diferencias de las concentraciones intrínsecas son funciones pares y satisfacen las siguientes propiedades sólo si la celda unitaria es simétrica (Quintard y Whitaker, 1994b),

$$\frac{\mathcal{D}_{Ai}}{V_i} \int_{\mathcal{A}_{i\beta}} \mathbf{n}_{i\beta} S_{ij} dA = \frac{\mathcal{D}_{Ai}}{V_i} \int_{\mathcal{V}_i} \nabla S_{ij} dV = \mathbf{0} \quad i = P, Q, \quad j = P, Q, \quad (\text{B.27})$$

$$\frac{\mathcal{D}_{A\beta}}{V_\beta} \left(\int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} S_{\beta j} dA + \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} S_{\beta j} dA \right) = \frac{\mathcal{D}_{A\beta}}{V_\beta} \int_{\mathcal{V}_\beta} \nabla S_{\beta j} dV = \mathbf{0} \quad j = P, Q, \beta. \quad (\text{B.28})$$

Con estos resultados junto con aquellos representados por las ecs. (B.22a) y (B.22b), todos los términos integrales contenidos en las ecuaciones promediadas dadas por (B.23a) y (B.23b) pueden ser eliminadas y se obtiene el modelo de no equilibrio final representado por las ecuaciones (5.27a)-(5.27c).

Apéndice C

Desarrollo de las restricciones de escala asociadas al modelo de equilibrio

En esta sección, se presenta el desarrollo completo para obtener el conjunto de restricciones de escala asociadas al modelo de equilibrio local de masa, las cuales fueron presentadas en la Sección 5.4.1. Con el fin de obtener estas restricciones, es necesario estimar los órdenes de magnitud de las expresiones (5.41a)-(5.41c). Antes de comenzar el análisis, es conveniente encontrar una relación entre las desviaciones de la concentración ponderada de equilibrio y las concentraciones promedio intrínsecas. Lo anterior se logra después combinar las ecs. (5.37), (5.38c), (5.38a) y (5.38b),

$$\varepsilon \hat{c}_{A\beta} = \varepsilon_P (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P) + \varepsilon_Q (\langle c_{A\beta} \rangle^\beta - K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q), \quad (\text{C.1a})$$

$$\varepsilon \hat{c}_{AP} = \varepsilon_Q (K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P - K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q) + \varepsilon_\beta (K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P - \langle c_{A\beta} \rangle^\beta), \quad (\text{C.1b})$$

$$\varepsilon \hat{c}_{AQ} = \varepsilon_P (K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q - K_{eq\beta P} \langle c_{AP} \rangle^P) + \varepsilon_\beta (K_{eq\beta Q} \langle c_{AQ} \rangle^Q - \langle c_{A\beta} \rangle^\beta). \quad (\text{C.1c})$$

Con el objetivo de ser breves con la notación, se define lo siguiente:

$$\Delta c_{i\beta} = K_{eq\beta i} \langle c_{Ai} \rangle^i - \langle c_{A\beta} \rangle^\beta, \quad i = P, Q,$$

$$\Delta c_{ij} = K_{eq\beta i} \langle c_{Ai} \rangle^i - K_{eq\beta j} \langle c_{Aj} \rangle^j, \quad i = P, Q, \quad j = P, Q \quad \forall \quad i \neq j.$$

Con las definiciones anteriores, es posible reescribir las restricciones (5.41a)-(5.41c) de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} & \frac{\varepsilon_P \varepsilon_Q}{\varepsilon} (K_{eq\beta P}^{-1} - K_{eq\beta Q}^{-1}) \frac{\partial}{\partial t} \Delta c_{PQ} \\ & + \frac{\varepsilon_P \varepsilon_\beta}{\varepsilon} (K_{eq\beta P}^{-1} - 1) \frac{\partial}{\partial t} \Delta c_{P\beta} \end{aligned}$$

$$+ \frac{\varepsilon_Q \varepsilon_\beta}{\varepsilon} (K_{eq\beta Q}^{-1} - 1) \frac{\partial}{\partial t} \Delta c_{Q\beta} \ll (\varepsilon_P K_{eq\beta P}^{-1} + \varepsilon_Q K_{eq\beta Q}^{-1} + \varepsilon_\beta) \frac{\partial \{c_A\}}{\partial t}, \quad (\text{C.2a})$$

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left[\left(\frac{\varepsilon_Q K_{eq\beta P}^{-1}}{\varepsilon} \mathbf{D}_P - \frac{\varepsilon_P K_{eq\beta Q}^{-1}}{\varepsilon} \mathbf{D}_Q \right) \cdot \nabla \Delta c_{PQ} \right] + \\ & \nabla \cdot \left[\left(\frac{\varepsilon_\beta K_{eq\beta P}^{-1}}{\varepsilon} \mathbf{D}_P - \frac{\varepsilon_P}{\varepsilon} \mathbf{D}_\beta \right) \cdot \nabla \Delta c_{P\beta} \right] + \\ & \nabla \cdot \left[\left(\frac{\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q}^{-1}}{\varepsilon} \mathbf{D}_Q - \frac{\varepsilon_Q}{\varepsilon} \mathbf{D}_\beta \right) \cdot \nabla \Delta c_{Q\beta} \right] \ll \nabla \cdot (\mathbf{D}_{eff} \cdot \nabla \{c_A\}), \end{aligned} \quad (\text{C.2b})$$

$$\begin{aligned} & \varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\varepsilon_Q \Delta c_{PQ} + \varepsilon_\beta \Delta c_{P\beta}}{\varepsilon(\{c_A\} + \alpha_P) + \varepsilon_Q \Delta c_{PQ} + \varepsilon_\beta \Delta c_{P\beta}} \left(\frac{\alpha_P}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \\ & \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\varepsilon_P \Delta c_{QP} + \varepsilon_\beta \Delta c_{Q\beta}}{\varepsilon(\{c_A\} + \alpha_Q) + \varepsilon_P \Delta c_{QP} + \varepsilon_\beta \Delta c_{Q\beta}} \left(\frac{\alpha_Q}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \ll \varepsilon_P \mu_{AP} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q}. \end{aligned} \quad (\text{C.2c})$$

En este punto, podemos enunciar algunas conclusiones sobre la validez del modelo de equilibrio local de masa. Nótese que los términos que contienen a las diferencias de las concentraciones ($\Delta c_{i\beta}$, Δc_{ij} , $i = P, Q$, $j = P, Q$, $\forall i \neq j$) están asociadas con las condiciones de no equilibrio. Si todos estos términos tienden a cero, la condición de equilibrio es válida. Existen algunas posibilidades para que lo anterior sea cierto:

1. si la fracción volumétrica de alguna de las regiones donde el transporte de masa toma lugar tiende a cero, es decir, $\varepsilon_i \rightarrow \varepsilon$, $i = P, Q, \beta$, aún cuando $\Delta c_{i\beta}$, Δc_{ij} pudieran mucho mayores a cero.
2. si las diferencias entre las propiedades fisicoquímicas de las especie química clave en cada una de las i -regiones ($i = P, Q, \beta$) tienden a cero. En este caso, las siguientes condiciones se deben satisfacer simultáneamente

$$\begin{aligned} K_{eq\beta P} &\approx K_{eq\beta Q} \approx 1, \\ \mathbf{D}_P &\approx \mathbf{D}_Q \approx \mathbf{D}_\beta, \\ \varepsilon_P &\approx \varepsilon_Q \approx \varepsilon_\beta, \\ \mu_{AP}, \mu_{AQ} &\approx 0. \end{aligned}$$

Otra condición que sustenta el modelo de equilibrio puede ser obtenida mediante las restricciones (C.2a)-(C.2c). Para simplificar el análisis, se comienza por suponer lo siguiente:

$$\mathbf{O} \left[\varepsilon_P K_{eq\beta P}^{-1} + \varepsilon_Q K_{eq\beta Q}^{-1} + \varepsilon_\beta \right] \approx \mathbf{O} \left[\frac{\varepsilon_P \varepsilon_Q}{\varepsilon} (K_{eq\beta P}^{-1} - K_{eq\beta Q}^{-1}), \frac{\varepsilon_P \varepsilon_\beta}{\varepsilon} (K_{eq\beta P}^{-1} - 1), \frac{\varepsilon_Q \varepsilon_\beta}{\varepsilon} (K_{eq\beta Q}^{-1} - 1) \right], \quad (\text{C.3a})$$

$$\mathbf{O}[\mathbf{D}_{eff}] \approx \mathbf{O} \left[\left(\frac{\varepsilon_Q K_{eq\beta P}^{-1}}{\varepsilon} \mathbf{D}_P - \frac{\varepsilon_P K_{eq\beta Q}^{-1}}{\varepsilon} \mathbf{D}_Q \right), \left(\frac{\varepsilon_\beta K_{eq\beta P}^{-1}}{\varepsilon} \mathbf{D}_P - \frac{\varepsilon_P}{\varepsilon} \mathbf{D}_\beta \right), \left(\frac{\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q}^{-1}}{\varepsilon} \mathbf{D}_Q - \frac{\varepsilon_Q}{\varepsilon} \mathbf{D}_\beta \right) \right]. \quad (\text{C.3b})$$

Además, si los tiempos y las longitudes características asociadas con Δc_{ij} , $i \neq j$ y $\{c_A\}$ tienen el mismo orden de magnitud, entonces las restricciones (C.2a)-(C.2c) se pueden reducir a

$$\frac{\Delta c_{PQ}}{\{c_A\}}, \frac{\Delta c_{P\beta}}{\{c_A\}}, \frac{\Delta c_{Q\beta}}{\{c_A\}} \ll 1. \quad (\text{C.4a})$$

Por lo tanto, el objetivo es determinar bajo qué condiciones, en términos de parámetros medibles, estas restricciones son satisfechas. Para lograr esto, es necesario estimar el orden de magnitud de las diferencias de las concentraciones intrínsecas. Esta información puede ser obtenida restando las ecs. (5.27a) y (5.27b) de la Ec. (5.27c),

$$\begin{aligned} \varepsilon_\beta \varepsilon_P \frac{\partial}{\partial t} \Delta c_{P\beta} = & \nabla \cdot \left[\left(K_{eq\beta P}^{-1} (\varepsilon_\beta K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{PP} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{\beta P}) + K_{eq\beta Q}^{-1} (\varepsilon_\beta K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{PQ} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{\beta Q}) + \right. \right. \\ & \left. \left. (\varepsilon_\beta K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{P\beta} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{\beta\beta}) \right) \cdot \nabla \{c_A\} \right] + \nabla \cdot \left[\frac{1}{\varepsilon} \left(\varepsilon_\beta K_{eq\beta P}^{-1} (\varepsilon_\beta K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{PP} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{\beta P}) - \right. \right. \\ & \left. \left. \varepsilon_P (\varepsilon_\beta K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{P\beta} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{\beta\beta}) \right) \cdot \nabla \Delta c_{P\beta} \right] + \nabla \cdot \left[\frac{1}{\varepsilon} \left(\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q}^{-1} (\varepsilon_\beta K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{PQ} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{\beta Q}) - \right. \right. \\ & \left. \left. \varepsilon_Q (\varepsilon_\beta K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{P\beta} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{\beta\beta}) \right) \cdot \nabla \Delta c_{Q\beta} \right] + \nabla \cdot \left[\frac{1}{\varepsilon} \left(K_{eq\beta P}^{-1} \varepsilon_Q (\varepsilon_\beta K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{PP} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{\beta P}) - \right. \right. \\ & \left. \left. K_{eq\beta Q}^{-1} \varepsilon_P (\varepsilon_\beta K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{PQ} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{\beta Q}) \right) \cdot \nabla \Delta c_{PQ} \right] + \\ & [a_{vP\beta} h_{PP} (\varepsilon_\beta K_{eq\beta P} + \varepsilon_P) + a_{v\beta Q} h_{QP} \varepsilon_P] \Delta c_{\beta P} + [a_{vP\beta} h_{PQ} (\varepsilon_\beta K_{eq\beta P} + \varepsilon_P) + a_{v\beta Q} h_{QQ} \varepsilon_P] \Delta c_{\beta Q} \\ & - \varepsilon_\beta K_{eq\beta P} \langle R_{AP} \rangle^P \end{aligned} \quad (\text{C.5a})$$

$$\begin{aligned} \varepsilon_\beta \varepsilon_Q \frac{\partial}{\partial t} \Delta c_{Q\beta} = & \nabla \cdot \left[\left(K_{eq\beta P}^{-1} (\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{QP} - \varepsilon_Q \mathbf{D}_{\beta P}) + K_{eq\beta Q}^{-1} (\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{QQ} - \varepsilon_Q \mathbf{D}_{\beta Q}) + \right. \right. \\ & \left. \left. (\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{Q\beta} - \varepsilon_Q \mathbf{D}_{\beta\beta}) \right) \cdot \nabla \{c_A\} \right] + \nabla \cdot \left[\frac{1}{\varepsilon} \left(\varepsilon_\beta K_{eq\beta P}^{-1} (\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{QP} - \varepsilon_Q \mathbf{D}_{\beta P}) - \right. \right. \\ & \left. \left. \varepsilon_P (\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{Q\beta} - \varepsilon_Q \mathbf{D}_{\beta\beta}) \right) \cdot \nabla \Delta c_{P\beta} \right] + \nabla \cdot \left[\frac{1}{\varepsilon} \left(K_{eq\beta Q}^{-1} \varepsilon_\beta (\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{QQ} - \varepsilon_Q \mathbf{D}_{\beta Q}) - \right. \right. \\ & \left. \left. \varepsilon_Q (\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{Q\beta} - \varepsilon_Q \mathbf{D}_{\beta\beta}) \right) \cdot \nabla \Delta c_{Q\beta} \right] + \nabla \cdot \left[\frac{1}{\varepsilon} \left(K_{eq\beta Q}^{-1} \varepsilon_P (\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{QQ} - \varepsilon_Q \mathbf{D}_{\beta Q}) - \right. \right. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \left. K_{eq\beta P}^{-1} \varepsilon_Q (\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{QP} - \varepsilon_Q \mathbf{D}_{\beta P}) \right) \cdot \nabla \Delta c_{QP} \Big] \\
& + [a_{vQ\beta} h_{QP} (\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q} + \varepsilon_Q) + a_{v\beta P} h_{PP} \varepsilon_Q] \Delta c_{\beta P} \\
& + [a_{vQ\beta} h_{QQ} (\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q} + \varepsilon_Q) + a_{v\beta P} h_{PQ} \varepsilon_Q] \Delta c_{\beta Q} - \varepsilon_\beta K_{eq\beta Q} \langle R_{AQ} \rangle^Q, \quad (C.5b)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\varepsilon_P \varepsilon_Q \frac{\partial}{\partial t} \Delta c_{PQ} = & \nabla \cdot \left[\left(K_{eq\beta P}^{-1} (\varepsilon_Q K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{PP} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{QP}) + K_{eq\beta Q}^{-1} (\varepsilon_Q K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{PQ} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{QQ}) + \right. \right. \\
& \left. \left. (\varepsilon_Q K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{P\beta} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{Q\beta}) \right) \cdot \nabla \{c_A\} \right] + \nabla \cdot \left[\frac{1}{\varepsilon} \left(K_{eq\beta P}^{-1} \varepsilon_Q (\varepsilon_Q K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{PP} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{QP}) - \right. \right. \\
& \left. \left. K_{eq\beta Q}^{-1} \varepsilon_P (\varepsilon_Q K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{PQ} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{QQ}) \right) \cdot \nabla \Delta c_{PQ} \right] + \\
& \nabla \cdot \left[\frac{1}{\varepsilon} \left(\varepsilon_\beta K_{eq\beta P}^{-1} (\varepsilon_Q K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{PP} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{QP}) - \right. \right. \\
& \left. \left. \varepsilon_P (\varepsilon_Q K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{P\beta} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{Q\beta}) \right) \cdot \nabla \Delta c_{P\beta} \right] - \nabla \cdot \left[\frac{1}{\varepsilon} \left(K_{eq\beta Q}^{-1} \varepsilon_\beta (\varepsilon_Q K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{PQ} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{QQ}) - \right. \right. \\
& \left. \left. \varepsilon_Q (\varepsilon_Q K_{eq\beta P} \mathbf{D}_{P\beta} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q} \mathbf{D}_{Q\beta}) \right) \cdot \nabla \Delta c_{Q\beta} \right] + [\varepsilon_Q K_{eq\beta P} a_{v\beta P} h_{PP} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q} a_{v\beta Q} h_{QP}] \Delta c_{\beta P} \\
& + [\varepsilon_Q K_{eq\beta P} a_{v\beta P} h_{PQ} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q} a_{v\beta Q} h_{QQ}] \Delta c_{Q\beta} - \varepsilon_Q K_{eq\beta P} \langle R_{AP} \rangle^P + \varepsilon_P K_{eq\beta Q} \langle R_{AQ} \rangle^Q. \quad (C.5c)
\end{aligned}$$

Para reducir la complejidad de trabajar con las tres ecuaciones anteriores, se suman todas ellas para obtener solo una, esto es,

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t} (\varepsilon_\beta \varepsilon_P \Delta c_{P\beta} + \varepsilon_\beta \varepsilon_Q \Delta c_{Q\beta} + \varepsilon_P \varepsilon_Q \Delta c_{PQ}) & = \nabla \cdot (\mathbf{D}^* \cdot \nabla \{c_A\}) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_{P\beta}^* \cdot \nabla \Delta c_{P\beta}) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_{Q\beta}^* \cdot \nabla \Delta c_{Q\beta}) + \\
& = \nabla \cdot (\mathbf{D}_{PQ}^* \cdot \nabla \Delta c_{PQ}) + (a_{v\beta P} h_{PP}^* + a_{v\beta Q} h_{QP}^*) \Delta c_{\beta P} \\
& + (a_{v\beta P} h_{PQ}^* + a_{v\beta Q} h_{QQ}^*) \Delta c_{\beta Q} - (\varepsilon_\beta + \varepsilon_Q) K_{eq\beta P} \langle R_{AP} \rangle^P \\
& + (\varepsilon_P - \varepsilon_\beta) K_{eq\beta Q} \langle R_{AQ} \rangle^Q, \quad (C.6)
\end{aligned}$$

donde, los coeficientes efectivos son agrupados como sigue:

$$\begin{aligned}
\mathbf{D}^* & = (\varepsilon_\beta + \varepsilon_Q) K_{eq\beta P} (K_{eq\beta P}^{-1} \mathbf{D}_{PP} + K_{eq\beta Q}^{-1} \mathbf{D}_{PQ} + \mathbf{D}_{P\beta}) \\
& + (\varepsilon_\beta - \varepsilon_P) K_{eq\beta Q} (K_{eq\beta P}^{-1} \mathbf{D}_{QP} + K_{eq\beta Q}^{-1} \mathbf{D}_{QQ} + \mathbf{D}_{Q\beta}) \\
& + (\varepsilon_P + \varepsilon_Q) (K_{eq\beta P}^{-1} \mathbf{D}_{\beta P} + K_{eq\beta Q}^{-1} \mathbf{D}_{\beta Q} + \mathbf{D}_{\beta\beta}), \quad (C.7a) \\
\mathbf{D}_{P\beta}^* & = \frac{1}{\varepsilon} [(\varepsilon_\beta + \varepsilon_Q) K_{eq\beta P} (\varepsilon_\beta K_{eq\beta P}^{-1} \mathbf{D}_{PP} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{P\beta})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + (\varepsilon_\beta - \varepsilon_P)K_{eq\beta Q}(\varepsilon_\beta K_{eq\beta P}^{-1} \mathbf{D}_{QP} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{Q\beta}) \\
& - (\varepsilon_P + \varepsilon_Q)(\varepsilon_\beta K_{eq\beta P}^{-1} \mathbf{D}_{\beta P} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{\beta\beta}) \tag{C.7b}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\mathbf{D}_{Q\beta}^* &= \frac{1}{\varepsilon} [(\varepsilon_\beta + \varepsilon_Q)K_{eq\beta P}(\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q}^{-1} \mathbf{D}_{PQ} - \varepsilon_Q \mathbf{D}_{P\beta}) \\
& + (\varepsilon_\beta - \varepsilon_P)K_{eq\beta Q}(\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q}^{-1} \mathbf{D}_{QQ} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{Q\beta}) \\
& - (\varepsilon_P + \varepsilon_Q)(\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q}^{-1} \mathbf{D}_{\beta Q} - \varepsilon_P \mathbf{D}_{\beta\beta})] \tag{C.7c}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\mathbf{D}_{PQ}^* &= \frac{1}{\varepsilon} [(\varepsilon_\beta + \varepsilon_Q)K_{eq\beta P}(\varepsilon_Q K_{eq\beta P}^{-1} \mathbf{D}_{PP} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q}^{-1} \mathbf{D}_{PQ}) \\
& + (\varepsilon_\beta - \varepsilon_P)K_{eq\beta Q}(\varepsilon_Q K_{eq\beta P}^{-1} \mathbf{D}_{QP} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q}^{-1} \mathbf{D}_{QQ}) \\
& - (\varepsilon_P + \varepsilon_Q)(\varepsilon_Q K_{eq\beta P}^{-1} \mathbf{D}_{\beta P} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q}^{-1} \mathbf{D}_{\beta Q})] \tag{C.7d}
\end{aligned}$$

tambi3n se agrupan los coeficientes efectivos de intercambio de masa

$$h_{PP}^* = [(\varepsilon_Q + \varepsilon_\beta)K_{eq\beta P} + \varepsilon_P + \varepsilon_Q]h_{PP}, \tag{C.7e}$$

$$h_{QQ}^* = [(\varepsilon_P + \varepsilon_\beta)K_{eq\beta Q} + \varepsilon_P + \varepsilon_Q]h_{QQ}, \tag{C.7f}$$

$$h_{PQ}^* = [(\varepsilon_\beta - \varepsilon_Q)K_{eq\beta P} + \varepsilon_P + \varepsilon_Q]h_{PQ}, \tag{C.7g}$$

$$h_{QP}^* = [(\varepsilon_\beta - \varepsilon_P)K_{eq\beta Q} + \varepsilon_P + \varepsilon_Q]h_{QP}, \tag{C.7h}$$

Antes de estimar el orden de magnitud de cada t3rmino de la la Ec. (C.6), es conveniente proponer una simplificaci3n relacionada con las diferencias de las concentraciones promedio intr3nsecas, esto es,

$$\mathbf{O}[\Delta c_{P\beta}] = \mathbf{O}[\Delta c_{Q\beta}] = \mathbf{O}[\Delta c_{PQ}] = \mathbf{O}[\Delta c^*]. \tag{C.8}$$

Con base en la suposici3n anterior, el orden de magnitud de la Ec. (C.6) es

$$\begin{aligned}
\mathbf{O} \left[(\varepsilon_\beta \varepsilon_P + \varepsilon_\beta \varepsilon_Q + \varepsilon_P \varepsilon_Q) \frac{\Delta c^*}{t_\Delta} \right] &= \mathbf{O} \left[\frac{\mathbf{D}^* \{c_A\}}{L^2} \right] + \mathbf{O} \left[(\mathbf{D}_{P\beta}^* + \mathbf{D}_{Q\beta}^* + \mathbf{D}_{PQ}^*) \frac{\Delta c^*}{L^2} \right] \\
&+ \mathbf{O} [(a_{v\beta P}(h_{PP}^* + h_{PQ}^*) + a_{v\beta Q}(h_{QP}^* + h_{QQ}^*))\Delta c^*] \\
&+ \mathbf{O} [(\varepsilon_\beta + \varepsilon_Q)K_{eq\beta P} \langle R_{AP} \rangle^P] \\
&+ \mathbf{O} [(\varepsilon_P - \varepsilon_\beta)K_{eq\beta Q} \langle R_{AQ} \rangle^Q], \tag{C.9}
\end{aligned}$$

En este an3lisis, se ha supuesto que las diferencias de las concentraciones promedio intr3nsecas y la concentraci3n de equilibrio ponderada, cuyas variaciones ocurren a la longitud caracter3stica del agregado celular, L . Es posible expresar el orden de magnitud de las difusividades efectivas en t3rminos de los coeficientes de difusi3n microsc3picos. De acuerdo a la definici3n proporcionada por las ecs. (B.24a) y (B.24b), se puede reconocer lo siguiente:

$$\mathbf{O}[\mathbf{D}_{P\beta}] = \mathbf{O}[\mathbf{D}_{PP}] = \mathbf{O}[\mathbf{D}_{PQ}] = \varepsilon_P \mathcal{D}_{AP} \tag{C.10a}$$

$$\mathbf{O}[\mathbf{D}_{Q\beta}] = \mathbf{O}[\mathbf{D}_{QP}] = \mathbf{O}[\mathbf{D}_{QQ}] = \varepsilon_Q \mathcal{D}_{AQ} \quad (\text{C.10b})$$

$$\mathbf{O}[\mathbf{D}_{\beta\beta}] = \mathbf{O}[\mathbf{D}_{\beta P}] = \mathbf{O}[\mathbf{D}_{\beta Q}] = \varepsilon_\beta \mathcal{D}_{A\beta}. \quad (\text{C.10c})$$

Como resultado de lo anterior, los siguientes estimados son obtenidos:

$$\begin{aligned} \mathbf{O}[\mathbf{D}^*] &= (K_{eq\beta P}^{-1} + K_{eq\beta Q}^{-1} + 1)[\varepsilon_P(\varepsilon_\beta + \varepsilon_Q)K_{eq\beta P}\mathcal{D}_{AP} + \varepsilon_Q(\varepsilon_\beta - \varepsilon_P)K_{eq\beta Q}\mathcal{D}_{AQ} \\ &\quad + \varepsilon_\beta(\varepsilon_P + \varepsilon_Q)\mathcal{D}_{A\beta}] \end{aligned} \quad (\text{C.11a})$$

$$\begin{aligned} \mathbf{O}[\mathbf{D}_{P\beta}^*] &= \frac{(\varepsilon_\beta K_{eq\beta P}^{-1} - \varepsilon_P)}{\varepsilon} [\varepsilon_P(\varepsilon_\beta + \varepsilon_Q)K_{eq\beta P}\mathcal{D}_{AP} + \varepsilon_Q(\varepsilon_\beta - \varepsilon_P)K_{eq\beta Q}\mathcal{D}_{AQ} \\ &\quad - \varepsilon_\beta(\varepsilon_P + \varepsilon_Q)\mathcal{D}_{A\beta}] \end{aligned} \quad (\text{C.11b})$$

$$\begin{aligned} \mathbf{O}[\mathbf{D}_{Q\beta}^*] &= \frac{(\varepsilon_\beta K_{eq\beta Q}^{-1} - \varepsilon_Q)}{\varepsilon} [\varepsilon_P(\varepsilon_\beta + \varepsilon_Q)K_{eq\beta P}\mathcal{D}_{AP} + \varepsilon_Q(\varepsilon_\beta - \varepsilon_P)K_{eq\beta Q}\mathcal{D}_{AQ} \\ &\quad - \varepsilon_\beta(\varepsilon_P + \varepsilon_Q)\mathcal{D}_{A\beta}] \end{aligned} \quad (\text{C.11c})$$

$$\begin{aligned} \mathbf{O}[\mathbf{D}_{PQ}^*] &= \frac{(\varepsilon_Q K_{eq\beta P}^{-1} - \varepsilon_P K_{eq\beta Q}^{-1})}{\varepsilon} [\varepsilon_P(\varepsilon_\beta + \varepsilon_Q)K_{eq\beta P}\mathcal{D}_{AP} + \varepsilon_Q(\varepsilon_\beta - \varepsilon_P)K_{eq\beta Q}\mathcal{D}_{AQ} \\ &\quad - \varepsilon_\beta(\varepsilon_P + \varepsilon_Q)\mathcal{D}_{A\beta}] \end{aligned} \quad (\text{C.11d})$$

Nótese que, los estimados de arriba tiene un factor común y de acuerdo con Wood y Whitaker (1998), se puede definir una difusividad de mezclado,

$$\mathcal{D}_{PQ\beta}^* = \varepsilon_P(\varepsilon_\beta + \varepsilon_Q)K_{eq\beta P}\mathcal{D}_{AP} + \varepsilon_Q(\varepsilon_\beta - \varepsilon_P)K_{eq\beta Q}\mathcal{D}_{AQ} - \varepsilon_\beta(\varepsilon_P + \varepsilon_Q)\mathcal{D}_{A\beta}. \quad (\text{C.12})$$

Con estos resultados, es posible aproximar el orden de magnitud de la suma de las difusividades efectivas como sigue:

$$\mathbf{O}[\mathbf{D}_{P\beta}^* + \mathbf{D}_{Q\beta}^* + \mathbf{D}_{PQ}^*] \approx (K_{eq\beta P}^{-1} + K_{eq\beta Q}^{-1} - 1)\mathcal{D}_{PQ\beta}^*. \quad (\text{C.13})$$

Finalmente, los estimados de los términos de reacción pueden ser obtenidos de las ecs. (5.27a) and (5.27b). Como regla básica, se establece que en una ecuación con varios términos, todos ellos tienen el mismo orden de magnitud de manera que,

$$\mathbf{O}[\varepsilon_P \langle R_{AP} \rangle^P] = a_{v\beta P}(h_{PP} + h_{PQ})\Delta c^*, \quad (\text{C.14a})$$

$$\mathbf{O}[\varepsilon_Q \langle R_{AQ} \rangle^Q] = a_{v\beta Q}(h_{QQ} + h_{QP})\Delta c^*. \quad (\text{C.14b})$$

Estos estimados, parecen tener el mismo orden de magnitud que los términos implicados en la Ec. (C.9) de manera que no alteran los estimados obtenidos ahí. De este modo, la expresión (C.9) es escrita como:

$$\mathbf{O} \left[(\varepsilon_\beta \varepsilon_P + \varepsilon_\beta \varepsilon_Q + \varepsilon_P \varepsilon_Q) \frac{\Delta c^*}{t_\Delta^*} \right] = \mathbf{O} \left[(K_{eq\beta P}^{-1} + K_{eq\beta Q}^{-1} + 1) \mathcal{D}_{PQ\beta}^* \frac{\{c_A\}}{L_{\text{cluster}}^2} \right]$$

$$\begin{aligned}
& + \mathbf{O} \left[(K_{eq\beta P}^{-1} + K_{eq\beta Q}^{-1} - 1) \mathcal{D}_{PQ\beta}^* \frac{\Delta c^*}{L_{\text{cluster}}^2} \right] \\
& + \mathbf{O} [(a_{v\beta P}(h_{PP}^* + h_{PQ}^*) + a_{v\beta Q}(h_{QP}^* + h_{QQ}^*)) \Delta c^*], \quad (\text{C.15})
\end{aligned}$$

Arreglando la expresión anterior se tiene:

$$\begin{aligned}
& \mathbf{O} \left[\left(\frac{(\varepsilon_{\beta P} + \varepsilon_{\beta Q} + \varepsilon_P \varepsilon_Q)}{t_{\Delta}^*} + (K_{eq\beta P}^{-1} + K_{eq\beta Q}^{-1} - 1) \frac{\mathcal{D}_{PQ\beta}^*}{L_{\text{cluster}}^2} + 1 \right) \frac{\Delta c^*}{\{c_A\}} \right] = \\
& \mathbf{O} \left[\frac{K_{eq\beta P}^{-1} + K_{eq\beta Q}^{-1} + 1}{a_{v\beta P}(h_{PP}^* + h_{PQ}^*) + a_{v\beta Q}(h_{QP}^* + h_{QQ}^*)} \frac{\mathcal{D}_{PQ\beta}^*}{L_{\text{cluster}}^2} \right], \quad (\text{C.16})
\end{aligned}$$

Se puede definir una longitud de mezclado asociada a la microescala Whitaker (1999),

$$\ell_{PQ\beta}^2 = \frac{\mathcal{D}_{PQ\beta}^*}{a_{v\beta P}(h_{PP}^* + h_{PQ}^*) + a_{v\beta Q}(h_{QP}^* + h_{QQ}^*)} \quad (\text{C.17})$$

de esta forma,

$$\frac{\Delta c^*}{\{c_A\}} = \mathbf{O} \left[\frac{(K_{eq\beta P}^{-1} + K_{eq\beta Q}^{-1} + 1) \frac{\ell_{PQ\beta}^2}{L_{\text{cluster}}^2}}{(\varepsilon_{\beta P} + \varepsilon_{\beta Q} + \varepsilon_P \varepsilon_Q) \frac{\ell_{PQ\beta}^2}{\mathcal{D}_{PQ\beta}^* t_{\Delta}^*} + (K_{eq\beta P}^{-1} + K_{eq\beta Q}^{-1} - 1) \frac{\ell_{PQ\beta}^2}{L_{\text{cluster}}^2} + 1} \right] \quad (\text{C.18})$$

De este resultado se puede observar que existe una posibilidad para satisfacer la restricción dada por la expresión (C.4a)

$$\frac{\ell_{PQ\beta}^2}{L_{\text{cluster}}^2} \ll 1. \quad (\text{C.19})$$

Este esta restricción de escala, es la que sustenta el uso adecuado del modelo de equilibrio local de masa, representado por la Ec. 5.43.

Apéndice A: Solución aproximada del problema de cerradura

En la sección 4, se propuso un método aproximado para calcular la difusividad efectiva como la suma ponderada de las celdas unitarias de Chang relativas a cada tipo de célula, Ec. (5.52). Esta aproximación es ilustrada en la Fig. 4, donde se puede observar que la celda unitaria original consiste de células con el mismo tamaño uniformemente distribuidas en la región- β . La celda unitaria original es dividida en N celdas unitarias, donde cada una contiene una célula rodeada por la región- β . De este modo, se puede definir lo siguiente:

$$\varepsilon_i = \frac{V_i}{V} = \frac{n_i V_i^{(1)}}{N V_{\text{cell}}^{(1)}} = \varepsilon_{i,\text{cell}} \frac{n_i}{N} \quad i = P, Q, D, \quad (\text{C.20a})$$

$$\varepsilon_\beta = \frac{V_\beta}{V} = \frac{V_\beta^{(1)} \sum_i n_i}{NV_{\text{cell}}^{(1)}} = \frac{V_\beta^{(1)}}{V_{\text{cell}}^{(1)}} = \varepsilon_{\beta,\text{cell}}, \quad (\text{C.20b})$$

donde, $V_i^{(1)}$ es el volumen de las células tipo- i y $V_{\text{cell}}^{(1)}$ es el volumen total de cada celda unitaria. Se ha supuesto que todas las celdas unitarias tienen el mismo volumen ocupado por la región- β , $V_\beta^{(1)}$. Es conveniente comenzar con la definición adimensional del coeficiente de difusividad efectiva dada por

$$\begin{aligned} \frac{\mathbf{D}_{eff}}{\mathcal{D}_{A\beta}} &= (\varepsilon_P \kappa_{AP} + \varepsilon_Q \kappa_{AQ} + \varepsilon_\beta) \mathbf{I} + \frac{1}{V'} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} (\mathbf{b}'_\beta - \kappa_{AP} \mathbf{b}'_P) dA' + \\ &\quad \frac{1}{V'} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} (\mathbf{b}'_\beta - \kappa_{AQ} \mathbf{b}'_Q) dA' + \frac{1}{V'} \int_{\mathcal{A}_{\beta D}} \mathbf{n}_{\beta D} \mathbf{b}'_\beta dA'. \end{aligned} \quad (\text{C.21})$$

Sustituyendo la definición representada por las ecs. (C.20a) y (C.20b) en la Ec. (C.21), se obtiene,

$$\begin{aligned} \frac{\mathbf{D}_{eff}}{\mathcal{D}_{A\beta}} &= \left(\frac{n_P V_P^1}{NV_{\text{cell}}^{(1)}} \kappa_{AP} + \frac{n_Q V_Q^1}{NV_{\text{cell}}^{(1)}} \kappa_{AQ} + \frac{n_P V_\beta^1}{NV_{\text{cell}}^{(1)}} + \frac{n_Q V_\beta^1}{NV_{\text{cell}}^{(1)}} + \frac{n_D V_\beta^1}{NV_{\text{cell}}^{(1)}} \right) \mathbf{I} \\ &\quad + \frac{n_P}{NV_{\text{cell}}^{(1)}} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} (\mathbf{b}'_\beta - \kappa_{AP} \mathbf{b}'_P) dA' + \frac{n_Q}{NV_{\text{cell}}^{(1)}} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} (\mathbf{b}'_\beta - \kappa_{AQ} \mathbf{b}'_Q) dA' \\ &\quad + \frac{n_D}{NV_{\text{cell}}^{(1)}} \int_{\mathcal{A}_{\beta D}} \mathbf{n}_{\beta D} \mathbf{b}'_\beta dA'. \end{aligned} \quad (\text{C.22})$$

Para identificar a los términos asociados a cada tipo de célula, se reescribirá la ecuación anterior de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \frac{\mathbf{D}_{eff}}{\mathcal{D}_{A\beta}} &= \frac{n_P}{N} \underbrace{\left[(\varepsilon_{P,\text{cell}} \kappa_{AP} + \varepsilon_{\beta,\text{cell}}) \mathbf{I} + \frac{1}{V_{\text{cell}}^{(1)}} \int_{\mathcal{A}_{\beta P}} \mathbf{n}_{\beta P} (\mathbf{b}'_\beta - \kappa_{AP} \mathbf{b}'_P) dA \right]}_{\frac{\mathbf{D}_{\beta P}^{\text{approx}}}{\mathcal{D}_{A\beta}}} + \\ &\quad \frac{n_Q}{N} \underbrace{\left[(\varepsilon_{Q,\text{cell}} \kappa_{AQ} + \varepsilon_{\beta,\text{cell}}) \mathbf{I} + \frac{1}{V_{\text{cell}}^{(1)}} \int_{\mathcal{A}_{\beta Q}} \mathbf{n}_{\beta Q} (\mathbf{b}'_\beta - \kappa_{AQ} \mathbf{b}'_Q) dA \right]}_{\frac{\mathbf{D}_{\beta Q}^{\text{approx}}}{\mathcal{D}_{A\beta}}} + \end{aligned}$$

$$\frac{n_D}{N} \underbrace{\left[\varepsilon_{\beta, \text{cell}} \mathbf{I} + \frac{1}{V_{\text{cell}}^{(1)}} \int_{\mathcal{A}_{\beta D}} \mathbf{n}_{\beta D} \mathbf{b}'_{\beta} dA \right]}_{\frac{\mathbf{D}_{\beta D}^{\text{approx}}}{\mathcal{D}_{A\beta}}}. \quad (\text{C.23})$$

Hasta aquí, se ha aproximado la celda unitaria como la suma de N celdas unitarias con condiciones periódicas. Los términos entre corchetes corresponden a la definición del coeficiente de difusividad efectiva para un sistema de dos fases (Ochoa *y col.*, 1986; Ochoa-Tapia, 1994; Wood y Whitaker, 1998). Si las condiciones de frontera periódicas para cada celda unitaria son reemplazadas con condiciones tipo-Dirichlet y las geometrías se cambian por dos círculos concéntricos, la celda unitaria original puede ser aproximada como la suma ponderada de las celdas unitarias de Chang de la siguiente manera:

$$\frac{\mathbf{D}_{eff}}{\mathcal{D}_{A\beta}} \Big|_{\text{approx}} = \frac{n_P}{N} \frac{\mathbf{D}_{eff}}{\mathcal{D}_{A\beta}} \Big|_{\beta P}^{\text{Chang}} + \frac{n_Q}{N} \frac{\mathbf{D}_{eff}}{\mathcal{D}_{A\beta}} \Big|_{\beta Q}^{\text{Chang}} + \frac{n_D}{N} \frac{\mathbf{D}_{eff}}{\mathcal{D}_{A\beta}} \Big|_{\beta D}^{\text{Chang}}. \quad (\text{C.24})$$

Apéndice D

Problemas de cerradura para las ecuaciones de cantidad de movimiento a la escala microscópica

Problema generado por la fuente $\langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta$

Problema I

$$\nabla \cdot \mathbf{B}_N = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{V}_N, \quad (\text{D.1a})$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B}_\beta = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \quad (\text{D.1b})$$

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \mathbf{b}_\beta) + \nabla \cdot [\nabla \mathbf{B}_\beta + (\nabla \mathbf{B}_\beta)^T] + \nabla \cdot [\xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{B}_\beta + (\nabla \mathbf{B}_\beta)^T)] \\ & + \varepsilon_\beta \mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \varepsilon_\beta \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \varepsilon_\beta \mathbf{K}_{\beta N}^{-1}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \end{aligned} \quad (\text{D.1c})$$

donde $\xi = \varphi_\sigma \mu_\sigma^* / \mu_{\gamma\sigma}^*$. Estas ecuaciones están sujetas a las siguientes condiciones de frontera en las interregiones células-fluido:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{B}_\beta = -\mathbf{n}_{\beta i}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (\text{D.1d})$$

$$\mathbf{B}_\beta = \mathbf{B}_N, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta N}, \quad (\text{D.1e})$$

y a las siguientes condiciones de periodicidad

$$\mathbf{B}_\beta(\mathbf{r}_\beta) = \mathbf{B}_\beta(\mathbf{r}_\beta + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{D.1f})$$

$$\mathbf{B}_N(\mathbf{r}_N) = \mathbf{B}_N(\mathbf{r}_N + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{D.1g})$$

$$\mathbf{b}_\beta(\mathbf{r}_\beta) = \mathbf{b}_\beta(\mathbf{r}_\beta), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{D.1h})$$

Ahora se determinarán los ordenes de magnitud de las variables de cerradura involucradas en este problema. De las condiciones de frontera dada por la ecs. (D.1d) y (D.1e) se obtienen los estimados de las siguientes variables:

$$\mathbf{B}_\beta = \mathbf{O}[1], \quad (\text{D.2a})$$

$$\mathbf{B}_N = \mathbf{O}[1]. \quad (\text{D.2b})$$

De acuerdo a la definición del coeficiente de permeabilidad dada por la Ec. (5.97h) se puede obtener el siguiente estimado:

$$-\varepsilon_\beta \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_\beta l_\beta^2} \right]. \quad (\text{D.2c})$$

El estimando del coeficiente $\mathbf{z}_\beta^{(3)}$, puede ser obtenido a través de la definición dada por la Ec. (5.97a)

$$\mathbf{z}_\beta^{(3)} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_\beta l_\beta} \right]. \quad (\text{D.2d})$$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{D}_i + (\nabla \mathbf{D}_i)^T \right] + \nabla (\alpha_i \nabla \cdot \mathbf{D}_i) - \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \eta_{\beta i} \mathbf{K}_{\beta i}^{-1}, \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q, N, \quad (\text{D.3a})$$

donde $\alpha_i = \lambda_i / \mu_i$ y $\eta_{\beta i} = \mu_{\gamma\sigma}^* / \mu_i$. Esta ecuación está sujeta a la siguiente condición de frontera:

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[\eta_{\beta i} \left(-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \mathbf{b}_\beta + \nabla \mathbf{B}_\beta + (\nabla \mathbf{B}_\beta)^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{B}_\beta + (\nabla \mathbf{B}_\beta)^T) \right) - (\nabla \mathbf{D}_i + (\nabla \mathbf{D}_i)^T) \right. \\ \left. - \alpha_i \mathbf{l} \nabla \cdot \mathbf{D}_i \right] = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (\text{D.3b})$$

Las condiciones de periodicidad son

$$\mathbf{D}_i(\mathbf{r}_i) = \mathbf{D}_i(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.3c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura \mathbf{D}_i es obtenido de la Ec. (D.3a) y es:

$$\mathbf{D}_i = \mathbf{O} \left[\frac{\eta_{\beta i}}{\varepsilon_i} \right], \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.4a})$$

Una vez conocido el estimado de la variable \mathbf{D}_i , se puede conocer el del coeficiente $\mathbf{Z}_i^{(3)}$ a través de la Ec. (5.99g)

$$\mathbf{Z}_i^{(3)} = \mathbf{O} \begin{bmatrix} \eta_{\beta i} \\ \varepsilon_i^2 l_i \end{bmatrix}, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.4b})$$

Problema generado por la fuente $\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta$

Problema I

$$\nabla \cdot \mathbf{B}_{NN} = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{V}_N, \quad (\text{D.5a})$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B}_{\beta N} = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \quad (\text{D.5b})$$

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \mathbf{b}_{\beta N}) + \nabla \cdot [\nabla \mathbf{B}_{\beta N} + (\nabla \mathbf{B}_{\beta N})^T] + \nabla \cdot [\xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{B}_{\beta N} + (\nabla \mathbf{B}_{\beta N})^T)] \\ & - \varepsilon_\beta \mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} - \varepsilon_\beta \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} - \varepsilon_\beta \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \end{aligned} \quad (\text{D.5c})$$

donde $\xi = \varphi_\sigma \mu_\sigma^* / \mu_{\gamma\sigma}^*$. Estas ecuaciones están sujetas a las siguientes condiciones de frontera en las interregiones células-fluido:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{B}_{\beta N} = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (\text{D.5d})$$

$$\mathbf{B}_{\beta N} - \mathbf{B}_{NN} = \mathbf{l}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta N}, \quad (\text{D.5e})$$

y a las siguientes condiciones de periodicidad

$$\mathbf{B}_{\beta N}(\mathbf{r}_\beta) = \mathbf{B}_{\beta N}(\mathbf{r}_\beta + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{D.5f})$$

$$\mathbf{B}_{NN}(\mathbf{r}_N) = \mathbf{B}_{NN}(\mathbf{r}_N + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{D.5g})$$

$$\mathbf{b}_{\beta N}(\mathbf{r}_\beta) = \mathbf{b}_{\beta N}(\mathbf{r}_\beta), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{D.5h})$$

Ahora se determinarán los ordenes de magnitud de las variables de cerradura involucradas en este problema. De la condición de frontera dada por la Ec. (D.5e) se obtienen los estimados de las siguientes variables:

$$\mathbf{B}_{\beta N} = \mathbf{O}[1], \quad (\text{D.6a})$$

$$\mathbf{B}_{NN} = \mathbf{O}[1]. \quad (\text{D.6b})$$

De acuerdo a la definición del coeficiente de permeabilidad dada por la Ec. (5.97i) se puede obtener el siguiente estimado,

$$-\varepsilon_\beta \mathbf{K}_{\beta N, i}^{-1} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_\beta l_\beta^2} \right]. \quad (\text{D.6c})$$

El estimado del coeficiente $\mathbf{Z}_{\beta N}^{(3)}$, puede ser obtenido a través de la definición dada por la Ec. (5.97b)

$$\mathbf{Z}_{\beta N}^{(3)} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_\beta l_\beta} \right]. \quad (\text{D.6d})$$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{D}_{iN} + (\nabla \mathbf{D}_{iN})^T \right] + \nabla (\alpha_i \nabla \cdot \mathbf{D}_{iN}) - \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \eta_{\beta i} \mathbf{K}_{\beta N, i}^{-1}, \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q, N, \quad (\text{D.7a})$$

donde $\alpha_i = \lambda_i / \mu_i$ y $\eta_{\beta i} = \mu_{\gamma\sigma}^* / \mu_i$. Esta ecuación está sujeta a la siguiente condición de frontera:

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[\eta_{\beta i} \left(-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \mathbf{b}_{\beta N} + \nabla \mathbf{B}_{\beta N} + (\nabla \mathbf{B}_{\beta N})^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{B}_{\beta N} + (\nabla \mathbf{B}_{\beta N})^T) \right) - (\nabla \mathbf{D}_{iN} + (\nabla \mathbf{D}_{iN})^T) \right. \\ \left. - \alpha_i \mathbf{l} \nabla \cdot \mathbf{D}_{iN} \right] = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (\text{D.7b})$$

Las condiciones de periodicidad son

$$\mathbf{D}_{iN}(\mathbf{r}_i) = \mathbf{D}_{iN}(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.7c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura \mathbf{D}_{iN} es obtenido de la Ec. (D.7a) y es:

$$\mathbf{D}_{iN} = \mathbf{O} \left[\frac{\eta_{\beta i}}{\varepsilon_i} \right], \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.8a})$$

Una vez conocido el estimado de la variable \mathbf{D}_{iN} , se puede conocer el del coeficiente $\mathbf{Z}_{iN}^{(3)}$ a través de la Ec. (5.99h)

$$\mathbf{Z}_{iN}^{(3)} = \mathbf{O} \left[\frac{\eta_{\beta i}}{\varepsilon_i^2 l_i} \right], \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.8b})$$

Problema generado por la fuente $\nabla\{c_A\}$

Problema I

$$\nabla \cdot \mathbf{F}_N = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{V}_N, \quad (\text{D.9a})$$

$$\nabla \cdot \mathbf{F}_\beta = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \quad (\text{D.9b})$$

$$\mathbf{0} = -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \mathbf{f}_\beta) + \nabla \cdot [\nabla \mathbf{F}_\beta + (\nabla \mathbf{F}_\beta)^T] + \nabla \cdot [\xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{F}_\beta + (\nabla \mathbf{F}_\beta)^T)] - \mathbf{G}_{\beta P} - \mathbf{G}_{\beta Q} - \mathbf{G}_{\beta N}. \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \quad (\text{D.9c})$$

Estas ecuaciones están sujetas a la siguiente condición de frontera interfacial:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{F}_\beta = \frac{k_{Ai} \bar{M}_i}{\rho_\beta} (\mathbf{b}_{A\beta} - K_{eq, A\beta i} \mathbf{b}_{Ai}), \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N, \quad (\text{D.9d})$$

$$\mathbf{F}_\beta = \mathbf{F}_N, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta N}, \quad (\text{D.9e})$$

y a las siguientes condiciones de periodicidad

$$\mathbf{F}_\beta(\mathbf{r}_\beta) = \mathbf{F}_\beta(\mathbf{r}_\beta + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{D.9f})$$

$$\mathbf{F}_N(\mathbf{r}_N) = \mathbf{F}_N(\mathbf{r}_N + \mathbf{l}_i), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{D.9g})$$

$$\mathbf{f}_\beta(\mathbf{r}_\beta) = \mathbf{f}_\beta(\mathbf{r}_\beta), \quad i = 1, 2, 3, \quad (\text{D.9h})$$

Ahora se determinarán los ordenes de magnitud de las variables de cerradura involucradas en este problema. De la condiciones de frontera dada por la ecs. (5.47c) y (D.9d) se obtiene el estimado de la variable de cerradura \mathbf{F}_β

$$\mathbf{F}_\beta = \mathbf{O} \left[\frac{\mathcal{D}_{Ai} \bar{M}_i}{\rho_\beta K_{eq, \beta i}} \right]. \quad (\text{D.10a})$$

De acuerdo a la definición del coeficiente efectivo $\mathbf{G}_{\beta i}$ dada por la Ec. (5.97j) se puede obtener el siguiente estimado:

$$\mathbf{G}_{\beta i} = \mathbf{O} \left[\frac{\mathcal{D}_{Ai} \bar{M}_i}{\varepsilon_\beta \rho_\beta K_{eq, \beta i} l_\beta^2} \right]. \quad (\text{D.10b})$$

El estimando del coeficiente $\mathbf{J}_\beta^{(3)}$, puede ser obtenido a través de la definición dada por la Ec. (5.97c)

$$\mathbf{J}_\beta^{(3)} = \mathbf{O} \left[\frac{\mathcal{D}_{Ai} \bar{M}_i}{\varepsilon_\beta \rho_\beta K_{eq, \beta i} l_\beta} \right]. \quad (\text{D.10c})$$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{A}_i + (\nabla \mathbf{A}_i)^T \right] + \nabla (\alpha_i \nabla \cdot \mathbf{A}_i) + \varepsilon_\beta \varepsilon_i^{-1} \eta_{\beta i} \mathbf{G}_{\beta i}, \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q, N, \quad (\text{D.11a})$$

sujeta a la condición de frontera:

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[\eta_{\beta i} \left(-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} \mathbf{f}_\beta + \nabla \mathbf{F}_\beta + (\nabla \mathbf{F}_\beta)^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{F}_\beta + (\nabla \mathbf{F}_\beta)^T) \right) - (\nabla \mathbf{A}_i + (\nabla \mathbf{A}_i)^T) \right. \\ \left. - \alpha_i \mathbf{l} \nabla \cdot \mathbf{A}_i \right] = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (\text{D.11b})$$

donde $\eta_{\beta i} = \mu_{\gamma\sigma}^* / \mu_i$. Las condiciones de periodicidad son

$$\mathbf{A}_i(\mathbf{r}_i) = \mathbf{A}_i(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.11c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura \mathbf{A}_i es obtenido de la Ec. (D.11a) y es:

$$\mathbf{A}_i = \mathbf{O} \left[\frac{\mathcal{D}_{Ai}}{\rho_\beta K_{eq,\beta i}} \frac{\eta_{\beta i}}{\varepsilon_i} \bar{M}_i \right], \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.12a})$$

Una vez conocido el estimado de la variable \mathbf{A}_i , se puede conocer el del coeficiente $\mathbf{J}_i^{(3)}$ a través de la Ec. (5.99i)

$$\mathbf{J}_i^{(3)} = \mathbf{O} \left[\frac{\mathcal{D}_{Ai}}{\rho_\beta K_{eq,\beta i}} \frac{\eta_{\beta i}}{\varepsilon_i^2 l_i} \bar{M}_i \right], \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.12b})$$

Problema generado por la fuente $\frac{\varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\varepsilon_\beta \rho_\beta} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P}$

Problema I

$$\nabla \cdot \mathbf{a}_{NP} = 0, \quad \text{en } \mathcal{V}_N, \quad (\text{D.13a})$$

$$\nabla \cdot \mathbf{a}_{\beta P} = 1, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \quad (\text{D.13b})$$

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} a_{\beta P}) + \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{a}_{\beta P} + (\nabla \mathbf{a}_{\beta P})^T \right] + \nabla \cdot \left[\xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{a}_{\beta P} + (\nabla \mathbf{a}_{\beta P})^T) \right] \\ - \mathbf{k}_{\beta P, P} - \mathbf{k}_{\beta P, Q} - \mathbf{k}_{\beta P, N}. \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \end{aligned} \quad (\text{D.13c})$$

cuyas condiciones de frontera son:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{a}_{\beta P} = 0, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (\text{D.13d})$$

$$\mathbf{a}_{\beta P} = \mathbf{a}_{NP}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta N}, \quad (\text{D.13e})$$

y las condiciones de periodicidad son:

$$\mathbf{a}_{\beta P}(\mathbf{r}_\beta) = \mathbf{a}_{\beta P}(\mathbf{r}_\beta + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.13f})$$

$$\mathbf{a}_{NP}(\mathbf{r}_N) = \mathbf{a}_{NP}(\mathbf{r}_N + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.13g})$$

$$a_{\beta P}(\mathbf{r}_\beta) = a_{\beta P}(\mathbf{r}_\beta + \mathbf{l}_k), \quad i = 1, 2, 3. \quad (\text{D.13h})$$

De la Ec. (D.13b) se obtiene el siguiente estimado:

$$\mathbf{a}_{\beta P} = \mathbf{O}[l_\beta], \quad (\text{D.14a})$$

y de la condición de frontera dada por la Ec. (D.13e) se obtiene el estimado de \mathbf{a}_{NQ}

$$\mathbf{a}_{NP} = \mathbf{O}[l_\beta] \quad (\text{D.14b})$$

De las definiciones de los coeficientes efectivos $\mathbf{S}_{\beta P}$ y $\mathbf{k}_{\beta P, i}$ dados por las ecs. (5.97d) (5.97k), se tienen los siguientes estimados:

$$\mathbf{S}_{\beta P} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_\beta} \right], \quad (\text{D.14c})$$

$$\mathbf{k}_{\beta P, i} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_\beta l_\beta} \right]. \quad (\text{D.14d})$$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{g}_{iP} + (\nabla \mathbf{g}_{iP})^T \right] + \nabla (\alpha_i \nabla \cdot \mathbf{g}_{iP}) + \varepsilon_i^{-1} \varepsilon_\beta \eta_{\beta i} \mathbf{k}_{\beta P, i} \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.15a})$$

esta ecuación está sujeta a la siguiente condición de frontera:

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[\eta_{\beta i} \left(-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} a_{\beta P} + \nabla \mathbf{a}_{\beta P} + (\nabla \mathbf{a}_{\beta P})^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{a}_{\beta P} + (\nabla \mathbf{a}_{\beta P})^T) \right) \right. \\ \left. - (\nabla \mathbf{g}_{iP} (\nabla \mathbf{g}_{iP})^T) - \alpha_i \mathbf{l} \nabla \cdot \mathbf{g}_{iP} \right] = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (\text{D.15b})$$

y a la siguiente condición de periodicidad es

$$\mathbf{g}_{iP}(\mathbf{r}_i) = \mathbf{g}_{iP}(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.15c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura \mathbf{g}_{iP} es obtenido de la Ec. (D.19a) cuyo resultado es:

$$\mathbf{g}_{iP} = \mathbf{O} \left[\frac{l_i}{\varepsilon_i} \eta_{\beta i} \right], \quad (\text{D.16a})$$

siempre que $l_i \approx l_\beta$. Por lo tanto, el estimado del tensor \mathbf{S}_{iP} es obtenido de la Ec. (5.99c)

$$\mathbf{S}_{iP} = \mathbf{O} \left[\frac{\eta_{\beta i}}{\varepsilon_i^2} \right]. \quad (\text{D.16b})$$

Problema generado por la fuente $\frac{\varepsilon_{P\mu A Q} \bar{M}_Q}{\varepsilon_{\beta\rho\beta}} \frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q}$

Problema I

$$\nabla \cdot \mathbf{a}_{NQ} = 0, \quad \text{en } \mathcal{V}_N, \quad (\text{D.17a})$$

$$\nabla \cdot \mathbf{a}_{\beta Q} = 1, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \quad (\text{D.17b})$$

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} a_{\beta Q}) + \nabla \cdot [\nabla \mathbf{a}_{\beta Q} + (\nabla \mathbf{a}_{\beta Q})^T] + \nabla \cdot [\xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{a}_{\beta Q} + (\nabla \mathbf{a}_{\beta Q})^T)] \\ & - \mathbf{k}_{\beta Q, P} - \mathbf{k}_{\beta Q, Q} - \mathbf{k}_{\beta Q, N}. \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \end{aligned} \quad (\text{D.17c})$$

cuyas condiciones de frontera son:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{a}_{\beta Q} = 0, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (\text{D.17d})$$

$$\mathbf{a}_{\beta Q} = \mathbf{a}_{NQ}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta N} \quad (\text{D.17e})$$

y las condiciones de periodicidad son:

$$\mathbf{a}_{\beta Q}(\mathbf{r}_\beta) = \mathbf{a}_{\beta Q}(\mathbf{r}_\beta + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.17f})$$

$$\mathbf{a}_{NQ}(\mathbf{r}_N) = \mathbf{a}_{NQ}(\mathbf{r}_N + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.17g})$$

$$a_{\beta Q}(\mathbf{r}_\beta) = a_{\beta Q}(\mathbf{r}_\beta + \mathbf{l}_k), \quad i = 1, 2, 3. \quad (\text{D.17h})$$

De la Ec. (D.17b) se obtiene el siguiente estimado:

$$\mathbf{a}_{\beta Q} = \mathbf{O} [l_\beta], \quad (\text{D.18a})$$

y de la condición de frontera dada por la Ec. (D.17e) se obtiene el estimado de \mathbf{a}_{NQ}

$$\mathbf{a}_{NQ} = \mathbf{O} [l_\beta] \quad (\text{D.18b})$$

De las definiciones de los coeficientes efectivos $\mathbf{S}_{\beta P}$ y $\mathbf{k}_{\beta P i}$ dados por las ecs. (5.97e) (5.97l), se tienen los siguientes estimados:

$$\mathbf{S}_{\beta Q} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_\beta} \right], \quad (\text{D.18c})$$

$$\mathbf{k}_{\beta Q, i} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_\beta l_\beta} \right]. \quad (\text{D.18d})$$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{g}_{iQ} + (\nabla \mathbf{g}_{iQ})^T \right] + \nabla (\alpha_i \nabla \cdot \mathbf{g}_{iQ}) + \varepsilon_i^{-1} \varepsilon_\beta \eta_{\beta i} \mathbf{k}_{\beta Q, i} \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.19a})$$

esta ecuación está sujeta a la siguiente condición de frontera:

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[\eta_{\beta i} \left(-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} a_{\beta Q} + \nabla \mathbf{a}_{\beta Q} + (\nabla \mathbf{a}_{\beta Q})^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{a}_{\beta Q} + (\nabla \mathbf{a}_{\beta Q})^T) \right) \right. \\ \left. - (\nabla \mathbf{g}_{iQ} (\nabla \mathbf{g}_{iQ})^T) - \alpha_i \mathbf{l} \nabla \cdot \mathbf{g}_{iQ} \right] = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (\text{D.19b})$$

y a la siguiente condición de periodicidad es

$$\mathbf{g}_{iQ}(\mathbf{r}_i) = \mathbf{g}_{iQ}(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.19c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura \mathbf{g}_{iQ} es obtenido de la Ec. (D.19a) cuyo resultado es:

$$\mathbf{g}_{iQ} = \mathbf{O} \left[\frac{l_i}{\varepsilon_i} \eta_{\beta i} \right], \quad (\text{D.20a})$$

siempre que $l_i \approx l_\beta$. Por lo tanto, el estimado del tensor \mathbf{S}_{iQ} es obtenido de la Ec. (5.99d)

$$\mathbf{S}_{iQ} = \mathbf{O} \left[\frac{\eta_{\beta i}}{\varepsilon_i^2} \right]. \quad (\text{D.20b})$$

Problema generado por la fuente $\varepsilon_\beta^{-1} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t}$

Problema I

$$\nabla \cdot \mathbf{d}_N = 0, \quad \text{en } \mathcal{V}_N, \quad (\text{D.21a})$$

$$\nabla \cdot \mathbf{d}_\beta = 1, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \quad (\text{D.21b})$$

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} d_\beta) + \nabla \cdot [\nabla \mathbf{d}_\beta + (\nabla \mathbf{d}_\beta)^T] + \nabla \cdot [\xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{d}_\beta + (\nabla \mathbf{d}_\beta)^T)] \\ & - \mathbf{m}_{\beta P} - \mathbf{m}_{\beta Q} - \mathbf{m}_{\beta N}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \end{aligned} \quad (\text{D.21c})$$

cuyas condiciones de frontera son:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{d}_\beta = 0, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (\text{D.21d})$$

$$\mathbf{d}_\beta = \mathbf{d}_N, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta N} \quad (\text{D.21e})$$

y las condiciones de periodicidad son:

$$\mathbf{d}_\beta(\mathbf{r}_\beta) = \mathbf{d}_\beta(\mathbf{r}_\beta + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.21f})$$

$$\mathbf{d}_N(\mathbf{r}_N) = \mathbf{d}_N(\mathbf{r}_N + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.21g})$$

$$d_\beta(\mathbf{r}_\beta) = d_\beta(\mathbf{r}_\beta + \mathbf{l}_k), \quad i = 1, 2, 3. \quad (\text{D.21h})$$

De la Ec. (D.21b) se obtiene el siguiente estimado:

$$\mathbf{d}_\beta = \mathbf{O}[l_\beta], \quad (\text{D.22a})$$

y de la condición de frontera dada por la Ec. (D.21e) se obtiene el estimado de \mathbf{a}_{NQ}

$$\mathbf{d}_N = \mathbf{O}[l_\beta] \quad (\text{D.22b})$$

De las definiciones de los coeficientes efectivos \mathbf{M}_β y $\mathbf{m}_{\beta i}$ dados por las ecs. (5.97f) (5.97l), se tienen los siguientes estimados:

$$\mathbf{M}_\beta = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_\beta} \right], \quad (\text{D.22c})$$

$$\mathbf{m}_{\beta i} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_\beta l_\beta} \right]. \quad (\text{D.22d})$$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{p}_i + (\nabla \mathbf{p}_i)^T \right] + \nabla (\alpha_i \nabla \cdot \mathbf{p}_i) + \varepsilon_i^{-1} \varepsilon_\beta \eta_{\beta i} \mathbf{m}_{\beta i}, \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.23a})$$

esta ecuación está sujeta a la siguiente condición de frontera:

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[\eta_{\beta i} \left(-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} d_\beta + \nabla \mathbf{d}_\beta + (\nabla \mathbf{d}_\beta)^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{d}_\beta + (\nabla \mathbf{d}_\beta)^T) \right) \right. \\ \left. - (\nabla \mathbf{p}_i + (\nabla \mathbf{p}_i)^T) - \alpha_i \mathbf{l} \nabla \cdot \mathbf{p}_i \right] = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (\text{D.23b})$$

y a la siguiente condición de periodicidad es

$$\mathbf{p}_i(\mathbf{r}_i) = \mathbf{p}_i(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.23c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura \mathbf{p}_i es obtenido de la Ec. (D.23a) cuyo resultado es:

$$\mathbf{p}_i = \mathbf{O} \left[\frac{l_i}{\varepsilon_i} \eta_{\beta i} \right], \quad (\text{D.24a})$$

siempre que $l_i \approx l_\beta$. Por lo tanto, el estimado del tensor \mathbf{M}_i es obtenido de la Ec. (5.99e)

$$\mathbf{M}_i = \mathbf{O} \left[\frac{\eta_{\beta i}}{\varepsilon_i^2} \right]. \quad (\text{D.24b})$$

Problema generado por la fuente $\varepsilon_N^{-1} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t}$

Problema I

$$\nabla \cdot \mathbf{d}_{NN} = 1, \quad \text{en } \mathcal{V}_N, \quad (\text{D.25a})$$

$$\nabla \cdot \mathbf{d}_{\beta N} = 0, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \quad (\text{D.25b})$$

$$\begin{aligned} \mathbf{0} = & -\nabla \cdot (\mathbf{P}_{\gamma\sigma} d_{\beta N}) + \nabla \cdot [\nabla \mathbf{d}_{\beta N} + (\nabla \mathbf{d}_{\beta N})^T] + \nabla \cdot [\xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{d}_{\beta N} + (\nabla \mathbf{d}_{\beta N})^T)] \\ & - \mathbf{m}_{\beta N, P} - \mathbf{m}_{\beta N, Q} - \mathbf{m}_{\beta N, N}, \quad \text{en } \mathcal{V}_\beta, \end{aligned} \quad (\text{D.25c})$$

cuyas condiciones de frontera son:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{d}_{\beta N} = 0, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, \quad (\text{D.25d})$$

$$\mathbf{d}_{\beta N} = \mathbf{d}_{NN}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta N} \quad (\text{D.25e})$$

y las condiciones de periodicidad son:

$$\mathbf{d}_{\beta N}(\mathbf{r}_\beta) = \mathbf{d}_{\beta N}(\mathbf{r}_\beta + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.25f})$$

$$\mathbf{d}_{NN}(\mathbf{r}_N) = \mathbf{d}_{NN}(\mathbf{r}_N + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.25g})$$

$$d_{\beta N}(\mathbf{r}_\beta) = d_{\beta N}(\mathbf{r}_\beta + \mathbf{l}_k), \quad i = 1, 2, 3. \quad (\text{D.25h})$$

De la Ec. (D.25a) se obtiene el siguiente estimado:

$$\mathbf{d}_{NN} = \mathbf{O} [l_N], \quad (\text{D.26a})$$

y de la condición de frontera dada por la Ec. (D.25e) se obtiene el estimado de \mathbf{a}_{NQ}

$$\mathbf{d}_{\beta N} = \mathbf{O} [l_N] \quad (\text{D.26b})$$

De las definiciones de los coeficientes efectivos $\mathbf{M}_{\beta N}$ y $\mathbf{m}_{\beta N,i}$ dados por las ecs. (5.97g) y (5.97n), se tienen los siguientes estimados:

$$\mathbf{M}_{\beta N} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_\beta} \right], \quad (\text{D.26c})$$

$$\mathbf{m}_{\beta N,i} = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_\beta l_\beta} \right]. \quad (\text{D.26d})$$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{p}_{iN} + (\nabla \mathbf{p}_{iN})^T \right] + \nabla (\alpha_i \nabla \cdot \mathbf{p}_{iN}) + \varepsilon_i^{-1} \varepsilon_\beta \eta_{\beta i} \mathbf{m}_{\beta N,i}, \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.27a})$$

esta ecuación está sujeta a la siguiente condición de frontera:

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[\eta_{\beta i} \left(-\mathbf{P}_{\gamma\sigma} d_{\beta N} + \nabla \mathbf{d}_{\beta N} + (\nabla \mathbf{d}_{\beta N})^T + \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : (\nabla \mathbf{d}_{\beta N} + (\nabla \mathbf{d}_{\beta N})^T) \right) \right. \\ \left. - (\nabla \mathbf{p}_{iN} + (\nabla \mathbf{p}_{iN})^T) - \alpha_i \mathbf{l} \nabla \cdot \mathbf{p}_{iN} \right] = \mathbf{0}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \end{aligned} \quad (\text{D.27b})$$

y a la siguiente condición de periodicidad es

$$\mathbf{p}_{iN}(\mathbf{r}_i) = \mathbf{p}_{iN}(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.27c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura \mathbf{p}_{iN} es obtenido de la Ec. (D.27a) cuyo resultado es:

$$\mathbf{p}_{iN} = \mathbf{O} \left[\frac{l_i}{\varepsilon_i} \eta_{\beta i} \right], \quad (\text{D.28a})$$

siempre que $l_i \approx l_\beta$. Por lo tanto, el estimado del tensor \mathbf{M}_i es obtenido de la Ec. (5.99f)

$$\mathbf{M}_{iN} = \mathbf{O} \left[\frac{\eta_{\beta i}}{\varepsilon_i^2} \right]. \quad (\text{D.28b})$$

Problema generado por la fuente $\left(\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i + (\nabla \langle \mathbf{u}_i \rangle^i)^T \right)$

Problema II

$$\mathbf{0}^{(3)} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{c}_{ii}^{(3)} + (\nabla \mathbf{c}_{ii}^{(3)})^T \right] + \nabla (\alpha_i \nabla \cdot \mathbf{c}_{ii}^{(3)}), \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.29a})$$

esta ecuación está sujeta a la condición de frontera siguiente:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left(\nabla \mathbf{C}_{ii}^{(3)} + (\nabla \mathbf{C}_{ii}^{(3)})^T + \alpha_i \mathbf{l} \nabla \cdot \mathbf{C}_{ii}^{(3)} \right) = -\mathbf{n}_{\beta i} \mathbf{l}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.29b})$$

y la condición de periodicidad:

$$\mathbf{C}_{ii}^{(3)}(\mathbf{r}_i) = \mathbf{C}_{ii}^{(3)}(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.29c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura $\mathbf{C}_{ii}^{(3)}$ se obtiene de la condición de frontera dada por la Ec. (D.29b):

$$\mathbf{C}_{ii}^{(3)} = \mathbf{O}[l_i]. \quad (\text{D.30a})$$

De esta forma, el orden de magnitud del coeficiente efectivo $\mathbf{Q}_{ii}^{(4)}$ definido por la Ec. (5.99j) es

$$\mathbf{Q}_{ii}^{(4)} = \mathbf{O}\left[\frac{1}{\varepsilon_i}\right]. \quad (\text{D.30b})$$

Problema generado por la fuente $\left(\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T \right)$

Problema II

$$\mathbf{0}^{(3)} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{C}_{i\beta}^{(3)} + (\nabla \mathbf{C}_{i\beta}^{(3)})^T \right] + \nabla \left(\alpha_i \nabla \cdot \mathbf{C}_{i\beta}^{(3)} \right), \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.31a})$$

esta ecuación está sujeta a la condición de frontera siguiente:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left(\nabla \mathbf{C}_{i\beta}^{(3)} + (\nabla \mathbf{C}_{i\beta}^{(3)})^T + \alpha_i \mathbf{l} \nabla \cdot \mathbf{C}_{i\beta}^{(3)} \right) = \eta_{\beta i} \mathbf{n}_{\beta i} \mathbf{l} + \eta_{\beta i} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \xi \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.31b})$$

y la condición de periodicidad:

$$\mathbf{C}_{i\beta}^{(3)}(\mathbf{r}_i) = \mathbf{C}_{i\beta}^{(3)}(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad (\text{D.31c})$$

El estimado de orden de magnitud de la variable de cerradura $\mathbf{C}_{i\beta}^{(3)}$ se obtiene de la condición de frontera dada por la Ec. (D.31b):

$$\mathbf{C}_{i\beta}^{(3)} = \mathbf{O}[l_i \eta_{\beta i}]. \quad (\text{D.32a})$$

De esta forma, el orden de magnitud del coeficiente efectivo $\mathbf{Q}_{i\beta}^{(4)}$ definido por la Ec. (5.99k) es

$$\mathbf{Q}_{i\beta}^{(4)} = \mathbf{O}\left[\frac{\eta_{\beta i}}{\varepsilon_i}\right]. \quad (\text{D.32b})$$

Problema generado por la fuente $\nabla \cdot \langle \mathbf{u}_i \rangle^i$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{c}_i + (\nabla \mathbf{c}_i)^T \right] + \nabla (\alpha_i \nabla \cdot \mathbf{c}_i), \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q, N, \quad (\text{D.33a})$$

esta ecuación está sujeta la condición de frontera siguiente:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[\nabla \mathbf{c}_i + (\nabla \mathbf{c}_i)^T + \alpha_i \mathbf{I} \nabla \cdot \mathbf{c}_i \right] = -\alpha_i \mathbf{n}_{\beta i}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.33b})$$

y la condición de periodicidad:

$$\mathbf{c}_i(\mathbf{r}_i) = \mathbf{c}_i(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.33c})$$

El orden de magnitud de la variable de cerradura \mathbf{c}_i es obtenido de la Ec. (D.33b)

$$\mathbf{c}_i = \mathbf{O} [\alpha_i l_i]. \quad (\text{D.34a})$$

De este estimado se puede obtener el del coeficiente \mathbf{D}_i definido por la Ec. (5.99b) y es:

$$\mathbf{D}_i = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_i} \right]. \quad (\text{D.34b})$$

Problema generado por la fuente $\langle p_\beta \rangle^\beta$

Problema II

$$\mathbf{0} = \nabla \cdot \left[\nabla \mathbf{h}_i + (\nabla \mathbf{h}_i)^T \right] + \nabla (\alpha_i \nabla \cdot \mathbf{c}_i), \quad \text{en } \mathcal{V}_i, \quad i = P, Q, N, \quad (\text{D.35a})$$

esta ecuación está sujeta la condición de frontera siguiente:

$$\mathbf{n}_{\beta i} \cdot \left[\nabla \mathbf{h}_i + (\nabla \mathbf{h}_i)^T + \alpha_i \mathbf{I} \nabla \cdot \mathbf{h}_i \right] = -\mu_i^{-1} \mathbf{n}_{\beta i} \cdot \mathbf{P}_{\gamma\sigma}, \quad \text{en } \mathcal{A}_{\beta i}, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.35b})$$

y la condición de periodicidad:

$$\mathbf{h}_i(\mathbf{r}_i) = \mathbf{h}_i(\mathbf{r}_i + \mathbf{l}_k), \quad k = 1, 2, 3, \quad i = P, Q, N. \quad (\text{D.35c})$$

El orden de magnitud de la variable de cerradura \mathbf{h}_i es obtenido de la Ec. (D.35b)

$$\mathbf{h}_i = \mathbf{O} \left[\frac{l_i}{\mu_i} \right]. \quad (\text{D.36a})$$

donde $\mathbf{P}_{\gamma\sigma} = \mathbf{O}[1]$. Una vez conocido el estimado de \mathbf{h}_i se puede obtener el del coeficiente \mathbf{P}_i definido por la Ec. (5.99a) y es:

$$\mathbf{P}_i = \mathbf{O} \left[\frac{1}{\varepsilon_i \mu_i} \right]. \quad (\text{D.36b})$$

Apéndice E

Análisis de orden de magnitud de las ecuaciones promediadas que describen el transporte de cantidad de movimiento a la escala Darcy

Con el objetivo de reducir las ecuaciones de cantidad de movimiento promediadas obtenidas en el capítulo 5, en este apéndice se presenta un análisis de orden de magnitud de cada una de los términos contenidos en las ecs. (5.96) y 5.98. La mayoría de estos términos tienen asociado un coeficiente efectivo cuyos estimados ya fueron obtenidos en el apéndice anterior y aquí serán utilizados para hacer el análisis de orden de magnitud de todos los términos involucrados en las ecuaciones (5.96) y 5.98.

Apéndice A: Región extracelular

Los términos de la ecuación de cantidad de movimiento que tienen el mayor orden de magnitud son:

$$\varepsilon_{\beta} \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_{\beta} \rangle^{\beta} = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_{\beta} l_{\beta}^2} \langle v_{\beta} \rangle^{\beta} \right], \quad (\text{E.1a})$$

$$\varepsilon_{\beta} \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1} \right) \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_{\beta} \rangle^{\beta} \right) = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_{\beta} l_{\beta}^2} \left(\langle v_N \rangle^N - \langle v_{\beta} \rangle^{\beta} \right) \right], \quad (\text{E.1b})$$

donde los estimados de los coeficientes $\mathbf{K}_{\beta i}^{-1}$ y $\mathbf{K}_{\beta N, i}^{-1}$ están dados por las ecs. (D.2c) y (D.6c), respectivamente. Para obtener el estimado del término $\mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{G}_{\beta P} + \mathbf{G}_{\beta Q} + \mathbf{G}_{\beta N}) \cdot \nabla \{c_A\}$, se

determinó el orden del gradiente de la concentración ponderada de equilibrio que fue obtenido de la ecuación de especies químicas en estado estacionario, Ec. (5.43), esto es,

$$\nabla\{c_A\} = \mathbf{O} \left[\frac{L}{D_{ef}} \left(\varepsilon_P \mu_{AP} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right) \right]. \quad (\text{E.2})$$

Sin embargo, lo que se busca es obtener todos los estimados en términos de la magnitud de la velocidad del fluido; por lo tanto, es necesario relacionar a las reacciones químicas con dicha velocidad. Esta relación está dada por la ecuación de continuidad de la región extracelular, Ec. (5.74), y se tiene lo siguiente:

$$\varepsilon_P \mu_{AP} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) + \varepsilon_Q \mu_{AQ} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) = \mathbf{O} \left[\frac{\varepsilon_{\beta} \rho_{\beta}}{ML} \langle v_{\beta} \rangle^{\beta} \right]. \quad (\text{E.3})$$

Para el estimado anterior, se ha supuesto los pesos moleculares promedio en cada tipo celular tienen el mismo orden de magnitud, esto es,

$$\mathbf{O}[\bar{M}_P] = \mathbf{O}[\bar{M}_Q] = \mathbf{O}[\bar{M}]. \quad (\text{E.4})$$

Combinando los estimados dados por las ecs. (E.2) y (E.3) se obtiene el del gradiente de concentración en términos de la velocidad del fluido, es decir,

$$\nabla\{c_A\} = \mathbf{O} \left[\frac{\varepsilon_{\beta} \rho_{\beta}}{\bar{M} D_{ef}} \langle v_{\beta} \rangle^{\beta} \right]. \quad (\text{E.5})$$

De esta forma, el orden de magnitud del término $\mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{G}_{\beta P} + \mathbf{G}_{\beta Q} + \mathbf{G}_{\beta N}) \cdot \nabla\{c_A\}$ es:

$$\mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{G}_{\beta P} + \mathbf{G}_{\beta Q} + \mathbf{G}_{\beta N}) \cdot \nabla\{c_A\} = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_{\beta} \rho_{\beta} l_{\beta}^2} \left(\frac{D_{AP} \bar{M}_P}{K_{eqA,\beta P}} + \frac{D_{AQ} \bar{M}_Q}{K_{eqA,\beta Q}} \right) \frac{\varepsilon_{\beta} \rho_{\beta}}{\bar{M} D_{ef}} \langle v_{\beta} \rangle^{\beta} \right]. \quad (\text{E.6})$$

donde el estimado del coeficiente efectivo $\mathbf{G}_{\beta i}$ fue obtenido de la Ec. (D.10b). Se puede notar que, es factible hacer la siguiente aproximación:

$$\frac{\mathcal{D}_{AP} \bar{M}_P}{K_{eqA,\beta P}} + \frac{\mathcal{D}_{AQ} \bar{M}_Q}{K_{eqA,\beta Q}} \approx \mathbf{O}[1]. \quad (\text{E.7})$$

Como resultado de lo anterior, el estimado dado por (E.6) se reduce a la forma:

$$\mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{G}_{\beta P} + \mathbf{G}_{\beta Q} + \mathbf{G}_{\beta N}) \cdot \nabla\{c_A\} = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{l_{\beta}^2} \langle v_{\beta} \rangle^{\beta} \right]. \quad (\text{E.8})$$

Nótese que, el término $\mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{G}_{\beta P} + \mathbf{G}_{\beta Q} + \mathbf{G}_{\beta N}) \cdot \nabla\{c_A\}$ es igual de importante que los términos de Darcy, representados por las ecs. (E.1a) y (E.1b). A continuación, se estimarán los demás términos contenidos en la ecuación de cantidad de movimiento de la región extracelular y se compararán con los términos líderes, representados por las ecs. (E.1a), (E.1b) y (E.8), estableciendo de esta

forma las restricciones de escala que sustentan la eliminación de los términos que tienen un orden de magnitud menor. Se comienza con los estimados de los siguientes términos:

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \left(\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T \right) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{L^2} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.9a})$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{J}_\beta^{(3)} \cdot \nabla \{c_A\} \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{l_\beta L} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.9b})$$

donde el estimado de orden de magnitud del coeficiente efectivo, $\mathbf{J}_\beta^{(3)}$, es proporcionado por la Ec. (D.10c). Con base en los estimados anteriores se pueden establecer las siguientes restricciones:

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \left(\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T \right) \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.9c})$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{J}_\beta^{(3)} \cdot \nabla \{c_A\} \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.9d})$$

siempre que las siguientes disparidades de longitudes de escala se satisfagan,

$$\varepsilon_\beta l_\beta^2 \ll L^2, \quad (\text{E.9e})$$

$$\varepsilon_\beta l_\beta \ll L. \quad (\text{E.9f})$$

Posteriormente, se tienen los estimados de los siguientes términos:

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left(\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T \right) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^*}{L^2} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.10a})$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left(\mathbf{J}_\beta^{(3)} \cdot \nabla \{c_A\} \right) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^*}{l_\beta L} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.10b})$$

donde, se debe recordar que el estimado del coeficiente efectivo $\mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)}$ está dado por la Ec. (A.20b).

Como resultado de lo anterior, puede establecerse lo siguiente:

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left(\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T \right) \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.10c})$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left(\mathbf{J}_\beta^{(3)} \cdot \nabla \{c_A\} \right) \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.10d})$$

las restricciones anteriores son válidas si se satisfacen las siguientes disparidades de escala:

$$\frac{\varepsilon_\beta l_\beta^2}{L^2} \frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^*}{\mu_{\gamma\sigma}^*} \ll 1, \quad (\text{E.10e})$$

$$\frac{\varepsilon_\beta l_\beta}{L} \frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^*}{\mu_{\gamma\sigma}^*} \ll 1. \quad (\text{E.10f})$$

Los estimados de magnitud de los siguientes términos son:

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{S}_{\beta P} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \right] + \nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{S}_{\beta Q} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right]$$

$$= \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_\beta L^2} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.11a})$$

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{S}_{\beta P} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \right] + \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{S}_{\beta Q} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right] \\ &= \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^*}{\varepsilon_\beta L^2} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \end{aligned} \quad (\text{E.11b})$$

donde los estimados de los coeficientes efectivos $\mathbf{S}_{\beta P}$ y $\mathbf{S}_{\beta Q}$ están dados por la ecs. (D.14c) y (D.18c); además, también se hizo uso del estimado dado por la Ec. (E.3). De la ecuación de continuidad de la región extracelular, (5.74), se puede obtener el estimado de orden de magnitud de la variación temporal de la región extracelular:

$$\frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} = \mathbf{O} \left[\frac{\varepsilon_\beta \langle v_\beta \rangle^\beta}{L} \right], \quad (\text{E.11c})$$

Por lo tanto, los estimados de los siguientes términos son:

$$\nabla \cdot \left[\varepsilon_\beta^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{M}_\beta \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_\beta L^2} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.11d})$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{M}_\beta \varepsilon_\beta^{-1} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^*}{\varepsilon_\beta L^2} \langle v_\beta \rangle^\beta \right]. \quad (\text{E.11e})$$

donde el orden de magnitud del coeficiente efectivo \mathbf{M}_β es proporcionado por la Ec. (D.22c). Se ha probado la validez de las siguientes restricciones:

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{S}_{\beta P} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \right] + \nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{S}_{\beta Q} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right] \\ & \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \end{aligned} \quad (\text{E.11f})$$

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{S}_{\beta P} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \right] + \nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{S}_{\beta Q} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right] \\ & \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \end{aligned} \quad (\text{E.11g})$$

y

$$\nabla \cdot \left[\varepsilon_\beta^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{M}_\beta \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.11h})$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{M}_\beta \varepsilon_\beta^{-1} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta. \quad (\text{E.11i})$$

siempre y cuando se satisfaga lo siguiente:

$$\frac{l_\beta^2}{L^2} \ll 1, \quad (\text{E.11j})$$

$$\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* l_\beta^2}{\mu_{\gamma\sigma}^* L^2} \ll 1. \quad (\text{E.11k})$$

Se continúa los estimados de los siguientes términos:

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{Z}_\beta^{(3)} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_\beta l_\beta L} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.12})$$

$$\begin{aligned} & \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{k}_{\beta P,P} + \mathbf{k}_{\beta P,Q} + \mathbf{k}_{\beta P,N}) \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \\ & + \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{k}_{\beta Q,P} + \mathbf{k}_{\beta Q,Q} + \mathbf{k}_{\beta Q,N}) \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_\beta l_\beta L} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \end{aligned} \quad (\text{E.13})$$

y

$$\varepsilon_\beta^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{m}_{\beta P} + \mathbf{m}_{\beta Q} + \mathbf{m}_{\beta N}) \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_\beta l_\beta L} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.14})$$

donde, el orden de magnitud del coeficiente efectivo $\mathbf{Z}_\beta^{(3)}$ es proporcionado por la Ec. (D.2d) y los estimados de los coeficientes efectivos $\mathbf{k}_{\beta P,i}$, $\mathbf{k}_{\beta Q,i}$ y $\mathbf{m}_{\beta i}$ están dados por las ecs. (D.14d), (D.18d) y (D.22d) respectivamente; además, se ha hecho uso del estimado dado por la Ec. (E.3). Se pueden demostrar las siguientes restricciones:

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{Z}_\beta^{(3)} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \quad (\text{E.15})$$

$$\begin{aligned} & \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{k}_{\beta P,P} + \mathbf{k}_{\beta P,Q} + \mathbf{k}_{\beta P,N}) \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \\ & + \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{k}_{\beta Q,P} + \mathbf{k}_{\beta Q,Q} + \mathbf{k}_{\beta Q,N}) \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \end{aligned} \quad (\text{E.16})$$

y

$$\varepsilon_\beta^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{m}_{\beta P} + \mathbf{m}_{\beta Q} + \mathbf{m}_{\beta N}) \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta. \quad (\text{E.17})$$

las cuales, son válidas si

$$l_\beta \ll L. \quad (\text{E.18})$$

y los órdenes de magnitud de los siguientes términos:

$$(\text{E.19})$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left(\mathbf{Z}_\beta^{(3)} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^*}{\varepsilon_\beta l_\beta L} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.20})$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{Z}_{\beta N}^{(3)} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_\beta l_\beta L} (\langle v_N \rangle^N - \langle v_\beta \rangle^\beta) \right], \quad (\text{E.21})$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left(\mathbf{Z}_{\beta N}^{(3)} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \right) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^*}{\varepsilon_\beta l_\beta L} (\langle v_N \rangle^N - \langle v_\beta \rangle^\beta) \right], \quad (\text{E.22})$$

donde el estimado del coeficiente efectivo $\mathbf{Z}_{\beta N}^{(3)}$ está dado por la Ec. (D.6d). Las siguientes restricciones son válidas:

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left(\mathbf{Z}_\beta^{(3)} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta. \quad (\text{E.23})$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{Z}_{\beta N}^{(3)} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1} \right) \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right), \quad (\text{E.24})$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \left(\mathbf{Z}_{\beta N}^{(3)} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \right) \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta N, P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N, N}^{-1} \right) \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right), \quad (\text{E.25})$$

siempre que,

$$l_\beta \ll L, \quad (\text{E.26})$$

$$\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* l_\beta}{\mu_{\sigma\gamma}^* L} \ll 1, \quad (\text{E.27})$$

De la ecuación de continuidad de las células muertas, Ec. (5.73c), se puede obtener el siguiente estimado de orden de magnitud,

$$\frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} = \mathbf{O} \left[\frac{\varepsilon_N}{L} \langle v_N \rangle^N \right]. \quad (\text{E.28})$$

Como resultado del estimado anterior, el orden de magnitud de los siguientes términos son:

$$\nabla \cdot \left[\varepsilon_N^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{M}_{\beta N} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_\beta L^2} \langle v_N \rangle^N \right] \quad (\text{E.29})$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{M}_{\beta N} \varepsilon_N^{-1} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^*}{\varepsilon_\beta L^2} \langle v_N \rangle^N \right] \quad (\text{E.30})$$

donde el orden de magnitud del coeficiente efectivo $\mathbf{M}_{\beta N}$ está dado por la Ec. (D.26c). Se pueden plantear las siguientes restricciones:

$$\nabla \cdot \left[\varepsilon_N^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{M}_{\beta N} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.31})$$

$$\nabla \cdot \left[\varphi_\sigma \mu_\sigma^* \mathbf{H}_{\sigma\sigma}^{(4)} : \mathbf{M}_{\beta N} \varepsilon_N^{-1} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right] \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* \left(\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1} \right) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta. \quad (\text{E.32})$$

las cuales, son válidas si las siguientes restricciones de escala son válidas:

$$\frac{l_\beta^2 \langle v_N \rangle^N}{L^2 \langle v_\beta \rangle^\beta} \ll 1, \quad (\text{E.33})$$

$$\frac{\varphi_\sigma \mu_\sigma^* l_\beta^2 \langle v_N \rangle^N}{\mu_{\gamma\sigma}^* L^2 \langle v_\beta \rangle^\beta} \ll 1. \quad (\text{E.34})$$

Finalmente, el orden de magnitud del término:

$$\varepsilon_N^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{m}_{\beta N, P} + \mathbf{m}_{\beta N, Q} + \mathbf{m}_{\beta N, N}) \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^* \langle v_N \rangle^N}{\varepsilon_\beta l_\beta L} \right] \quad (\text{E.35})$$

donde el orden de magnitud del coeficiente efectivo $\mathbf{m}_{\beta N, i}$ está dado por la Ec. (D.26d). Como consecuencia, la siguiente restricción es válida:

$$\varepsilon_N^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{m}_{\beta N, P} + \mathbf{m}_{\beta N, Q} + \mathbf{m}_{\beta N, N}) \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \ll \varepsilon_\beta \mu_{\gamma\sigma}^* (\mathbf{K}_{\beta P}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta Q}^{-1} + \mathbf{K}_{\beta N}^{-1}) \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \quad (\text{E.36})$$

siempre que se satisfaga lo siguiente:

$$\frac{l_\beta \langle v_N \rangle^N}{L \langle v_\beta \rangle^\beta} \ll 1. \quad (\text{E.37})$$

Apéndice B: Regiones celulares

Con base en los estimados obtenidos en la sección anterior, se pueden identificar fácilmente que los términos de mayor importancia contenidos en la ecuación de cantidad de movimiento promediada para cada tipo celular son los siguientes:

$$\varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^* \langle v_\beta \rangle^\beta}{\varepsilon_i l_\beta^2} \right], \quad (\text{E.38a})$$

$$\varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta N, i}^{-1} \cdot (\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta) = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^* (\langle v_N \rangle^N - \langle v_\beta \rangle^\beta)}{\varepsilon_i l_\beta^2} \right], \quad (\text{E.38b})$$

$$\varepsilon_\beta \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{G}_{\beta i} \cdot \nabla \{c_A\} = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^* \langle v_\beta \rangle^\beta}{l_\beta^2} \right]. \quad (\text{E.38c})$$

donde se ha aproximado el orden de magnitud del siguiente término:

$$\frac{\varepsilon_\beta}{\varepsilon_i} \approx \mathbf{O}[1]. \quad (\text{E.39})$$

Se comienza con el análisis del siguiente término:

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Q}_{i\beta}^{(4)} : (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^* \langle v_\beta \rangle^\beta}{\varepsilon_i L^2} \right]. \quad (\text{E.40a})$$

donde el estimado del coeficiente efectivo $\mathbf{Q}_{i\beta}^{(4)}$ está dado por la Ec. (D.32b). Como resultado del estimado anterior, se puede establecer la siguiente restricción:

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Q}_{i\beta}^{(4)} : \left(\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta + (\nabla \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta)^T \right) \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.40b})$$

la cual es válida si se satisface la siguiente restricción de escala:

$$\frac{l_\beta^2}{L^2} \ll 1, \quad (\text{E.40c})$$

Se continúa con los siguiente estimados:

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Z}_i^{(3)} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_i l_i L} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.41a})$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Z}_{iN}^{(3)} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_i l_i L} (\langle v_i \rangle^i - \langle v_\beta \rangle^\beta) \right], \quad (\text{E.41b})$$

donde los coeficientes efectivos $\mathbf{Z}_i^{(3)}$ y $\mathbf{Z}_{iN}^{(3)}$ son proporcionados por las ecs. (D.4b) y (D.8b). Las siguientes restricciones son válidas:

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Z}_i^{(3)} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.41c})$$

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{Z}_{iN}^{(3)} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right) \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta N, i}^{-1} \cdot \left(\langle \mathbf{v}_N \rangle^N - \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta \right), \quad (\text{E.41d})$$

si se satisface la siguiente restricción:

$$\frac{l_i}{\varepsilon_i L} \ll 1. \quad (\text{E.41e})$$

El estimado del siguiente término es:

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{J}_i^{(3)} \cdot \nabla \{c_A\} \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{l_i L} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.42a})$$

donde el coeficiente efectivo $\mathbf{J}_i^{(3)}$ está dado por la Ec. (D.12b), y se establece la siguiente restricción:

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{J}_i^{(3)} \cdot \nabla \{c_A\} \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.42b})$$

la cual es válida cuando se satisface lo siguiente:

$$\frac{\varepsilon_i l_i}{L} \ll 1. \quad (\text{E.42c})$$

Posteriormente, se tienen los estimados de los siguientes términos:

$$\nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{S}_{iP} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_i \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \right] + \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{S}_{iQ} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_i \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_i^2 L^2} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.43a})$$

y

$$\nabla \cdot \left[\varepsilon_\beta^{-1} \mu_i \mathbf{M}_i \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_i^2 L^2} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.43b})$$

donde los estimados de los coeficientes efectivos \mathbf{S}_{iP} , \mathbf{S}_{iQ} y \mathbf{M}_i están dados por las ecs. (D.16b), (D.20b) y (D.24b), respectivamente. De esta forma, se pueden proponer las siguientes restricciones:

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{S}_{iP} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_i \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \right] \\ & + \nabla \cdot \left[\mu_i \mathbf{S}_{iQ} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_i \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \end{aligned} \quad (\text{E.43c})$$

y

$$\nabla \cdot \left[\varepsilon_\beta^{-1} \mu_i \mathbf{M}_i \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.43d})$$

las cuales, son válidas si se satisface las siguiente restricción:

$$\frac{l_\beta^2}{\varepsilon_i L^2} \ll 1. \quad (\text{E.43e})$$

A continuación, se tiene el orden de magnitud del siguiente término:

$$\nabla \cdot \left[\varepsilon_N^{-1} \mu_i \mathbf{M}_{iN} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right] = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_i^2 L^2} \langle v_N \rangle^N \right], \quad (\text{E.44a})$$

donde el coeficiente efectivo \mathbf{M}_{iN} es obtenido de la Ec. (D.28b). La siguiente restricción se satisface:

$$\nabla \cdot \left[\varepsilon_N^{-1} \mu_i \mathbf{M}_{iN} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \right] \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.44b})$$

siempre que,

$$\frac{1}{\varepsilon_i} \frac{l_\beta^2}{L^2} \frac{\langle v_N \rangle^N}{\langle v_N \rangle^N} \ll 1. \quad (\text{E.44c})$$

Finalmente, se tienen los estimados de los términos restantes y que ya han sido calculados en la sección anterior:

$$\begin{aligned} & \varepsilon_\beta \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{k}_{\beta P, i} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \\ & + \varepsilon_\beta \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{k}_{\beta Q, i} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_\beta l_\beta L} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \end{aligned} \quad (\text{E.45a})$$

$$\varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{m}_{\beta i} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_i l_\beta L} \langle v_\beta \rangle^\beta \right], \quad (\text{E.45b})$$

y

$$\varepsilon_N^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{m}_{\beta N, i} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} = \mathbf{O} \left[\frac{\mu_{\gamma\sigma}^*}{\varepsilon_\beta l_\beta L} \langle v_N \rangle^N \right], \quad (\text{E.45c})$$

Se puede demostrar que las siguientes restricciones son válidas:

$$\begin{aligned} & \varepsilon_\beta \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{k}_{\beta P, i} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_P \mu_{AP} \bar{M}_P}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_P} \right) \\ & + \varepsilon_\beta \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{k}_{\beta Q, i} \frac{\varepsilon_\beta^{-1} \varepsilon_Q \mu_{AQ} \bar{M}_Q}{\rho_\beta} \left(\frac{\{c_A\}}{\{c_A\} + \alpha_Q} \right) \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \end{aligned} \quad (\text{E.45d})$$

$$\varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{m}_{\beta i} \frac{\partial \varepsilon_\beta}{\partial t} \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.45e})$$

y

$$\varepsilon_N^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{m}_{\beta N, i} \frac{\partial \varepsilon_N}{\partial t} \ll \varepsilon_\beta^2 \varepsilon_i^{-1} \mu_{\gamma\sigma}^* \mathbf{K}_{\beta i}^{-1} \cdot \langle \mathbf{v}_\beta \rangle^\beta, \quad (\text{E.45f})$$

siempre que se satisfagan las siguientes restricciones:

$$l_\beta \ll L, \quad (\text{E.45g})$$

y

$$\frac{l_\beta \langle v_N \rangle^N}{L \langle v_\beta \rangle^\beta} \ll 1, \quad (\text{E.45h})$$

respectivamente.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA
CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**ENFOQUE DE MEDIO EFECTIVO PARA MODELAR EL CRECIMIENTO
DE SISTEMAS MULTICELULARES**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTORA EN CIENCIAS
(INGENIERÍA QUÍMICA)

Presenta:

M. en C. Raquel de los Santos Sánchez

Asesor:

Dr. Francisco José Valdés Parada

Sinodales:

Dr. Jesús Alberto Ochoa Tapia

Dr. Alberto Soria López

Dr. Jesús Gerardo Saucedo Castañeda

Dr. Sergio Baz Rodríguez

Dr. Carlos Aguilar Madera

UAM-I, Ciudad de México, 4 julio de 2019.



Casa abierta al tiempo
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00077
Matrícula: 209382067

ENFOQUE DE MEDIO EFECTIVO
PARA MODELAR EL CRECIMIENTO
DE SISTEMAS MULTICELULARES.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 12:00 horas del día 4 del mes de julio del año 2019 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA
DR. JESUS GERARDO SAUCEDO CASTAÑEDA
DR. SERGIO BAZ RODRÍGUEZ
DR. CARLOS GILBERTO AGUILAR MADERA
DR. ALBERTO SORIA LOPEZ

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTORA EN CIENCIAS (INGENIERIA QUIMICA)

DE: RAQUEL DE LOS SANTOS SANCHEZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



RS

RAQUEL DE LOS SANTOS SANCHEZ
ALUMNA

REVISÓ

[Signature]

MTRA. ROSALÍA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

[Signature]

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE

[Signature]

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

VOCAL

[Signature]

DR. JESUS GERARDO SAUCEDO
CASTAÑEDA

VOCAL

[Signature]

DR. SERGIO BAZ RODRÍGUEZ

VOCAL

[Signature]

DR. CARLOS GILBERTO AGUILAR MADERA

SECRETARIO

[Signature]

DR. ALBERTO SORIA LOPEZ