



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
BARCELONATECH
Escola d'Enginyeria de Barcelona Est

TRABAJO FINAL DE GRADO
GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

ESTIMACIÓN DEL RETRASO CRÍTICO EN LA SEÑALIZACIÓN CELULAR



Autora: Anabel García López
Director: José J. Muñoz
Departamento de Matemáticas
Convocatoria: Octubre, 2018

Índice

Índice	2
Índice de variables	3
Resumen	4
Agradecimientos	5
Capítulo 1: Introducción	6
1.1. Estado del arte	6
1.2. Motivación	7
1.3. Objetivos	7
1.4. Modelo	8
1.5. Desarrollo	9
1.5.1. Herramientas.....	9
1.5.2. Método por partes.....	9
1.5.3. Método de Euler.....	10
1.5.4. Valores utilizados	10
Capítulo 2: Respuesta de un sistema ante un desplazamiento constante	11
2.1. Sistema de un elemento	11
2.1.1. Resultado numérico.....	11
2.1.2. Resultado analítico	12
2.2. Sistema de dos elementos	13
Capítulo 3: Agregar un retraso de tiempo	14
3.1. Sistema de un elemento	14
3.1.1. Resultado numérico.....	15
3.1.2. Resultado analítico	17
3.2. Sistema de dos elementos	20
3.2.1. Resultado numérico.....	21
3.2.2. Resultado analítico	25
3.3. Sistema de tres elementos	27
3.3.1. Resultado numérico.....	28
Conclusiones	31
Presupuesto	33
Bibliografía	34
Anexo 1: Cálculos realizados	36
Anexo 2: Funciones MatLab	41

Índice de variables

- L : Longitud en reposo.
 L_0 : Longitud inicial en reposo.
 \dot{L} : Derivada de la longitud en reposo.
 l : Longitud actual total.
 u : Desplazamiento.
 γ : Tasa de remodelación.
 ε : Deformación.
 τ : Retraso temporal.
 $\tau_{oscil.}$: Retraso temporal límite para que empiecen las oscilaciones.
 $\tau_{estab.}$: Retraso temporal límite para que las oscilaciones sean inestables.
 h : Tamaño de intervalos (step-size).
 n : Número de iteraciones.
 t : Tiempo.
 t_0 : Tiempo inicial.
 t_f : Tiempo final.
 σ : Tensión.
 k : Rigidez del material.

Resumen

Las oscilaciones en los tejidos biológicos son muy habituales y se pueden manifestar de forma mecánica o química. En este informe mostraremos el modelo de alargamiento activo introducido por J.Muñoz y S. Albo en 2013 [Ref.5], al cual añadiremos una demora para simular oscilaciones en un sistema unidimensional con una, dos y tres células. En dicho sistema la masa es despreciable y esta basado en leyes simples de la reología. Podremos observar como con diferentes valores de retraso de tiempo obtenemos diferentes respuestas en la longitud de reposo de la célula (sin oscilaciones, con oscilaciones estables y oscilaciones inestables). Esto se demostrará analítica y numéricamente.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer en primer lugar a mi tutor Jose Muñoz por darme la oportunidad de participar en este proyecto y por su ayuda y soporte durante todo el proceso.

También me gustaría dar las gracias a mi familia y a mi pareja por todo el apoyo que me han mostrado día tras día.

Capítulo 1: Introducción

1.1. Estado del arte

Durante las primeras etapas del desarrollo embrionario, se ha podido observar cambios en la forma del organismo. Estudios recientes han demostrado que los desplazamientos de las células son de carácter oscilatorio. Dichas oscilaciones tienen un periodo de alrededor de minutos y su velocidad de propagación es mayor que las de las células que las transportan.

Uno de los eventos más estudiados es el cierre del dorsal de la mosca *Drosophila* durante el desarrollo embrionario, debido a su similitud con la cicatrización de las heridas [Ref.4]. En la morfogénesis del embrión, las oscilaciones aparecen antes de producirse cualquier cambio en la forma, y se cree que este fenómeno es el causante de las invaginaciones del vientre [Ref.6] o el cierre del dorsal [Ref.1 y 2].

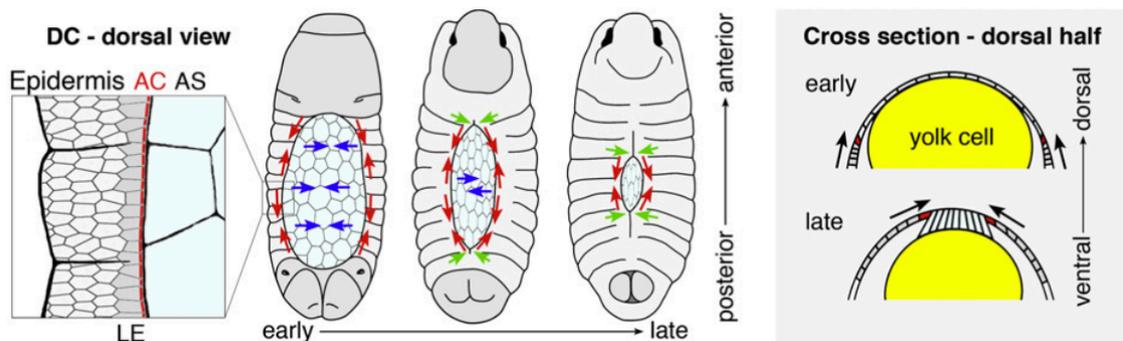


Figura 1: Representación del cierre del dorsal de la mosca. Las flechas representan las fuerzas producidas por la amnioserosa (azul), actina (rojo) y el cierre de cremallera (verde). (Solo, J., 2009[Ref.1])

La dinámica de estas fluctuaciones del área de la célula se asemejan a las oscilaciones de los fluidos. Sin embargo en los sistemas en los que se generan estas ondulaciones, la masa y la aceleración son despreciables, por lo que no pueden ser causa de términos inerciales. Una de las posibles causas podría ser la contracción de una concentración de miosina y un retraso de tiempo producido por la diferencia entre la señalización y la respuesta.

En este estudio estudiaremos dichas fluctuaciones considerando un sistema en equilibrio mecánico y un retraso temporal en la respuesta de la célula. El sistema se representa por una ecuación diferencial que determina el cambio

de la longitud en reposo de la célula. Esta ecuación ya ha sido utilizada en otros estudios de las oscilaciones en células [Ref.7] y en embriogenésis [Ref.1]. Sin embargo en este proyecto se va a analizar el estudio realizado por J.Muñoz, M.Dingle y M.Wenzel en 2018 [Ref.8] que trata de hallar la estabilidad y condiciones oscilatorias. A este se le añadirá el cálculo analítico para un sistema de dos elementos y se buscará la respuesta de forma numérica para un sistema de tres elementos.

1.2. Motivación

Considerando la dificultad y las limitaciones que existen en las mediciones de organismos vivos, es motivador hallar las fuerzas responsables de dichos movimientos y deformaciones.

Es interesante poder participar en un proyecto como este, en el que podré utilizar y adaptar conocimientos adquiridos durante estos años.

Otro punto interesante y que me llamó mucho la atención, es el utilizar las matemáticas en materiales biológicos y micro-estructuras. Hasta el día de hoy nunca se me habían planteado de esta manera y creo que es una oportunidad para entender otros campos de la ingeniería biomédica.

1.3. Objetivos

A lo largo de este trabajo estudiaremos el modelo del alargamiento activo, introducido por J. Muñoz y S. Albo [Ref.5]. Este intenta simular la interacción entre dos células cuando los tejidos se encuentran en tensión.

Con el propósito de realizar dicho estudio:

- Analizaremos un sistema de un elemento de forma numérica y analítica, con el fin de simular la respuesta de un tejido biológico tras un desplazamiento repentino.
- Efectuaremos una modificación al modelo añadiendo un retraso temporal, de tal manera que podremos estudiar cuando aparecen las oscilaciones y su estabilidad. Realizaremos el estudio analítica y numéricamente en un sistema de uno, dos y tres elementos.

1.4. Modelo

Los filamentos de miosina son un claro ejemplo del movimiento y el cambio de forma en los tejidos biológicos. Es por eso que un modelo basado en dichos filamentos nos puede ser muy útil.

Muñoz, J. y S.Albo en 2013 [Ref.5] propusieron el modelo de alargamiento activo, en el que un resorte puede modificar dinámicamente su longitud en reposo $L(t)$ cuando se le aplica una tensión.

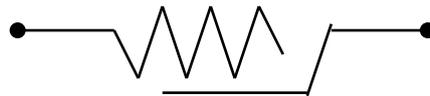


Figura 2: Representación del alargamiento activo

Este modelo simula la capacidad de las células de adaptar su longitud de reposo.

La fórmula que nos da la tasa de cambio de la longitud en reposo, es la siguiente:

$$\frac{\dot{L}(t)}{L(t)} = \gamma \varepsilon(t) \quad [1]$$

donde γ es un parámetro de viscosidad y ε la diferencia entre la longitud inicial y la final:

$$\varepsilon = \frac{l(t) - L(t)}{L(t)} \quad [2]$$

Teniendo en cuenta la ecuación [1] y [2], podríamos representar la derivada de $L(t)$ como:

$$\dot{L}(t) = \gamma(l(t) - L(t)) \quad [3]$$

Se ha visto que para pequeñas tensiones, esta idea da lugar a respuestas comparables con el modelo viscoelástico de Maxwell, el cual ha sido utilizado también en simulaciones de tejidos embrionarios. Aunque las respuestas de los dos modelos son muy similares, la principal diferencia entre ellos es la interpretación física de la viscosidad. En el caso del modelo de alargamiento activo, la viscosidad puede ser causada por la resistencia de las células a remodelarse. En cambio, en el modelo de Maxwell, se debe a la resistencia del fluido a la tasa de deformación.

Añadir retraso temporal al modelo

Una de las razones por las que se pueden producir oscilaciones en un sistema sin fuerzas inerciales, es que hay una demora entre estímulo y respuesta debido al desfase en la señalización. Es decir, hay un retraso entre los eventos mecánicos en la señalización química. De esta manera se realiza una modificación en la ecuación [3]:

$$\dot{L}(t) = \gamma(l(t - \tau) - L(t - \tau)) \quad [4]$$

1.5. Desarrollo

1.5.1. Herramientas

Durante este proyecto se utilizará MatLab, una herramienta de software matemático con un lenguaje de programación propio basado en matrices y arrays. Esta nos permitirá implementar todos los algoritmos necesarios y representar los resultados obtenidos.

1.5.2. Método por partes

El método por partes es un procedimiento de integración analítica para solucionar ecuaciones (EDO) diferenciales ordinarias.

El primer paso de este método es escribir la EDO en forma canónica

$$a_1(t) \frac{dy}{dt} + a_0(t)y = f(t) \quad [5]$$

$$\frac{\partial L}{\partial t} + p(t) \cdot L(t) = q(t) \quad [6]$$

donde $p(t)$ y $q(t)$ son

$$p(t) = \frac{a_0(t)}{a_1(t)} \quad [7]$$

$$q(t) = \frac{f(t)}{a_1(t)} \quad [8]$$

Si $p(t)=0$,

$$\frac{dy}{dt} = q(t) \Rightarrow y(t) = \int q(t) + C \quad [9]$$

Si no multiplicamos la EDO por un factor integrante $\mu(t) = e^{\int p(t) dt}$ de tal manera que:

$$y(t) = e^{-\int p(t) dt} [\int e^{\int p(t) dt} \cdot q(t) \cdot dt + C] \quad [10]$$

Realizaremos estos cálculos para hallar la solución analítica en todos los sistemas.

1.5.3. Método de Euler

El método de Euler es una técnica de integración numérica para resolver ecuaciones diferenciales a partir de un valor inicial dado.

Este se puede expresar de la siguiente manera:

$$\dot{y}(t) = f(t, y(t)) \quad [11]$$

$$y(t_0) = y_0 \quad [12]$$

$$y_{n+1} = y_n + h \cdot f(t_n, y_n) \quad [13]$$

$$h = \frac{t_n - t_{n-1}}{2} \quad [14]$$

donde 'h' es el tamaño de los intervalos .

Este método será utilizado para encontrar la solución numérica tanto en el sistema de un elemento como en el de dos.

1.5.4. Valores utilizados

Con el propósito de que los resultados obtenidos en cada uno de los casos puedan ser comparables entre si, definimos ciertas variables que se utilizaran en todas las configuraciones, a no ser que se indique lo contrario:

$$\gamma = 1,0 \text{ (u.t)}^{-1}$$

$$u = 0,5 \text{ u.l}$$

$$L_0 = 1 \text{ u.l}$$

$$t_0 = 0 \text{ u.t}$$

$$n = 100$$

donde 'u.t' es unidades de tiempo y 'u.l' unidades de longitud.

En los sistemas con demora, utilizaremos una $t_f = 20 * \tau$.

Capítulo 2: Respuesta de un sistema ante un desplazamiento constante

En este capítulo vamos a estudiar la respuesta de un sistema de un elemento a un desplazamiento constante. Para ello utilizaremos la ecuación diferencial de $L(t)$, la cual resolveremos de forma analítica y numérica.

2.1. Sistema de un elemento

En primer lugar, considerando la representación del alargamiento activo (Figura 2) nos imaginaremos la barra en un estado inicial libre de tensión en el que $L=L_0$ y $l=L_0$. De este modo $\dot{L} = 0$.

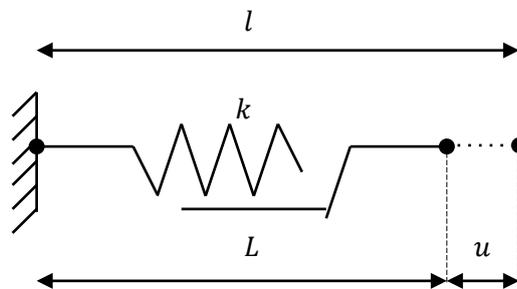


Figura 3: Sistema de un elemento

En el primer instante $t=0$ se aplicará una tensión que provocará una respuesta de desplazamiento. En este momento, $L(0)$ continua siendo L_0 , mientras que l pasará a ser $l(0)=L_0+u$, donde u representa el desplazamiento que se ha producido.

Teniendo en cuenta esto, queremos saber la respuesta de la longitud en reposo $L(t)$ cuando mantenemos constante la posición $l(t)=L_0+u_0=l$.

2.1.1. Resultado numérico

Con la finalidad de encontrar una solución numérica de $L(t)$ aplicaremos Euler. De esta manera encontraremos L_{n+1} aproximando $L(t)$ a la recta tangente en el punto (t_n, L_n) :

$$L_{n+1} = L_n + h \cdot f(t_n, L_n) \quad [15]$$

donde 'h' es el tamaño del "paso" (step-size):

$$h = (t_{n+1} - t_n)/n \quad [16]$$

Considerando esto, conseguimos la respuesta de $L(t)$ para una $n=100$ y un tiempo total de 5 segundos, utilizando la función "Euler" agregado en el anexo 2.

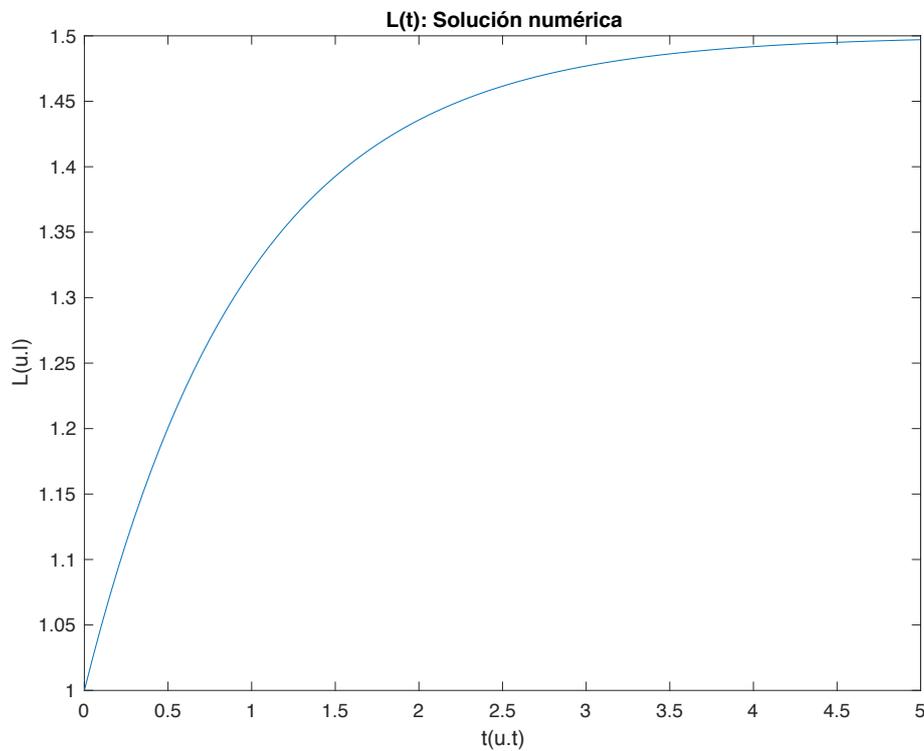


Figura 4: $L(t)$: solución numérica

2.1.2. Resultado analítico

Sabiendo que $\dot{L}(t)$ es una ecuación diferencial ordinaria, encontraremos $L(t)$ de forma analítica aplicando la solución por partes, ya explicado en la introducción. Este método se encuentra resultado en el anexo 1.

Una vez realizados todos los cálculos necesarios obtenemos la siguiente expresión:

$$L(t) = l + (L_0 - l) \cdot e^{-\gamma t} \quad [17]$$

Una vez obtenida $L(t)$, adquirimos la respuesta de esta en un periodo de 5 segundos, gracias a la función "Analytical_Function" añadida en el anexo 2.

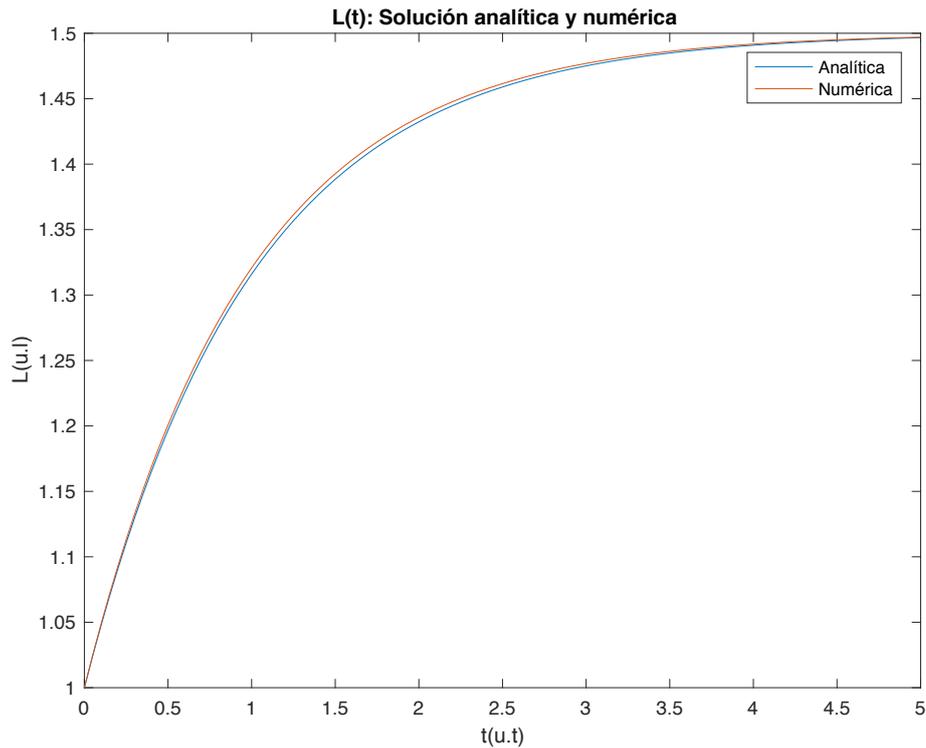


Figura 5: $L(t)$: solución analítica y numérica

Si comparamos la solución numérica con la analítica podemos ver que son semejantes y gracias a la solución analítica podemos confirmar que la respuesta obtenida numéricamente es correcta.

2.2. Sistema de dos elementos

Para un sistema de dos elementos se obtiene una respuesta igual a la de un elemento tal y como se indica en otros estudios. En este proyecto nos centraremos en los sistemas con retraso añadido, los cuales estarán compuestos por uno, dos y tres elementos.

Capítulo 3: Agregar un retraso de tiempo

En el actual capítulo vamos a analizar la respuesta de un sistema de uno, dos y tres elementos ante una tensión repentina, a partir de la ecuación [4]. Tal y como se ha explicado en la introducción, esta ecuación tiene una demora añadida. De igual manera que en el anterior capítulo, obtendremos dos resultados, uno resuelto de forma analítica y otro de forma numérica.

3.1. Sistema de un elemento

De la misma forma que en el capítulo 2, vamos a considerar la barra en un estado libre de tensión donde $L=L_0$ y $I=L_0$. De igual manera, en $t=0$ la tensión aplicada genera una respuesta de desplazamiento de tal forma que $I(0)=L_0+u$ y $L(0)$ continua siendo L_0 .

Como ahora estamos trabajando con un retraso temporal, tenemos que tener en cuenta que para $t \in [-dt, 0]$, $L(t) = L_0$. Cuando $t \in [0, dt]$, $L(t)$ empieza a variar.

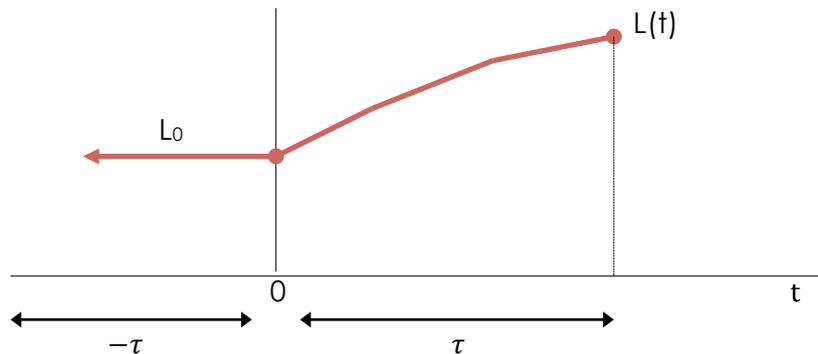


Figura 6: Límites de tiempo en $L(t)$ con demora

Otro factor a apreciar es que la longitud l es constante, y por tanto se podría expresar de la siguiente forma:

$$l(t - \tau) = L_0 + u \quad [18]$$

A partir de la expresión [18] podemos modificar la ecuación inicial [4]:

$$\dot{L}(t) = \gamma(l - L(t - \tau)) \quad [19]$$

3.1.1. Resultado numérico

De igual manera que en el capítulo anterior, para encontrar la solución numéricamente utilizaremos Euler. En este caso tendremos en cuenta dos periodos de tiempo tal y como se ha mencionado anteriormente:

- Cuando $t - \tau \leq 0$:

$$L(t) = L_0 \quad [20]$$

- Cuando $t - \tau > 0$:

$$L(t) = L(t - dt) \quad [21]$$

donde $dt = \frac{\tau}{h}$.

Considerando las ecuaciones [15] y [16] definidas en el capítulo 2, conseguimos la respuesta $L(t)$ con diferentes valores de τ utilizando la función "EulerDelay" también agregada en el anexo 2.

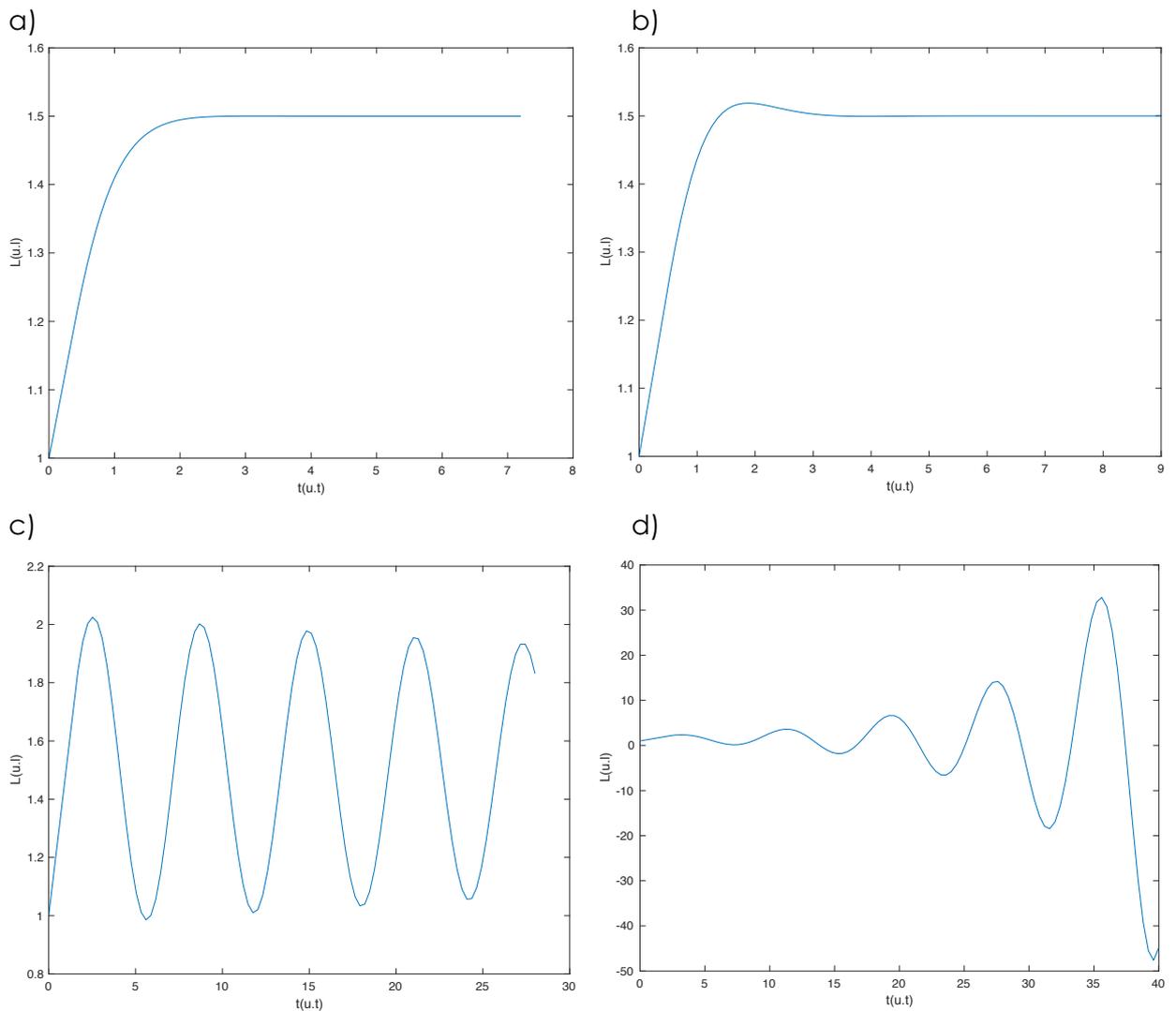


Figura 7: $L(t)$ con demora: solución numérica.

a) $\tau = 1/e \approx 0,36$, b) $\tau = 0,4$, c) $\tau = 1,4$, d) $\tau = 2$

Las cuatro figuras anteriores son una representación de los límites oscilatorios y de estabilidad. Tal y como se puede observar en la figura 'a' no hay ninguna oscilación, mientras que en 'b' aparece la primera ondulación. En la siguiente figura ya se pueden distinguir más oscilaciones pero todavía estables. Y por último, en 'd' las oscilaciones ya son inestables.

Por tanto, podemos comprobar que el límite oscilatorio y de estabilidad son los indicados en artículo '*Mechanical oscillations in biological tissues as a result of delayed rest-length changes*' de J. Muñoz, M. Dingle y M. Wenzel [Ref.8].

$$\tau_{oscil.} = \frac{1}{\gamma \cdot e} \approx 0,36 \quad [22]$$

$$\tau_{estab.} = \frac{\pi}{2 \cdot \gamma} \approx 1,75 \quad [23]$$

Es decir, a partir de $\tau_{oscil.}$ comienzan las oscilaciones estables y a partir de $\tau_{estab.}$ encontraremos oscilaciones no sostenidas.

Si representamos dL/dt en función de L obtenemos los siguientes diagramas de fases para valores diferentes de τ y $n=200$.

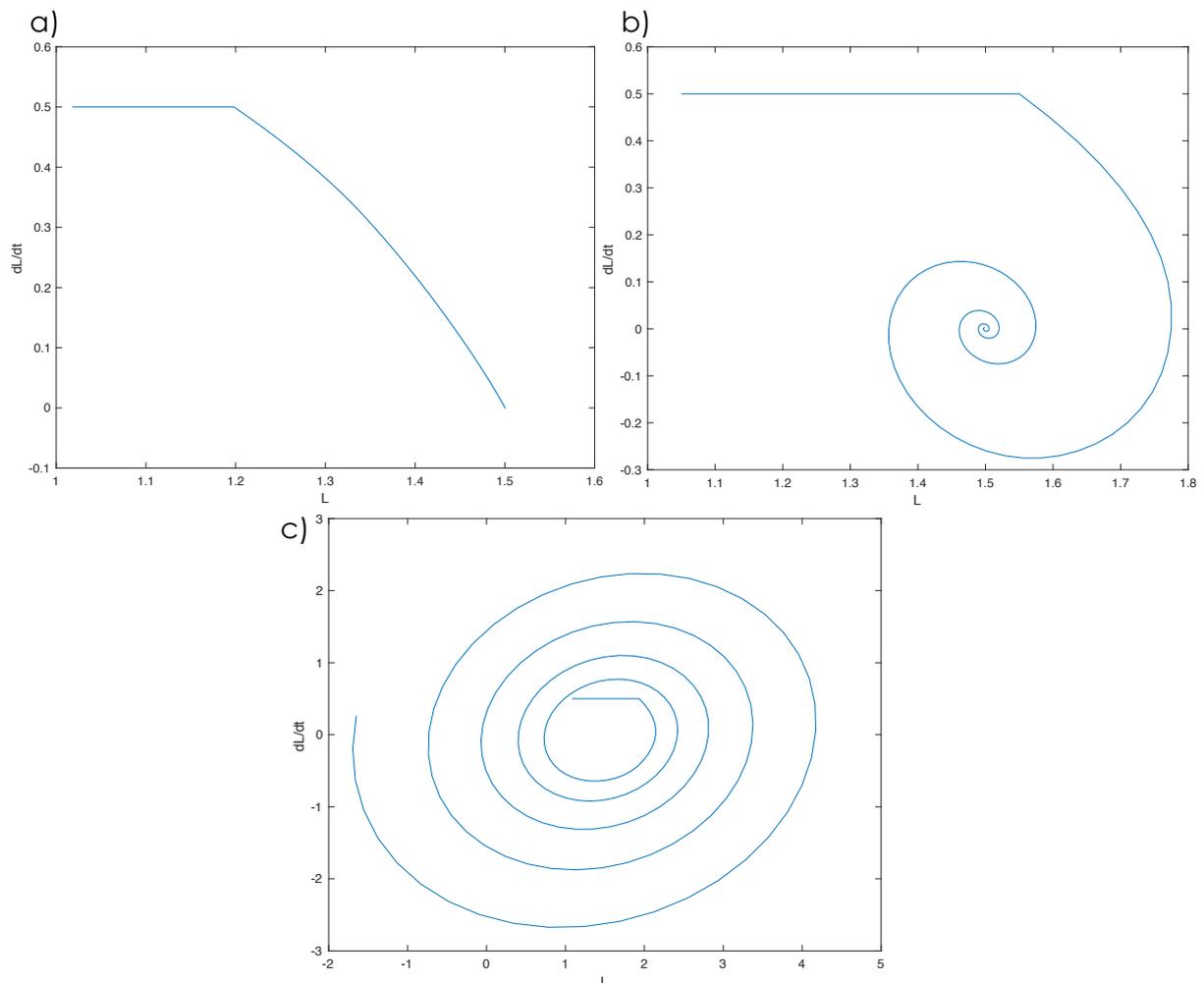


Figura 8: Diagrama de fases de $L(t)$
 a) Para $\tau = 1/e \approx 0,36$, b) Para $\tau = 1$, c) Para $\tau \approx 1,7$

El diagrama de fases muestra de forma gráfica si el sistema es estable o inestable sobre un dominio finito, es decir, no en función del tiempo. Si las líneas se acercan a un punto u órbita significa que es estable, como se puede ver en la figura 'b'. En cambio si la líneas de alejan de un punto es inestable, como es el caso de la figura 'c'.

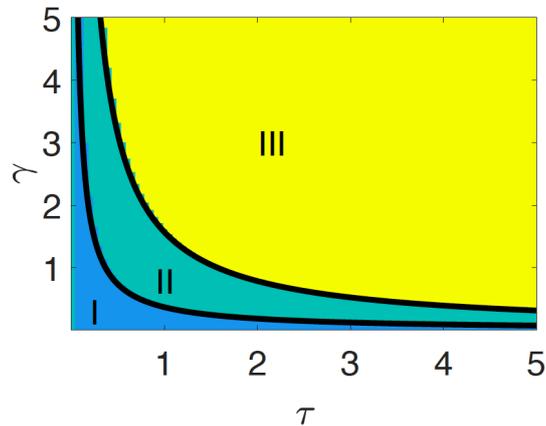


Figura 9: Diagrama de estabilidad para un elemento. Solución en región I es no oscilatoria ($\tau < \tau_{oscil.}$), la región II es oscilatoria ($\tau_{oscil.} < \tau < \tau_{estab.}$), mientras que la región III es oscilatoria inestable ($\tau_{estab.} < \tau$). La líneas negras corresponden a la función $\tau\gamma = 1/e$ (límite de la región I y II) y $\tau\gamma = \pi/2$ (límite de la región II y III) (Muñoz, J. , Dingle, M. y Wenzel, M., 2018).

3.1.2. Resultado analítico

Con el objetivo de encontrar una solución de forma analítica, vamos a considerar tres periodos de tiempo cuando $t \in \{0, dt\}$:

- $t < 0 \leq \tau$
- $\tau < t \leq 2\tau$
- $2\tau < t \leq 3\tau$

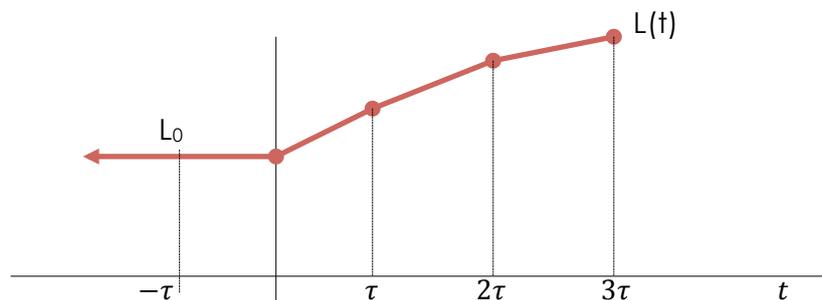


Figura 10: Límites de tiempo en solución analítica de $L(t)$

Sabiendo esto obtenemos las siguientes expresiones a partir de los cálculos realizados en el anexo 1:

Para $t < 0 \leq \tau$:

$$L_1(t) = \gamma(l - L_0) \cdot t + C_1 \quad [24]$$

$$C_1 = L_0 \quad [25]$$

para $\tau < t \leq 2\tau$:

$$L_2(t) = -\gamma^2(l - L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \gamma^2(l - L_0) \cdot \tau \cdot t + \gamma(l - L_0) \cdot t + C_2 \quad [26]$$

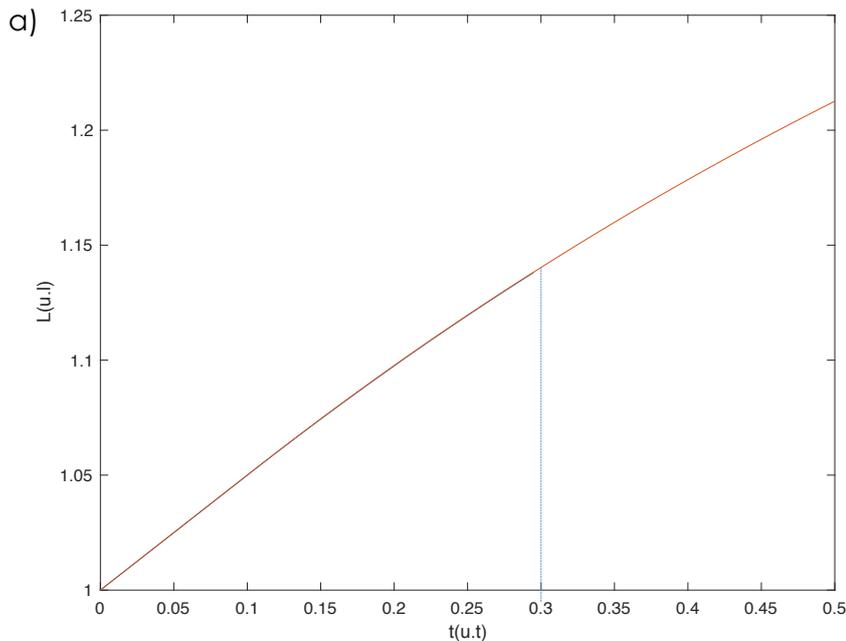
$$C_2 = -\gamma^2(l - L_0) \cdot \frac{\tau^2}{2} + L_0 \quad [27]$$

para $2\tau < t \leq 3\tau$:

$$L_3(t) = \gamma^3(l - L_0) \frac{(t-\tau)^3}{6} - \gamma^3(l - L_0) \frac{t^2 \cdot \tau}{2} + \gamma^3(l - L_0) \frac{3 \cdot t \cdot \tau^2}{2} - \gamma^2(l - L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \gamma^2(l - L_0) \cdot t \cdot \tau + \gamma(l - L_0) \cdot t + C_3 \quad [28]$$

$$C_3 = -\gamma^3(l - L_0) \cdot \tau^3 - \gamma^2(l - L_0) \frac{\tau^2}{2} + L_0 \quad [29]$$

Teniendo en cuenta las anteriores ecuaciones y gracias a la función "Delay_Analitical_Function" añadida en el anexo 2 obtenemos la respuesta de $L(t)$, para $\tau = 0,1$ y $\tau = 0,5$.



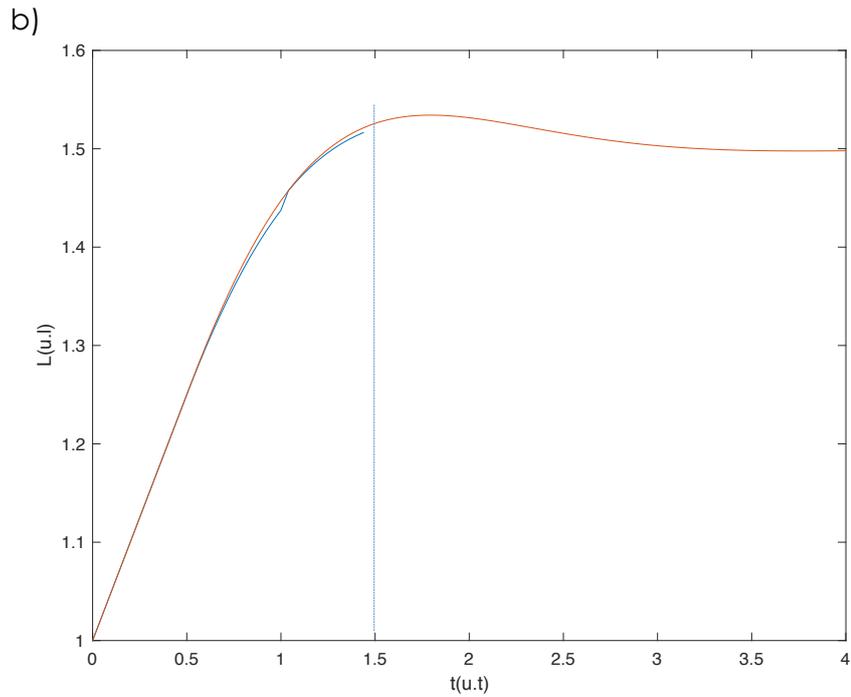


Figura 11: $L(t)$ con demora: solución analítica.

a) $\tau = 0,1$ b) $\tau = 0,5$

En las dos gráficas anteriores se puede apreciar como la solución numérica y la analítica son semejantes, hasta donde esta última existe. Para $\tau = 0,1$ no hay oscilaciones, igual que en la numérica, y en $\tau = 0,5$ ya se ha sobrepasado el límite oscilatorio, por lo que aparecen las primeras oscilaciones.

Para que se pueda observar mejor el final de la solución analítica, se ha trazado una línea de puntos azul.

3.2. Sistema de dos elementos

En este escenario debemos imaginarnos la Figura 3 con dos elementos fijados por ambos lados y solo el nodo central puede moverse horizontalmente.

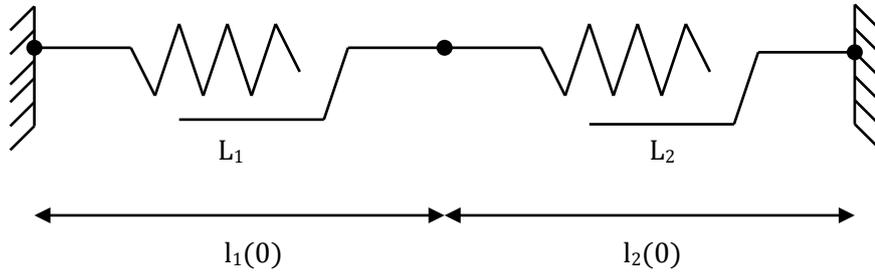


Figura12: Sistema de dos elementos

De esta manera, mientras un elemento se expande una distancia “ u ”, el otro se contrae “ u ”.

$$l_1 = L_1 + u \quad [30]$$

$$l_2 = L_2 - u \quad [31]$$

En este modelo podemos encontrar tres grados de libertad, L_1 , L_2 y la posición donde los dos elementos están unidos.

Este sistema se puede definir con tres ecuaciones. La evolución temporal de la longitud en reposo para cada uno de los elementos

$$\dot{L}_1(t) = \gamma_1(l_1(t - \tau_1) - L_1(t - \tau_1)) \quad [32]$$

$$\dot{L}_2(t) = \gamma_2(l_2(t - \tau_2) - L_2(t - \tau_2)) \quad [33]$$

y el equilibrio mecánico entre los dos elementos

$$\sigma_1 = \sigma_2 \quad [34]$$

Considerando la expresión anterior y $k_1=k_2$,

$$l_1 - L_1 = l_2 - L_2 \quad [35]$$

Con la condición inicial de $L(0)=L_0$, vemos que el equilibrio mecánico obliga al sistema en condiciones simétricas a tener la misma longitud en el elemento 1 y 2.

$$L_1 = l_1(0) = 1/2 \quad [36]$$

$$L_2 = l_2(0) = 1/2 \quad [37]$$

Teniendo en cuenta el hecho de que $l_1 + l_2 = l_0 = cnt$, el equilibrio mecánico y $\gamma_1 = \gamma_2$, la expresión [32] y [33] quedan de la siguiente manera:

$$\dot{L}_1(t) = \frac{\gamma}{2}(l_0 - L_1(t - \tau_1) - L_2(t - \tau_1)) \quad [38]$$

$$\dot{L}_2(t) = \frac{\gamma}{2}(l_0 - L_1(t - \tau_2) - L_2(t - \tau_2)) \quad [39]$$

3.2.1. Resultado numérico

Con el propósito de hallar un resultado numérico planteamos dos escenarios diferentes. Uno en el que $\tau_1 = \tau_2$ y otro en el que $\tau_1 \neq \tau_2$.

Resultado numérico para $\tau_1 = \tau_2$

De la misma manera que en los anteriores casos, utilizaremos Euler para encontrar la respuesta numérica, con la diferencia de que en este caso trabajamos con vectores

$$\dot{L} = \frac{\gamma}{2} \cdot l_0 - \frac{\gamma}{2} \begin{bmatrix} L_1(t - \tau) + L_2(t - \tau) \\ L_1(t - \tau) + L_2(t - \tau) \end{bmatrix} \quad [40]$$

Utilizando la función "EulerDelayTwoElements" del anexo 2, conseguimos la respuesta de $L(t)$ para diferentes valores de τ en un sistema de dos elementos con retraso temporal.

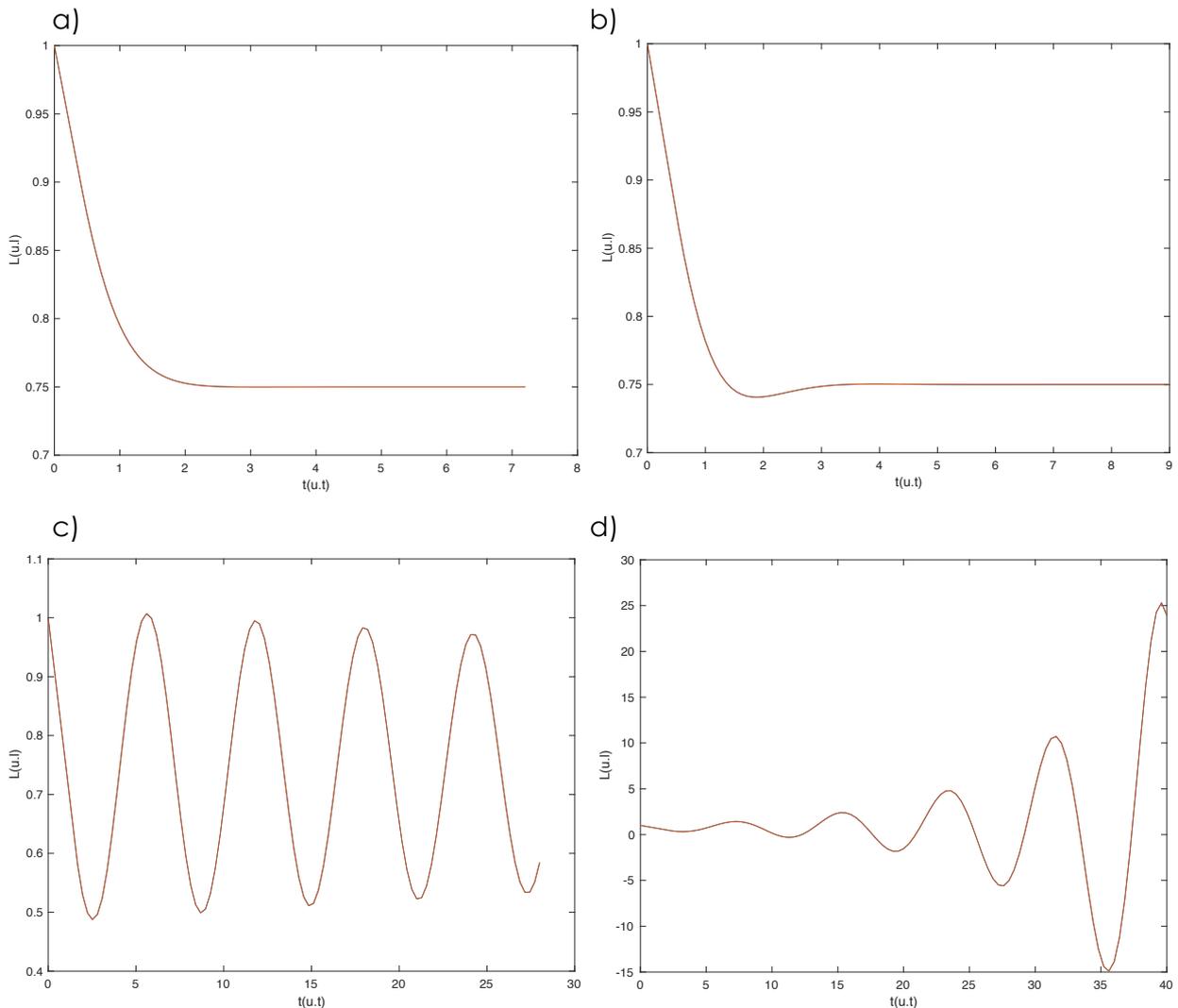


Figura 13: $L(t)$ con demora en sistema de dos elementos: solución numérica

a) $\tau = 1/e \approx 0,36$, b) $\tau = 0,4$, c) $\tau = 1,4$, d) $\tau = 2$

De la misma manera que en el sistema de un elemento, se puede apreciar en las figuras $\tau_{oscil.} = 1/e \cdot \gamma$ y $\tau_{estab.} = \pi/2 \cdot \gamma$. En 'a' se puede observar el límite oscilatorio y en 'd' vemos como al sobrepasar el límite de estabilidad las oscilaciones se vuelven inestables. Al fijarnos en 'b' y 'c' podemos ver como al incrementar el valor de τ las oscilaciones aumentan.

Al representar u en función del tiempo, vemos como esta es constante y no cambia en el tiempo.

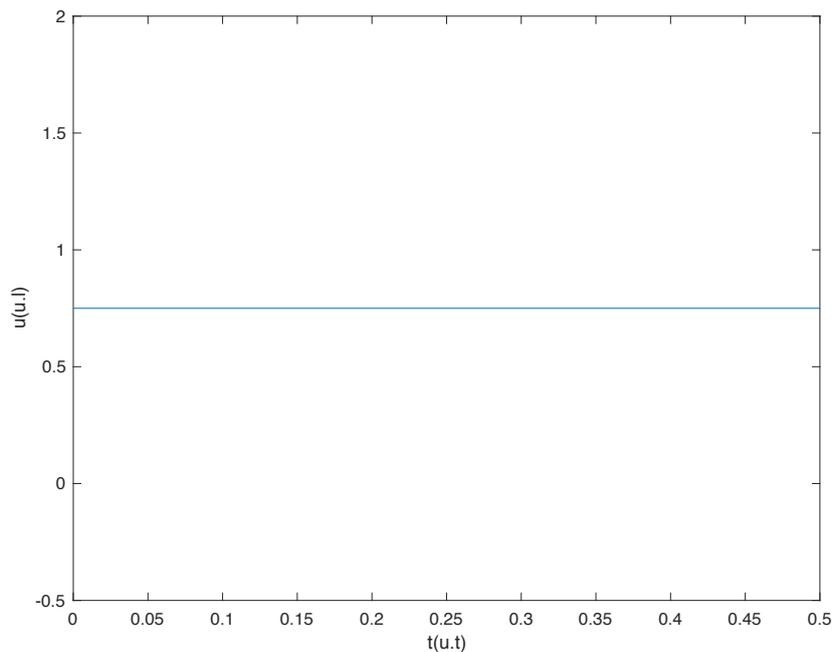


Figura 14: Evolución de la longitud u en el tiempo

Resultado numérico para $\tau_1 \neq \tau_2$

Al igual que en el caso de $\tau_1 = \tau_2$, vamos a utilizar Euler y trabajaremos con vectores, pero en esta ocasión vamos a considerar $\tau_1 \neq \tau_2$. De tal forma, modificamos la ecuación [40].

$$\dot{L} = \frac{\gamma}{2} \cdot l_0 - \frac{\gamma}{2} \begin{Bmatrix} L_1(t - \tau_1) + L_2(t - \tau_1) \\ L_1(t - \tau_2) + L_2(t - \tau_2) \end{Bmatrix} \quad [41]$$

A partir de la función “EulerDelayTwoElementsDifTau” obtenemos la respuesta $L(t)$ para diferentes valores de τ_1 y τ_2 .

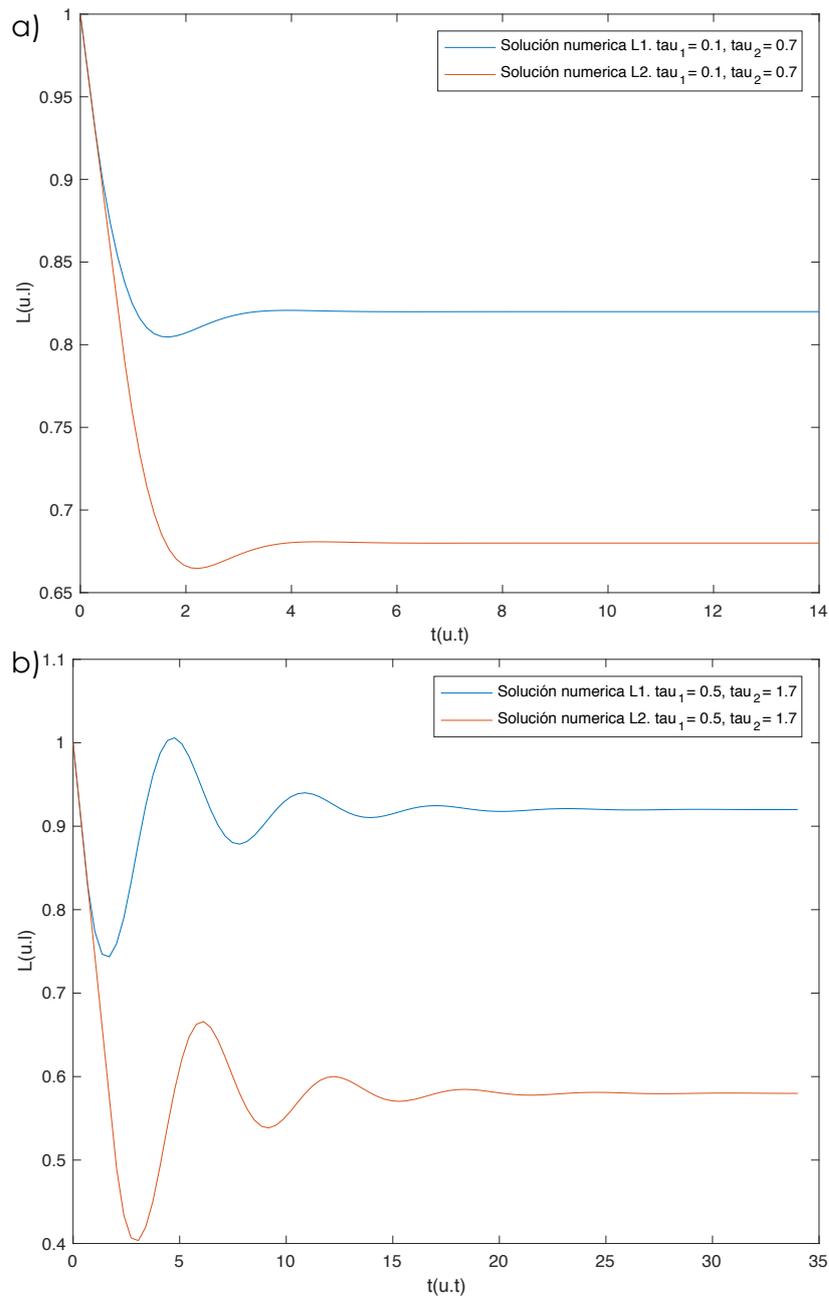


Figura 15: $L(t)$ con demora en sistema de dos elementos: solución numérica con τ_1 y τ_2 diferentes

a) $\tau_1 = 0,1$ y $\tau_2 = 0,7$ b) $\tau_1 = 0,5$ y $\tau_2 = 1,7$

Como se puede ver en las dos figuras anteriores, el valor de una τ no es suficiente para decidir el resultado de la respuesta.

Igual que para la solución con $\tau_1 = \tau_2$ representamos u en función del tiempo.

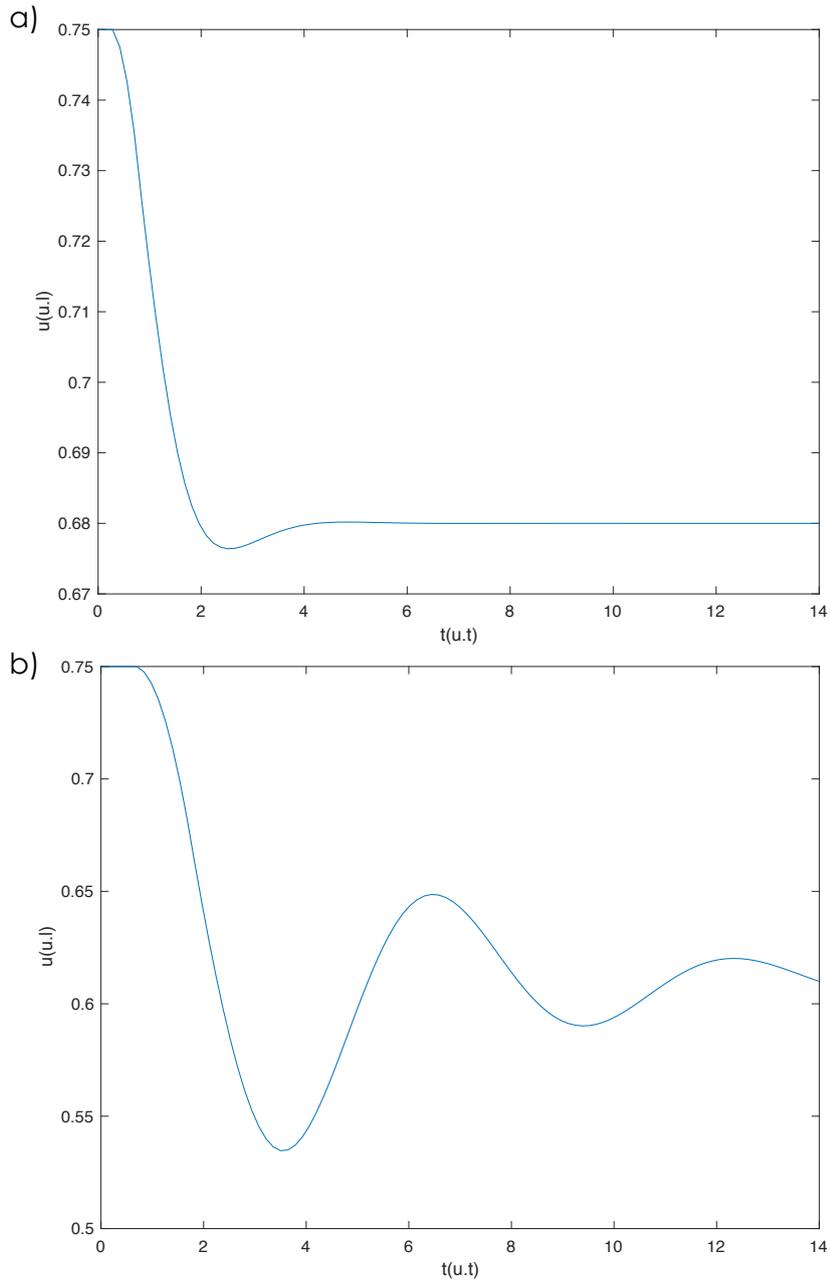


Figura 16: Evolución de la longitud u en el tiempo

a) $\tau_1 = 0,1$ y $\tau_2 = 0,7$ b) $\tau_1 = 0,5$ y $\tau_2 = 1,7$

A diferencia del resultado obtenido para $\tau_1 = \tau_2$, en este caso podemos apreciar como u no es constante y varía de la misma manera que $L(t)$ para τ diferentes.

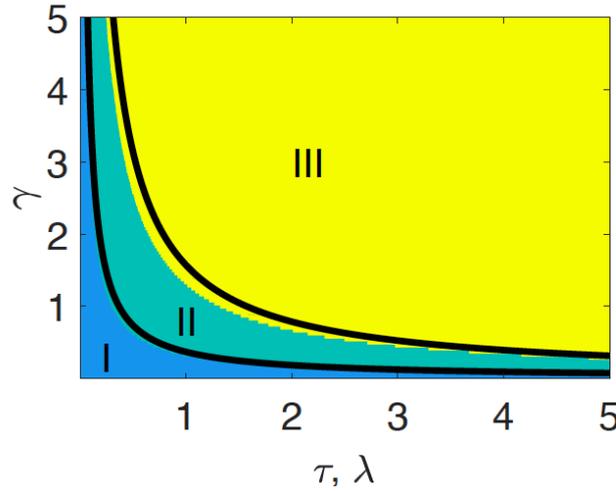


Figura 17: Diagrama de estabilidad de sistema de dos elementos en el plano τ_1, τ_2 . Región I es no oscilatoria ($\tau < \tau_{oscil.}$), la región II es oscilatoria ($\tau_{oscil.} < \tau < \tau_{estab.}$), mientras que la región III es oscilatoria inestable ($\tau_{estab.} < \tau$). (Muñoz, J., Dingle, M. y Wenzel, M., 2018).

3.2.2. Resultado analítico

Para realizar los cálculos analíticamente, vamos a considerar $\tau_1 = \tau_2$. Igual que hemos hecho con un elemento, vamos a tener en cuenta tres periodos de tiempo:

- $t < 0 \leq \tau$
- $\tau < t \leq 2\tau$
- $2t < t \leq 3\tau$

A partir de estos periodos y las ecuaciones [38] y [39], obtenemos las siguientes expresiones de L gracias a los cálculos realizados en el anexo 1:

Para $t < 0 \leq \tau$:

$$L_{1_1}(t) = \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t + C_1 \quad [42]$$

$$L_{2_2}(t) = \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t + C_1 \quad [43]$$

$$C_1 = L_0 \quad [44]$$

para $\tau < t \leq 2\tau$:

$$L_{1_2}(t) = -\frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau \cdot t + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot t + C_2 \quad [45]$$

$$L_{2_2}(t) = -\frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau \cdot t + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot t + C_2 \quad [46]$$

$$C_2 = -\frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{\tau^2}{2} + L_0 \quad [47]$$

para $2t < t \leq 3\tau$:

$$L_{1_3}(t) = \frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \frac{(t-\tau)^3}{6} - \frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \frac{t^2 \cdot \tau}{2} + \frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \frac{3 \cdot t \cdot \tau^2}{2} - \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot t \cdot \tau + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot t + C_3 \quad [48]$$

$$L_{23}(t) = \frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \frac{(t-\tau)^3}{6} - \frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \frac{t^2 \cdot \tau}{2} + \frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \frac{3 \cdot t \cdot \tau^2}{2} - \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot t \cdot \tau + \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t + C_3 \quad [49]$$

$$C_3 = -\frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau^3 - \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \frac{\tau^2}{2} + L_0 \quad [50]$$

Considerando las anteriores ecuaciones y la función del anexo 2 "DelayAnalyticalFunctionTwoElements" obtenemos las siguientes figuras:

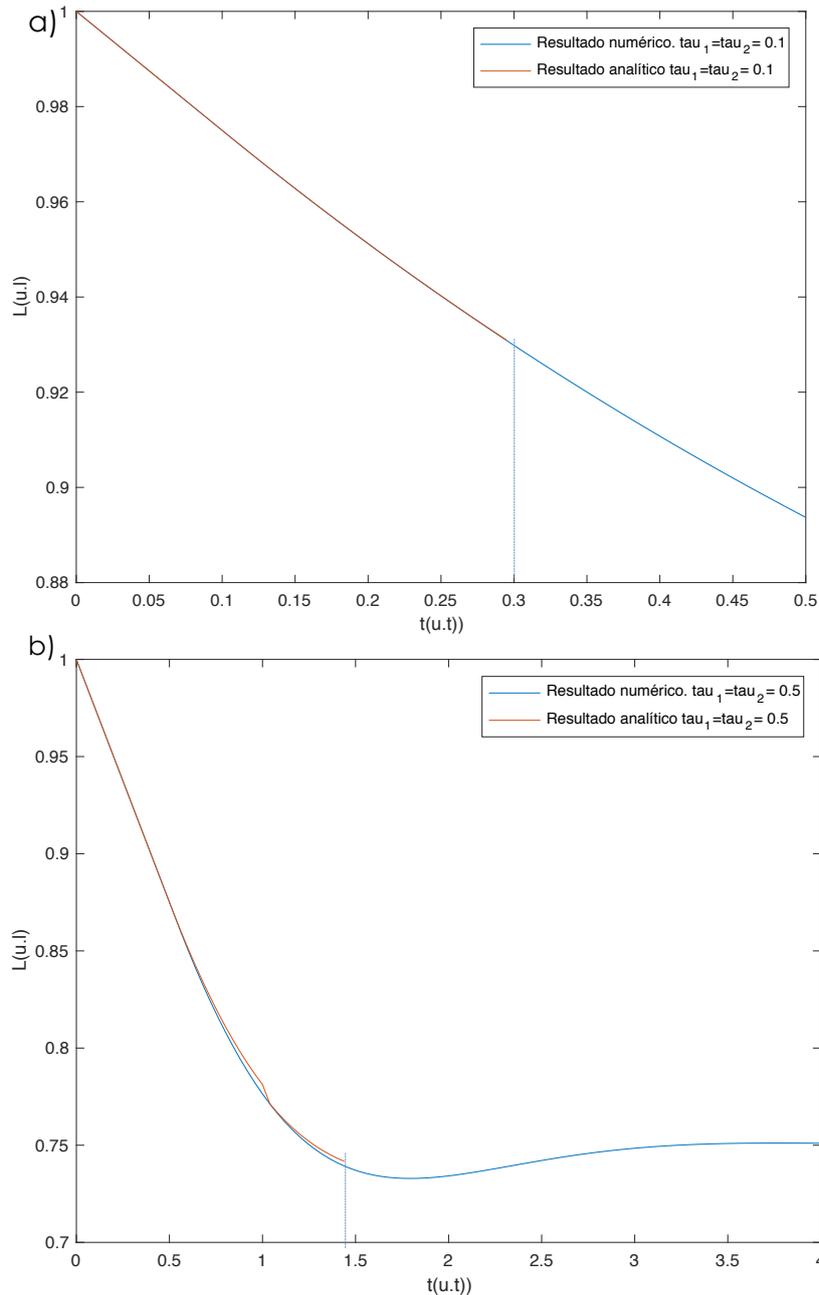


Figura 18: $L(t)$ con demora en sistema de dos elementos: solución analítica

3.3. Sistema de tres elementos

Igual que en el sistema con dos elementos, debemos de imaginárnoslo fijado por ambos lados. Es este caso, en lugar de un nodo tenemos dos entre cada elemento, los cuales se pueden mover horizontalmente.

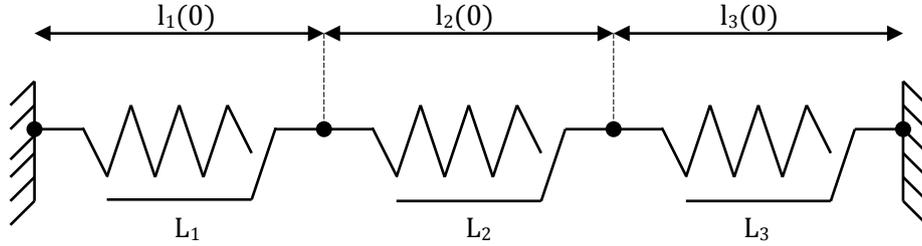


Figura 19: Sistema de dos elementos

Este sistema se puede definir con cuatro ecuaciones. El cambio que sufre la longitud en función del tiempo en los tres elementos

$$\dot{L}_1(t) = \gamma_1(l_1(t - \tau_1) - L_1(t - \tau_1)) \quad [51]$$

$$\dot{L}_2(t) = \gamma_2(l_2(t - \tau_2) - L_2(t - \tau_2)) \quad [52]$$

$$\dot{L}_3(t) = \gamma_3(l_3(t - \tau_3) - L_3(t - \tau_3)) \quad [53]$$

y el equilibrio mecánico entre los elementos

$$\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma_3 \quad [54]$$

Considerando la expresión anterior y $k_1=k_2$,

$$l_1 - L_1 = l_2 - L_2 = l_3 - L_3 \quad [55]$$

Debido al equilibrio mecánico, en $L(0)=L_0$ los tres elementos tienen la misma longitud.

$$L_1 = l_1(0) = 1/2 \quad [56]$$

$$L_2 = l_2(0) = 1/2 \quad [57]$$

$$L_3 = l_3(0) = 1/2 \quad [58]$$

Sabiendo que $l_1 + l_2 + l_3 = l_0 = cnt$, considerando el equilibrio mecánico y $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3$, la expresión [51], [52] y [53] quedan de la siguiente forma:

$$\dot{L}_1(t) = \frac{\gamma}{3}(l_0 - L_1(t - \tau_1) - L_2(t - \tau_1) - L_3(t - \tau_1)) \quad [59]$$

$$\dot{L}_2(t) = \frac{\gamma}{3}(l_0 - L_1(t - \tau_2) - L_2(t - \tau_2) - L_3(t - \tau_2)) \quad [60]$$

$$\dot{L}_3(t) = \frac{\gamma}{3}(l_0 - L_1(t - \tau_3) - L_2(t - \tau_3) - L_3(t - \tau_3)) \quad [61]$$

3.3.1. Resultado numérico

De igual manera que con dos elementos, hallaremos el resultado numérico para $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3$ y $\tau_1 \neq \tau_2 \neq \tau_3$.

Resultado numérico para $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3$

De la misma forma que en todos los puntos en los que hemos hallado el resultado numérico, utilizaremos Euler.

En este sistema en concreto trabajaremos con la siguiente \dot{L} :

$$\dot{L} = \frac{\gamma}{3} \cdot l_0 - \frac{\gamma}{3} \left\{ \begin{array}{l} L_1(t - \tau) + L_2(t - \tau) + L_3(t - \tau) \\ L_1(t - \tau) + L_2(t - \tau) + L_3(t - \tau) \\ L_1(t - \tau) + L_2(t - \tau) + L_3(t - \tau) \end{array} \right\} \quad [62]$$

A partir la función "EulerDelayThreeElements" añadida en el anexo 2, obtenemos la respuesta de $L(t)$ para diferentes valores de τ .

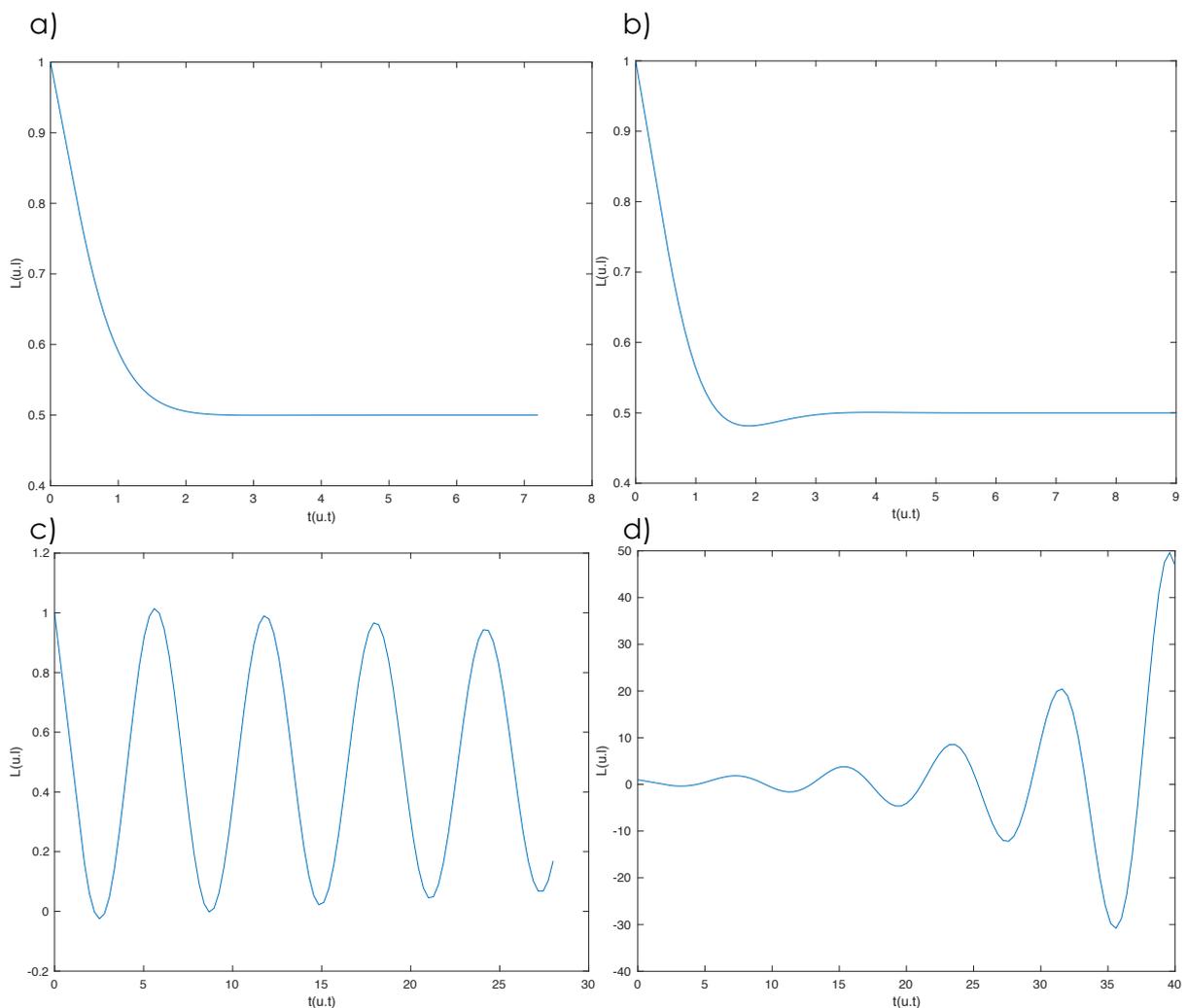


Figura 20 : $L(t)$ con demora en sistema de dos elementos: solución numérica

a) $\tau = 1/e \approx 0,36$, b) $\tau = 0,4$, c) $\tau = 1,4$, d) $\tau = 2$

Si observamos las cuatro figuras anteriores y las comparamos con las obtenidas en los sistemas de uno y dos elementos, podemos ver que son iguales tal y como se esperaba.

Resultado numérico para $\tau_1 \neq \tau_2 \neq \tau_3$

De igual forma que con $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3$ utilizamos Euler y la ecuación [62], con la diferencia de que τ_1, τ_2 y τ_3 son diferentes.

$$\dot{L} = \frac{\gamma}{3} \cdot l_0 - \frac{\gamma}{3} \left\{ \begin{array}{l} L_1(t - \tau_1) + L_2(t - \tau_1) + L_3(t - \tau_1) \\ L_1(t - \tau_2) + L_2(t - \tau_2) + L_3(t - \tau_2) \\ L_1(t - \tau_3) + L_2(t - \tau_3) + L_3(t - \tau_3) \end{array} \right\} \quad [63]$$

A partir de la función “EulerDelayThreeElementsDifTau” obtenemos la respuesta $L(t)$ para diferentes valores de τ_1, τ_2 y τ_3 .

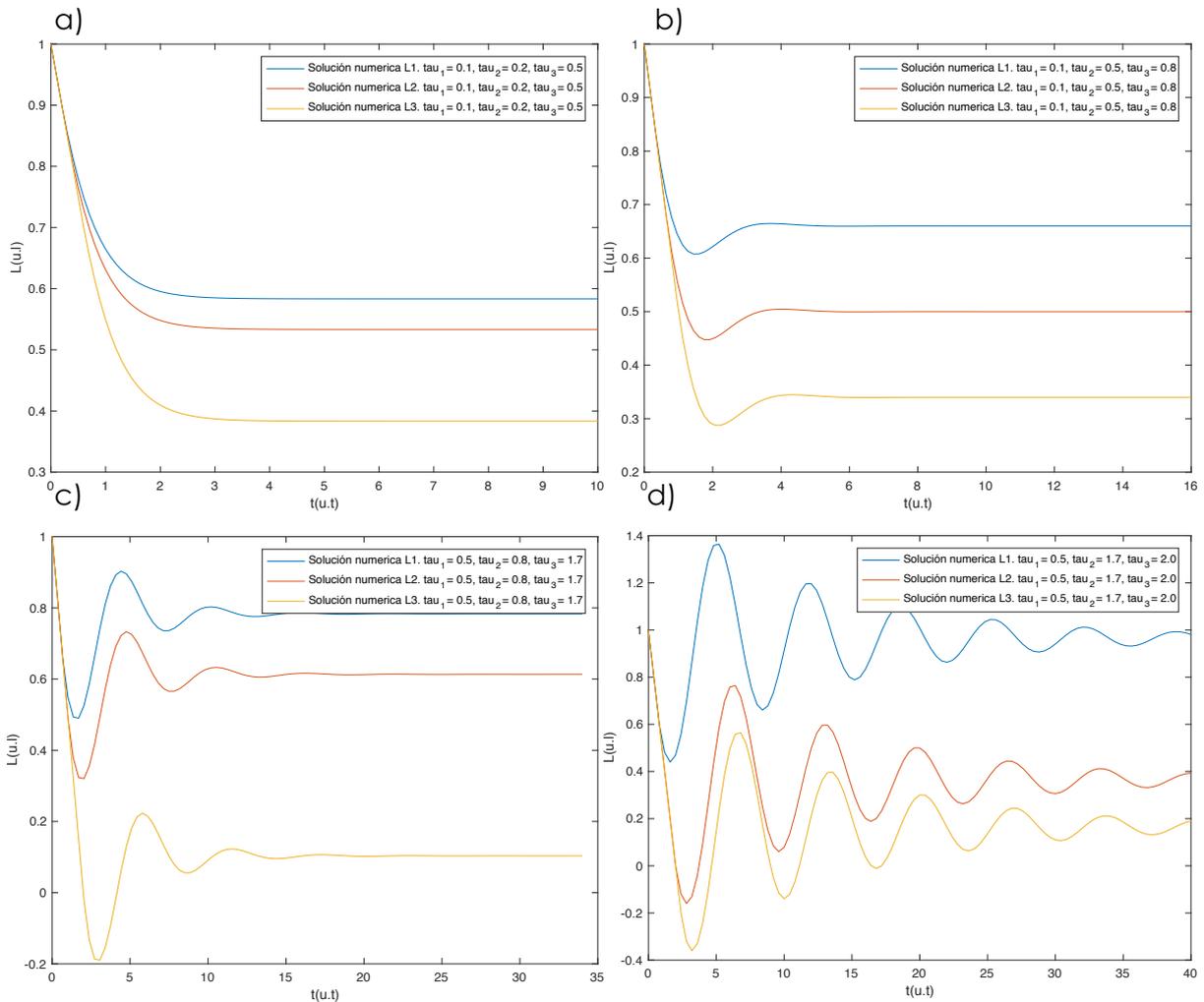


Figura 21: $L(t)$ con demora en sistema de dos elementos con τ_1, τ_2 y τ_3 diferentes.

Con la finalidad de apreciar que sucede en un sistema de más de un elemento con diferentes retrasos, hemos representado la evolución de la longitud en:

a) $\tau_1 = 0.1 \rightarrow$ Por debajo de $\tau_{oscil.}$

$\tau_2 = 0.2 \rightarrow$ Por debajo de $\tau_{oscil.}$

$\tau_3 = 0.5 \rightarrow$ Entre $\tau_{oscil.}$ y $\tau_{estab.}$

b) $\tau_1 = 0.1 \rightarrow$ Por debajo de $\tau_{oscil.}$

$\tau_2 = 0.5 \rightarrow$ Entre $\tau_{oscil.}$ y $\tau_{estab.}$

$\tau_3 = 0.8 \rightarrow$ Entre $\tau_{oscil.}$ y $\tau_{estab.}$

c) $\tau_1 = 0.5 \rightarrow$ Entre $\tau_{oscil.}$ y $\tau_{estab.}$

$\tau_2 = 0.8 \rightarrow$ Entre $\tau_{oscil.}$ y $\tau_{estab.}$

$\tau_3 = 1.7 \rightarrow$ Por encima de $\tau_{estab.}$

d) $\tau_1 = 0.5 \rightarrow$ Entre $\tau_{oscil.}$ y $\tau_{estab.}$

$\tau_2 = 1.7 \rightarrow$ Por encima de $\tau_{estab.}$

$\tau_3 = 2 \rightarrow$ Por encima de $\tau_{estab.}$

Como se puede apreciar, no es suficiente con tener un elemento con un retraso superior $\tau_{oscil.}$ para que aparezcan oscilaciones. Lo mismo pasa con $\tau_{estab.}$, se necesita más de una célula con retraso en al respuesta superior al límite de estabilidad.

Conclusiones

Tal y como se ha comentado en la introducción, se ha observado que durante la embriogénesis los tejidos muestran pliegues repentinos, los cuales se desconoce su origen. Se ha demostrado que en dichos pliegues se encuentra una información genética que en el resto del tejido no está presente. La expresión de estos genes junto con las oscilaciones habituales en cualquier tejido biológico, se cree que puede ser la causa de estas inestabilidades.

Con el modelo planteado, podemos ver como hasta con el caso más simple se induce un comportamiento oscilatorio, en ausencia de fuerzas aplicadas, términos de reacción o fuentes externas.

El modelo está representado por una ecuación diferencial que determina la evolución de la longitud en reposo [3], la cual se utiliza para analizar el comportamiento oscilatorio. Se integra el retraso entre estímulo y reacción en la ecuación [3] para explicar las oscilaciones, pero no analizamos las causas del retraso, la cual es desconocida por el momento.

Se ha podido observar como los sistemas de n elementos con la misma demora (τ) se comporta exactamente igual que el de un elemento. Gracias a estos modelos hemos podido hallar la $\tau_{oscil.}$ y $\tau_{estab.}$. En cambio cuando tenemos varias células con diferentes retrasos, se puede inducir una gran variedad de comportamientos. En este caso no es suficiente con tener uno de los elementos con un retraso superior a los límites para que oscile o sea inestable. No es ni el mínimo ni el máximo de τ lo que determina la estabilidad, cosa que es más realista.

Con las soluciones analíticas, básicamente hemos demostrado que los resultados obtenidos de forma numérica son correctos.

Añadir que algunos de los resultados encontrados durante el proyecto, ya se han estudiado (Muñoz J., Dingle M. y Wenzel M., 2018) ,y en este se ha añadido el cálculo analítico de $L(t)$ en un sistema de dos elementos con la misma demora y el sistema de tres elementos. Esta ampliación nos ha ayudado a comprobar que los cálculos son correctos y que la $\tau_{oscil.}$ y $\tau_{estab.}$ se puede aplicar a sistemas con un número mayor de elementos.

Se podría concluir que la inestabilidad de las oscilaciones puede ser la causa de las inestabilidades estudiadas en la embriogénesis. Aún así, esto es solamente un supuesto y se necesitaría realizar un estudio más amplio, pero los

valores límites de $\tau_{oscil.}$ y $\tau_{estab.}$ nos indican donde debemos de empezar a buscar.

Posibles tareas futuras

Hemos podido ver durante todo el proyecto que el estudio de los cambios que sufren las células durante la embriogénesis es muy complejo y amplio, por lo que se proponen algunas posibles tareas para ampliar el trabajo:

- Realizar un programa con Maple para ampliar el cálculo de la solución analítica para un valor de tiempo más grande.
- Ampliación del modelo a tejidos tridimensionales.
- Aplicación del modelo multicelular, ya estudiado por Muñoz J., Dingle M. y Wenzel M.

Presupuesto

Es este apartado se expondrá un presupuesto aproximado del coste que supondría realizar este estudio.

Ítem	Precio por unidad	Unidades	Total
Ordenador	1505,59 €	1	1505,59 €
Licencia anual de Matlab	800 €	1	800 €
Ingeniero	15,73 €/hora	205 horas	3224,65 €
TOTAL			5530,24 €

Bibliografía

[Ref.1] Solon, J., Kaya-Copur, A. and Brunner, D. (2009). *Pulsed forces timed by a ratchet-like mechanism drive directed tissue movement during dorsal closure*. Cell, 137, p.1331-1342.

[Ref.2] Martin, A.C., Kaschube, M. and Wieschaus, E.F. (2009). *Pulsed contractions of an actin myosin network drive apical constriction*. Nature, 457, p. 495-499.

[Ref.3] Dierkes, K., Sumi, A., Solon, J. and Salbreux, G. (2014). *Spontaneous Oscillations of Elastic Contractile Materials with Turnover*. Physical Review Letters, 113, 148102.

[Ref.4] Harden, N. (2002). *Signaling pathways directing the movement and fusion of epithelial sheets: Lessons from dorsal closure in Drosophila*. Differentiation. 70 , pp. 181–203.

[Ref.5] Muñoz, J., & Albo, S. (2013). *Physiology-based model of cell viscoelasticity*. Physical Review E 88, 012708 .

[Ref.6] Rauzi M., Krzic U., Saunders T.E., Krajnc M., Zihel P., Hufnagel L., and Leptin M. (2015). *Embryo-scale tissue mechanics during Drosophila gastrulation movements*. Nature Communication, 6, nº 8677.

[Ref.7] Ares S., Morelli L.G., Jörg D.J., Oates A.C., and Jülicher F. (2012). *Collective modes of coupled phase oscillators with delayed coupling*. Physical Review Letters, 108, 204101.

[Ref.8] Muñoz, J. , Dingle, M. y Wenzel, M. (2018). *Mechanical oscillations in biological tissues as a result of delayed rest-length changes*. Enviado para su publicación.

[Ref.9] Wenzel, M. (2017). *Modelling of mass-less oscillations in biological tissues*. Trabajo final de grado. Universitat Politècnica de Catalunya.

[Ref.10] Parés, N., Pozo, F. y Vidal, Y. *Equacions diferencials ordinàries (1)*. <[http:// www.euetib1.upc.edu/gimel](http://www.euetib1.upc.edu/gimel)>. Universitat Politècnica de Catalunya.

[Ref.11] Universidad Politécnica de Valencia. *Modelo de Maxwell de Comportamiento Viscoelástico*. <<https://riunet.upv.es/handle/10251/1212>>. [Consulta: Abril, 2018].

[Ref.12] Malvern Panalytical. *Reología*. <<https://www.malvernpanalytical.com/es/products/measurement-type/rheology-viscoelasticity>>. [Consulta: Mayo, 2018].

[Ref.13] MathWorks. *MathWorks Answers*. <<https://es.mathworks.com/matlabcentral/answers>>.

Anexo 1: Cálculos realizados

Sistema de un elemento

Solución analítica:

Teniendo en cuenta la ecuación [3] y el método por partes explicado en la introducción, el primer paso es escribir la EDO de forma canónica:

$$\frac{\partial L}{\partial t} + p(t) \cdot L(t) = q(t) \quad [1a]$$

donde $p(t)$ y $q(t)$ en nuestro caso son constantes:

$$p(t) = \gamma \quad [2a]$$

$$q(t) = \gamma \cdot l \quad [3a]$$

Seguidamente multiplicamos la EDO por un factor integrante $\mu(t)$ de tal manera que [1a] queda de la siguiente manera:

$$\frac{\partial L}{\partial t} \cdot \mu(t) + p(t) \cdot L(t) \cdot \mu(t) = q(t) \cdot \mu(t) \quad [4a]$$

Si aislamos $L(t)$:

$$L(t) = \frac{1}{\mu(t)} [\int \mu(t) \cdot q(t) \cdot dt + C] \quad [5a]$$

Y teniendo en cuenta que $\mu(t) = e^{\int p(t) dt}$:

$$L(t) = e^{-\int p(t) dt} [\int e^{\int p(t) dt} \cdot q(t) \cdot dt + C] \quad [6a]$$

$$L(t) = e^{-\int \gamma dt} [\int e^{\int \gamma dt} \cdot (\gamma \cdot l) dt + C] \quad [7a]$$

Solucionamos la ecuación [7a] de tal forma que hayamos $L(t)$:

$$L(t) = l + C \cdot e^{-\gamma t} \quad [8a]$$

A fin de encontrar la constante C , calculamos $L(t)$ en el momento $t=0$:

$$L(0) = L_0 = l + C \quad [9a]$$

$$C = L_0 - l \quad [10a]$$

Finalmente encontramos $L(t)$:

$$L(t) = l + (L_0 - l) \cdot e^{-\gamma t} \quad [11a]$$

Sistema de un elemento con retraso temporal añadido

Solución analítica:

A partir de la ecuación [4] y sabiendo que $l(t - \tau)$ es una constante $= L_0 + u$ calcularemos $L(t)$ en tres instantes de tiempos diferentes.

1) Para $t \leq 0 \leq \tau$:

En este caso $L_0 = L(t - \tau)$, por lo que nos queda la siguiente ecuación:

$$\dot{L}_1 = \gamma(l - L_0) = cnt \quad [12a]$$

A continuación calculamos la integral de la anterior fórmula de tal manera que obtenemos L_1 :

$$L_1(t) = \gamma(l - L_0) \cdot t + C_1 \quad [13a]$$

Seguidamente buscamos $L(0)$ con el propósito de encontrar C_1 :

$$L(0) = L_0 = \gamma(l - L_0) \cdot 0 + C_1 \quad [14a]$$

$$C_1 = L_0 \quad [15a]$$

Substituimos C_1 en [13a]:

$$L_1(t) = \gamma(l - L_0) \cdot t + L_0 \quad [16a]$$

2) Para $\tau < t \leq 2\tau$

En primer lugar consideramos que en este punto $L_1(t - \tau) = L(t - \tau)$ y así \dot{L}_2 queda de este modo:

$$\dot{L}_2 = \gamma \cdot (l - L_0) - \gamma^2(l - L_0) \cdot (t - \tau) \quad [17a]$$

En segundo lugar resolvemos la integral de [17a]:

$$L_2(t) = -\gamma^2(l - L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \gamma^2(l - L_0) \cdot \tau \cdot t + \gamma(l - L_0) \cdot t + C_2 \quad [18a]$$

Para hallar C_2 calculamos $L_2(\tau)$ sabiendo que $L_2(\tau) = L_1(\tau) = L_1(t) = \gamma(l - L_0) \cdot t + L_0$:

$$L_2(\tau) = -\gamma^2(l - L_0) \cdot \frac{\tau^2}{2} + \gamma^2(l - L_0) \cdot \tau^2 + \gamma(l - L_0) \cdot \tau + C_2 = \gamma(l - L_0) \cdot \tau + L_0 \quad [19a]$$

$$C_2 = -\gamma^2(l - L_0) \cdot \frac{\tau^2}{2} + L_0 \quad [20a]$$

De esta forma nos queda:

$$L_2(t) = -\gamma^2(l - L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \gamma^2(l - L_0) \cdot \tau \cdot t - \gamma^2(l - L_0) \cdot \frac{\tau^2}{2} + \gamma(l - L_0) \cdot t + L_0 \quad [21a]$$

3) Para $2t < t \leq 3\tau$

En este instante de tiempo $L_2(t - \tau) = L(t - \tau)$, por lo que \dot{L}_3 queda de tal forma:

$$\dot{L}_3 = \gamma(l - (-\gamma^2(l - L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \gamma^2(l - L_0) \cdot \tau \cdot t - \gamma^2(l - L_0) \cdot \frac{\tau^2}{2} + \gamma(l - L_0) \cdot t + L_0)) \quad [22a]$$

Como en los dos anteriores casos, calculamos la integral de \dot{L}_3 :

$$L_3(t) = \gamma^3(l - L_0) \frac{(t-\tau)^3}{6} - \gamma^3(l - L_0) \frac{t^2 \cdot \tau}{2} + \gamma^3(l - L_0) \frac{3 \cdot t \cdot \tau^2}{2} - \gamma^2(l - L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \gamma^2(l - L_0) \cdot t \cdot \tau + \gamma(l - L_0) \cdot t + C_3 \quad [23a]$$

Considerando que $L_3(\tau) = L_1(\tau) = L_2(\tau) = L_3(t)$:

$$C_3 = -\gamma^3(l - L_0) \cdot \tau^3 - \gamma^2(l - L_0) \frac{\tau^2}{2} + L_0 \quad [24a]$$

Sistema de dos elemento con retraso temporal añadido

Solución analítica:

Considerando las ecuaciones [38] y [39] encontraremos $L(t)$ en tres instantes de tiempos diferentes.

1) Para $t < 0 \leq \tau$:

En primer lugar tenemos en cuenta que $L_0 = L_1(t - \tau)$ y $L_0 = L_2(t - \tau)$, por lo que nos queda las siguientes ecuaciones:

$$\dot{L}_1 = \frac{\gamma}{2}(l - L_0 - L_0) = cnt \quad [25a]$$

$$\dot{L}_2 = \frac{\gamma}{2}(l - L_0 - L_0) = cnt \quad [26a]$$

Calculamos la integral de las dos ecuaciones anteriores:

$$L_{1_1}(t) = \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t + C_1 \quad [27a]$$

$$L_{2_1}(t) = \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t + C_1 \quad [28a]$$

Con el objetivo de encontrar C_1 , calculamos $L(0)$:

$$L(0) = L_0 = \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot 0 + C_1 \quad [29a]$$

$$C_1 = L_0 \quad [30a]$$

Substituimos C_1 en [27a] y [28a]:

$$L_{1_1}(t) = \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t + L_0 \quad [31a]$$

$$L_{2_1}(t) = \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t + L_0 \quad [32a]$$

2) Para $\tau < t \leq 2\tau$

En este punto consideramos que $L_{11}(t - \tau) = L_1(t - \tau)$ y $L_{21}(t - \tau) = L_2(t - \tau)$ por que las ecuaciones a integrar son las siguientes:

$$\dot{L}_{12} = \frac{\gamma}{2}(1 - 2L_0) - \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot (t - \tau) \quad [33a]$$

$$\dot{L}_{22} = \frac{\gamma}{2}(1 - 2L_0) - \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot (t - \tau) \quad [34a]$$

En segundo lugar resolvemos la integral de [33a]y [34a]

$$L_{12}(t) = -\frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau \cdot t + \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t + C_2 \quad [35a]$$

$$L_{22}(t) = -\frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau \cdot t + \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t + C_2 \quad [36a]$$

Con el fin de hallar C_2 calculamos $L_{12}(t)$ sabiendo que $L_{12}(\tau) = L_{11}(\tau)$:

$$L_{12}(\tau) = -\frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{\tau^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau^2 + \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau + C_2 = \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau + L_0 \quad [37a]$$

$$C_2 = -\frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{\tau^2}{2} + L_0 \quad [38a]$$

De esta forma nos queda:

$$L_{12}(t) = -\frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau \cdot t + \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t - \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{\tau^2}{2} + L_0 \quad [39a]$$

$$L_{22}(t) = -\frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau \cdot t + \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t - \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{\tau^2}{2} + L_0 \quad [40a]$$

3) Para $2\tau < t \leq 3\tau$

En este instante de tiempo $L_{12}(t - \tau) = L_1(t - \tau)$ y $L_{22}(t - \tau) = L_2(t - \tau)$, por lo que \dot{L}_3 queda de tal forma:

$$\dot{L}_{13} = \frac{\gamma}{2}(1 - (-\frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau \cdot t + \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t - \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{\tau^2}{2} + L_0)) \quad [41a]$$

$$\dot{L}_{23} = \frac{\gamma}{2}(1 - (-\frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau \cdot t + \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t - \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{\tau^2}{2} + L_0)) \quad [42a]$$

Como en los dos anteriores casos, calculamos la integral:

$$L_{13}(t) = \frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \frac{(t-\tau)^3}{6} - \frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \frac{t^2 \cdot \tau}{2} + \frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \frac{3 \cdot t \cdot \tau^2}{2} - \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot t \cdot \tau + \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t + C_3 \quad [43a]$$

$$L_{23}(t) = \frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \frac{(t-\tau)^3}{6} - \frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \frac{t^2 \cdot \tau}{2} + \frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \frac{3 \cdot t \cdot \tau^2}{2} - \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot \frac{t^2}{2} + \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \cdot t \cdot \tau + \frac{\gamma}{2}(l - 2L_0) \cdot t + C_3 \quad [44a]$$

Considerando que $L_{13}(\tau) = L_{12}(\tau)$:

$$C_3 = -\frac{\gamma^3}{2}(l - 2L_0) \cdot \tau^3 - \frac{\gamma^2}{2}(l - 2L_0) \frac{\tau^2}{2} + L_0 \quad [45a]$$

Anexo 2: Funciones MatLab

Funciones para sistemas de un elemento

Función analítica:

```
function [t,L]=Analitical_Function(gamma,u,t0,tf,L0,n)
t=zeros(1,1+n); %matriz de ceros con una fila y 1+n columnas
L=zeros(1,1+n);

t(1)=t0; %Primer valor de t
L(1)=L0; %Primer valor de L

l=L0+u;

h=(tf-t0)/n; %tamanyo de los pasos
t=t0:h:tf;
for i=1:length(t) %to=valor inicial, h=steps-size, tf=valor
final
    L(i)=l+(L0-l)*exp(-gamma*t(i));
end
end
```

Función numérica:

```
function [t,L]=Euler(f,t0,tf,L0,n)

t=zeros(1,1+n);%matriz de ceros con una fila y 1+n columnas
L=zeros(1,1+n);

t(1)=t0; %Primer valor de t
L(1)=L0; %Primer valor de L

h=(tf-t0)/n;%Step-size

for i=1:n
    L(i+1)=L(i)+h*f(t(i),L(i));
    t(i+1)=t0+h*i;
end
end
```

Funciones para sistemas de un elemento con retraso temporal añadido

Función analítica:

```
function [t,L]=Delay_Analitical_Function(gamma,t0,tf,L0,n,tau)
t=zeros(1,1+n); %matriz de ceros con una fila y 1+n columnas
L=zeros(1,1+n);

t(1)=t0;%Primer valor de t
L(1)=L0; %Primer valor de L

u=0.5; %Desplazamiento aplicado
l=L0+u;

dt=(tf-t0)/n;
t=t0:dt:tf;
for i=1:length(t) %to=primer valor, dt=steps-size, tf=valor final
    if 0<=t(i) && t(i)<=tau
        C1=L0; %Ld(0)=Ld0=gamma*(1-Ld0)*t+C
        L(i)=gamma*(1-L0)*t(i)+C1;
    elseif tau<t(i) && t(i)<=2*tau
        C2=-((gamma^2*(1-L0)*((tau^2)/2))+L0;
        L(i)=((gamma^2)*(1-L0)*(t(i)*tau))-((gamma^2)*(1-
L0)*((t(i)^2)/2))+gamma*(1-L0)*t(i)+C2;
    elseif (2*tau)<t(i) && t(i)<=(3*tau)
        C3=-((gamma^3)*(1-L0)*(tau^3))-((gamma^2)*(1-
L0)*((tau^2)/2))+L0;
        L(i)=((gamma^3)*(1-L0)*(((t(i)-tau)^3)/6))-((gamma^3)*(1-
L0)*((tau*(t(i)^2))/2))+((gamma^3)*(1-
L0)*((3*t(i)*(tau^2)/2)))+(gamma^2)*(1-L0)*tau*t(i))-((gamma^2)*(1-
L0)*((t(i)^2)/2))+gamma*(1-L0)*t(i)+C3;
    end
end

end

end
```

Función numérica:

```
function [t,L]=EulerDelay(f,t0,tf,L0,n,tau)
L=zeros(1,1+n);

t(1)=t0;%Primer valor de t
L(1)=L0;%Primer valor de L

h=(tf-t0)/n;%Step-size
t=t0:h:tf;%Matriz de ceros con una linea y 1+n columnas.
di=round(tau/h);

for i=1:n
    if i-di<=1
        Lit=L0; %L(t-tau) cuando t-tau<=0
        tit=t0;
    else
        Lit=L(i-di); %L(t-tau) cuando t-tau>0
        tit=t(i-di);
    end
    L(i+1)=L(i)+h*f(tit,Lit);
end
end
```

Funciones para sistemas de dos elemento con retraso temporal añadido

Función analítica:

```

function
[t,L]=DelayAnalyticalFunctionTwoElements(gamma,t0,tf,L0,n,tau)
t=zeros(1,1+n);%matriz de ceros con una fila y 1+n columnas
L=zeros(2,1+n);%matriz de ceros con dos filas y 1+n columnas

t(1)=t0;%Primer valor de t
L(:,1)=L0;

u=0.5;%Desplazamiento aplicado
l=L0+u;

dt=(tf-t0)/n;
t=t0:dt:tf;
for i=1:length(t) %to=first value, dt=steps-size, tf=final value

    if 0<=t(i) && t(i)<=tau
        C1=L0; %Ld(0)=Ld0=gamma(l-Ld0)t+C
        L(1,i)=(gamma/2)*(1-(2*L0))*t(i)+C1; %L1
        L(2,i)=(gamma/2)*(1-(2*L0))*t(i)+C1; %L2
    elseif tau<t(i) && t(i)<=2*tau
        C2=-(((gamma^2)/2)*(1-(2*L0))*((tau^2)/2))+L0;
        L(1,i)=(((gamma^2)/2)*(1-2*L0)*(t(i)*tau))-
        (((gamma^2)/2)*(1-(2*L0))*((t(i)^2)/2))+((gamma/2)*(1-
        (2*L0))*t(i))+C2;
        L(2,i)=(((gamma^2)/2)*(1-2*L0)*(t(i)*tau))-
        (((gamma^2)/2)*(1-(2*L0))*((t(i)^2)/2))+((gamma/2)*(1-
        (2*L0))*t(i))+C2;
    elseif (2*tau)<t(i) && t(i)<=(3*tau)
        C3=-(((gamma^3)/2)*(1-2*L0)*(tau^3))-(((gamma^2)/2)*(1-
        2*L0)*((tau^2)/2))+L0;
        L(1,i)=(((gamma^3)/2)*(1-2*L0)*((t(i)-tau)^3)/6))-
        (((gamma^3)/2)*(1-2*L0)*((tau*(t(i)^2))/2))+(((gamma^3)/2)*(1-
        2*L0)*((3*t(i)*(tau^2)/2)))+(((gamma^2)/2)*(1-2*L0)*tau*t(i))-
        (((gamma^2)/2)*(1-2*L0)*((t(i)^2)/2))+((gamma/2)*(1-
        2*L0)*t(i))+C3;
        L(2,i)=(((gamma^3)/2)*(1-2*L0)*((t(i)-tau)^3)/6))-
        (((gamma^3)/2)*(1-2*L0)*((tau*(t(i)^2))/2))+(((gamma^3)/2)*(1-
        2*L0)*((3*t(i)*(tau^2)/2)))+(((gamma^2)/2)*(1-2*L0)*tau*t(i))-
        (((gamma^2)/2)*(1-2*L0)*((t(i)^2)/2))+((gamma/2)*(1-
        2*L0)*t(i))+C3;
    end

end
end

```

Función numérica:

Para $\tau_1 = \tau_2$:

```
Function [t,L]=EulerDelayTwoElements(f,t0,tf,L0,n,tau)
```

```
L=zeros(2,1+n); %Matriz de ceros con dos lineas y 1+n columnas.
```

```
t(1)=t0;%Primer valor de t
```

```
L(:,1)=L0;%Primer valor de L
```

```
h=(tf-t0)/n;%Step-size
```

```
t=t0:h:tf;
```

```
di=round(tau/h);
```

```
for i=1:n
```

```
    if i-di<=1
```

```
        Lit=L0; %L(t-tau) cuando t-tau<=0
```

```
        tit=t0;
```

```
    else
```

```
        Lit=L(:,i-di); %L(t-tau) cuando t-tau>0
```

```
        tit=t(i-di);
```

```
    end
```

```
    L(:,i+1)=L(:,i)+h*f(tit,Lit);
```

```
end
```

```
end
```

Para $\tau_1 \neq \tau_2$:

```
function
[t,L]=EulerDelayTwoElementsDifTau(f,t0,tf,L0,n,tau1,tau2)
L=zeros(2,1+n);

t(1)=t0;%Primer valor de t
L(:,1)=L0;%Primer valor de L

h=(tf-t0)/n;%Step-size
t=t0:h:tf;
di1=round(tau1/h);
di2=round(tau2/h);

for i=1:n
    if i-di1<=1
        Lit1=L0; %L(t-tau) cuando t-tau<=0
        tit=t0;
    elseif i-di1>1
        Lit1=L(:,i-di1); %L(t-tau) cuando t-tau>0, en la
primera fila de la matriz
        tit=t(i-di1);
    end
    if i-di2<=1
        Lit2=L0; %L(t-tau) cuando t-tau<=0
    elseif i-di2>1
        Lit2=L(:,i-di2); %L(t-tau) cuando t-tau>0, en al
segunda fila de la matriz
    end
    L(:,i+1)=L(:,i)+h*f(tit,Lit1,Lit2);
end
end
```

Funciones para sistema de tres elementos

Función numérica para $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3$:

```
function [t,L]=EulerDelayThreeElements(f,t0,tf,L0,n,tau)

h=(tf-t0)/n;%Step-size
t=t0:h:tf;%Matriz de ceros con una linea y 1+n columnas.
L=zeros(3,1+n);

t(1)=t0;%Primer valor de t
L(:,1)=L0;%Primer valor de L

di=round(tau/h);

for i=1:n
    if i-di<=1
        Lit=L0; %L(t-tau) cuando t-tau<=0
        tit=t0;
    else
        Lit=L(:,i-di); %L(t-tau) cuando t-tau>0
        tit=t(i-di);
    end
    L(:,i+1)=L(:,i)+h*f(tit,Lit);
end

end
```

Función numérica para $\tau_1 \neq \tau_2 \neq \tau_3$:

```
function
[t,L]=EulerDelayThreeElementsDifTau(f,t0,tf,L0,n,tau1,tau2,tau3)

h=(tf-t0)/n;%Step-size
t=t0:h:tf;%Matriz de ceros con una linea y 1+n columnas.
L=zeros(3,1+n);

t(1)=t0;%Primer valor de t
L(:,1)=L0;%Primer valor de L

di1=round(tau1/h);
di2=round(tau2/h);
di3=round(tau3/h);

for i=1:n
    if i-di1<=1
        Lit1=L0; %L(t-tau) cuando t-tau<=0
        tit=t0;
    elseif i-di1>1
        Lit1=L(:,i-di1); %L(t-tau) cuando t-tau>0, en la primera
        fila de la matriz
        tit=t(i-di1);
    end
    if i-di2<=1
        Lit2=L0; %L(t-tau) cuando t-tau<=0
    elseif i-di2>1
        Lit2=L(:,i-di2); %L(t-tau) cuando t-tau>0, en al segunda
        fila de la matriz
    end
    if i-di3<=1
        Lit3=L0;
    elseif i-di3>1
        Lit3=L(:,i-di3); %L(t-tau) cuando t-tau>0, en al tercera
        fila de la matriz
    end
    L(:,i+1)=L(:,i)+h*f(tit,Lit1,Lit2,Lit3);
end
end
```