Analisis de sistemas biologicos

Torres Avila Alexander [21212848]
Departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica
Tecnológico Nacional de México / Instituto Tecnológico de Tijuana

May 19, 2025

Palabras clave: Sistemas dinámicos no lineales; Células efectoras; Crecimiento logístico; Inmunoterapia; Función de Lyapunov.

Correo: **l21212848@tectijuana.edu.mx**

Carrera: **Ingeniería Biomédica**

Asignatura: **Gemelos Digitales**

Profesor: **Dr. Paul Antonio Valle Trujillo** (paul.valle@tectijuana.edu.mx)

1 Modelo matematico

El modelo matematico se compone por las siguientes tres Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDOs) de primer orden:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= r_1x(1-b_1x) - a_{12}xy - a_{13}xz, && (1) \\ \dot{y} &= r_2y(1-b_2y) - a_{21}xy, && (2) \\ \dot{z} &= (r_3 - a_{31})xz - d_3z + \rho_i, && (3) \end{aligned}$$

Donde $x(t)$ es la población de células anormales, $y(t)$ la población de celulas normales y $z(t)$ la población de células efectoras, además el tiempo t se mide en días.

Comentarios sobre el modelo:

- La primera ecuación modela el crecimiento logístico de la población x, que interactua negativamente con y y z.
- La segunda ecuación tambien modela un crecimiento logístico para y, pero interactua con x presentando un efecto negativo.

- La tercera ecuación describe la dinámica de z, que aumenta gracias a la interaccion con x, y recibe una constante presentada por ρ_i.
- Es un crecimiento logístico ya que en termino rx presenta un crecimiento rápido y continuo.
- El factor $(1 - bx)$ hace que el crecimiento sea lento cuando el valor de x es grande, es decir cuando se acerca a la capacidad máxima.
- El crecimiento de las poblaciones de células anormales y normales se describe mediante la ley de crecimiento logístico.
- Las celulas normales y efectoras afectan a la población de células anormales mediante la ley de acción de masas.
- La población de células efectuoras, solamente afectan a la población de células anormales.
- Las células anormales y disminuyen el crecimiento de las células anormales.
- Las células efectoras tienen una tasa de muerte constante dentro del sistema.
- Las células efectoras se pueden potenciar de forma externa mediante el parámetro de control/tratamiento.
- La dinámica del sistema es de la forma presa-depredador de Lotka-Volterra.
- Debido a que el sistema describe la concentración de poblaciones celulares con respecto al tiempo sus soluciones deben ser no negativas para condiciones inciales positivas, de lo contrario, se perdería el significado biológico del sistema.

2 Analisis de positividad

En esta seccion se aplica el lema de positividad para sistemas dinamicos no lineales, por lo que se realizan las siguientes evaluaciones:

$$\left.|\dot{x}|\right._{x=0} = r_1(0)(1 - b_1(0)) - a_{12}(0)\, y - a_{13}(0)\, z = 0$$

$$\left.|\dot{y}|\right._{y=0} = r_2(0)(1 - b_2(0)) - a_{21} x(0) = 0$$

$$\left.|\dot{z}|\right._{z=0} = (r_3 - a_{31}) x(0) - d_3(0) + \rho_i = \rho_i$$

Por lo tanto, de acuerdo con De Leenher & Aeyels [1], se concluye el siguiente resultado:

Resultado I. Positividad: Las soluciones $[x(t), y(t), z(t)]$ y semi-trayectorias positivas (Γ^+) del sistema (**??**)−(**??**) seran positivamente invariantes y para cada condicion inicial no negativa $[x(0), y(0), z(0) \geq 0]$ se localizaran en el siguiente dominio:

$$R^3_{+,0} = \{x\left(t\right), y\left(t\right), z\left(t\right) \geq 0\}$$

Referencia:

1. [1]P. De Leenheer & D. Aeyels, "Stability properties of equilibria of classes of cooperative systems," IEEE Transactions on Automatic Control, vol. 46, no. 12, pp. 1996–2001, 2001, doi: https://doi.org/10.1109/9.975508.

3 Localizacion de conjuntos compactos invariantes

Perimero se debe proponer una funcion localizadora, para sistemas biologicos con dinamica localizada en el ortante no negativo, se sugiere explorar las siguientes funciones:

$$\begin{aligned} h_1 &= x, \\ h_2 &= y, \\ h_3 &= z, \\ h_4 &= x + y + z, \\ h_5 &= x + z, \\ h_6 &= x + y, \\ h_7 &= y + z. \end{aligned}$$

Nota: Con base en la estructura del sistema, se observa que las variables $x(t)$ y $y\left(t\right)$, tienen los siguientes limites inferiores y superiores:

$$\begin{aligned} 0 &\leq x\left(t\right) \leq 1 \\ 0 &\leq y\left(t\right) \leq 1 \end{aligned}$$

esto corresponde con la ley de crecimiento logistico (crecimiento de tipo sigmoidal), que tiende a cero al menos infinito y a uno hacia el infinito.

Se explora la siguiente funcion localizadora:

$$h_1 = x,$$

y se calcula su derivada de Lie (derivada temporal o derivada implicita con respecto al tiempo)

$$L_f h_1 = \frac{dx}{dt} = \dot{x} = r_1 x(1 - b_1 x) - a_{12} xy - a_{13} xz,$$

con lo cual, se formula el conjunto $S\left(h_1\right) = \{L_f h_1 = 0\}$, es decir,

$$S(h_1) = \{r_1 x(1 - b_1 x) - a_{12} xy - a_{13} xz = 0\},$$

se observa que este conjunto puede reescribirse de la siguiente forma:

$$S(h_1) = \{r_1 - r_1 b_1 x - a_{12} y - a_{13} z = 0\} \cup \{x = 0\},$$

ahora, se reescribe la primera parte del conjunto, despejando la variable de interes:

$$S(h_1) = \left\{x = \frac{1}{b_1} - \frac{a_{12}}{r_1 b_1} y - \frac{a_{13}}{r_1 b_1} z = 0\right\} \cup \{x = 0\},$$

con base en lo anterior se concluye lo siguiente:

$$K(h_1) = \left\{x_{\text{inf}} = 0 \leq x(t) \leq x_{\text{max}} = \frac{1}{b_1}\right\},$$

es decir, el valor minimo que puede tener la solucion $x(t)$ es de cero, mientras que, el valor maximo que puede alcanzar esta solucion cuando $y = z = 0$, es de uno (recordando que el sistema esta normalizado).

Ahora, se explora la siguiente funcion localizadora:

$$h_2 = y$$

y se calcula su derivada de Lie:

$$L_f h_2 = r_2 y(1 - b_2 y) - a_{21} xy,$$

entonces, el conjunto $S(h_2) = \{L_f h_2 = 0\}$, esta dado por lo siguiente:

$$S(h_2) = \left\{y = \frac{1}{b_2} - \frac{a_{21}}{r_2 b_2} x\right\} \cup \{y = 0\},$$

con base en lo anterior, se concluye el siguiente resultado:

$$K(h_2) = \left\{y_{\text{inf}} = 0 \leq y(t) \leq y_{\text{max}} = \frac{1}{b_2}\right\},$$

Ahora, con base en la siguiente funcion localizadora:

$$h_3 = z$$

al calcular su derivada de Lie:

$$L_f h_3 = (r_3 - a_{31}) xz - d_3 z + \rho_i$$

se obtiene el conjunto $S(h_3)$ como se muestra a continuacion:

$$S\left(h_3\right)=\left\{L_f h_3=0\right\}=\left\{\left(r_3-a_{31}\right) xz-d_3 z+\rho_i=0\right\},$$

donde, al observar los valores de los parametros, se construye la siguiente condicion:

$$r_3>a_{31},$$

por lo tanto, se reescribe el conjunto $S\left(h_3\right)$ de la siguiente forma:

$$S\left(h_3\right)=\left\{z=\frac{\rho_i}{d_3}+\frac{r_3-a_{31}}{d_3} xz\right\},$$

por lo tanto, se observa que, la solucion tiene el siguiente limite inferior:

$$K\left(z\right)=\left\{z\left(t\right) \geq \frac{\rho_i}{d_3}\right\}$$

recordando que ρ_i es el parametro de tratamiento/terapia (o parametro de control), que puede tener valores no negativos, es decir, $\rho_i \geq 0$.

Por lo tanto, con base en el resultado anterior, se procede a aplicar el denominado Teorema Iterativo del metodo de LCCI, entonce, se reescribe el conjunto $S\left(h_1\right)$ como se muestra a continuacion:

$$\begin{aligned} S(h_1) &= \left\{r_1-r_1 b_1 x-a_{12} y-a_{13} z=0\right\} \cup\{x=0\}, \\ S(h_1) \cap K\left(z\right) &\subset \left\{x=\frac{1}{b_1}-\frac{a_{12}}{r_1 b_1} y-\frac{a_{13}}{r_1 b_1} z_{\text{inf}}\right\}, \end{aligned}$$

ahora, al descartar el termino negativo de y, se concluye el siguiente limite superior para la variable $x\left(t\right)$:

$$K_x=\left\{x_{\text{inf}}=0 \leq x\left(t\right) \leq x_{\text{sup}}=\frac{1}{b_1}-\frac{a_{13}}{r_1 b_1 d_3} \rho_i\right\},$$

Finalmente, se toma la siguiente funcion localizadora:

$$h_4=\alpha x+z$$

cuya derivada de Lie se muestra a continuacion:

$$L_f h_4=a\left[r_1 x(1-b_1 x)-a_{12} xy-a_{13} xz\right]+\left(r_3-a_{31}\right) xz-d_3 z+\rho_i$$

y se determina el conjunto $S\left(h_4\right)=\left\{L_f h_4=0\right\}$ de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} S\left(h_4\right) &= \left\{\alpha r_1 x-b_1 \alpha r_1 x^2-\alpha a_{12} xy-\alpha a_{13} xz+\left(r_3-a_{31}\right) xz-d_3 z+\rho_i=0\right\}, \\ S\left(h_4\right) &= \left\{\rho_i-b_1 \alpha r_1 x^2+\alpha r_1 x-\alpha a_{12} xy-\left(\alpha a_{13}-r_3+a_{31}\right) xz-d_3 z=0\right\}, \end{aligned}$$

para asegurar que todos los teminos cruzados/no lineales/cuadraticos, sean negativos, se impone la siguiente condicion:

$$\begin{aligned}\alpha a_{13} - r_3 + a_{31} &> 0, \\ \alpha &> \frac{r_3 - a_{31}}{a_{13}},\end{aligned}$$

ahora, la funcion localizadora se puede expresar de esta forma:

$$z = h_4 - \alpha x,$$

para sustituir en la siguiente expresion:

$$S(h_4) = \left\{d_3 z = \rho_i - b_1 \alpha r_1 x^2 + \alpha r_1 x - \alpha a_{12} xy - (\alpha a_{13} - r_3 + a_{31})\, xz\right\},$$

es decir,

$$\begin{aligned}S(h_4) &= \left\{d_3 (h_4 - \alpha x) = \rho_i - b_1 \alpha r_1 x^2 + \alpha r_1 x - \alpha a_{12} xy - (\alpha a_{13} - r_3 + a_{31})\, xz\right\}, \\ S(h_4) &= \left\{d_3 h_4 = \rho_i - b_1 \alpha r_1 x^2 + (\alpha r_1 + d_3 \alpha)\, x - \alpha a_{12} xy - (\alpha a_{13} - r_3 + a_{31})\, xz\right\}, \\ S(h_4) &= \left\{h_4 = \frac{\rho_i}{d_3} - \frac{b_1 \alpha r_1}{d_3} x^2 + \frac{\alpha r_1 + d_3 \alpha}{d_3} x - \frac{\alpha a_{12}}{d_3} xy - \frac{\alpha a_{13} - r_3 + a_{31}}{d_3} xz\right\},\end{aligned}$$

para continuar con el proceso, primero se debe completar el cuadrado con los siguientes dos terminos:

$$-\frac{b_1 \alpha r_1}{d_3} x^2 + \frac{\alpha r_1 + d_3 \alpha}{d_3} x = -Ax^2 + Bx = -A\left(x - \frac{B}{2A}\right)^2 + \frac{B^2}{4A}$$

y se sustituye en el conjunto $S(h_4)$

$$S(h_4) = \left\{h_4 = \frac{\rho_i}{d_3} + \frac{B^2}{4A} - A\left(x - \frac{B}{2A}\right)^2 - \frac{\alpha a_{12}}{d_3} xy - \frac{\alpha a_{13} - r_3 + a_{31}}{d_3} xz\right\},$$

por lo tanto, se concluye el siguiente limite superior para la funcion h_4:

$$K(h_4) = \left\{ax(t) + z(t) \leq \frac{\rho_i}{d_3} + \frac{\alpha (d_3 + r_1)^2}{4 b_1 d_3 r_1}\right\},$$

y se aproxima el siguiente limite superior para la variable $z(t)$:

$$K_z = \left\{z_{\text{inf}} = \frac{\rho_i}{d_3} \leq z(t) \leq z_{\text{sup}} = \frac{\rho_i}{d_3} + \frac{\alpha (d_3 + r_1)^2}{4 b_1 d_3 r_1}\right\}.$$

Con base en lo mostrado en esta seccion, se concluye el siguiente resultado:

Resultado II: Dominio de localizacion: *Todos los conjuntos compactos invariantes del sistema* (**??**)-(**??**) *se encuentran localizados dentro o en las fronteras del siguiente dominio de localizacion:*

$$K_{xyz} = K_x \cap K_y \cap K_z,$$

donde

$$\begin{aligned} K_x &= \left\{ x_{\text{inf}} = 0 \leq x(t) \leq x_{\text{sup}} = \frac{1}{b_1} - \frac{a_{13}}{r_1 b_1 d_3}\rho_i \right\}, \\ K_y &= \left\{ y_{\text{inf}} = 0 \leq y(t) \leq y_{\text{sup}} = \frac{1}{b_2} \right\}, \\ K_z &= \left\{ z_{\text{inf}} = \frac{\rho_i}{d_3} \leq z(t) \leq z_{\text{sup}} = \frac{\rho_i}{d_3} + \frac{\alpha (d_3 + r_1)^2}{4 b_1 d_3 r_1} \right\}. \end{aligned}$$

3.1 No Existencia de conjuntos compactos invariantes

A partir del resultado mostrado en el conjunto K_x, es posible establecer lo siguiente con respecto a la existencia de conjuntos compactos invariantes para la variable $x(t)$:

Resultado III: No existencia: *Si la siguiente condicion sobre el parametro de tratamiento/terapia se cumple:*

$$\frac{1}{b_1} - \frac{a_{13}}{r_1 b_1 d_3}\rho_i \leq 0,$$

es decir,

$$\rho_i \geq \frac{r_1 d_3}{a_{13}},$$

entonces, se puede asegurar la no existencia de conjuntos compactos invariantes fuera del plano $x = 0$, por lo tanto, cualquier dinamica que pueda exhibir el sistema, estara localizada dentro o en las fronteras del siguiente dominio:

$$K_{xyz} = \{x = 0\} \cap K_y \cap K_z,$$

3.2 Puntos de equilibrio

Para calcular los puntos de equilibrio del sistema (**??**) – (**??**), se igualan a cero las ecuaciones como se muestra a continuacion:

$assume\,(r_1, positive) = (0, \infty)$

$assume\,(b_1, positive) = (0, \infty)$

$assume\,(a_{12}, positive) = (0, \infty)$

$assume\,(a_{13}, positive) = (0, \infty)$

$assume\,(r_2, positive) = (0, \infty)$

$assume\,(a_{21}, positive) = (0, \infty)$

$assume\,(r_3, positive) = (0, \infty)$

$assume\,(a_{31}, positive) = (0, \infty)$

$assume\,(d_3, positive) = (0, \infty)$

Primero, se calculan los equilibrios asumiendo $\rho_i = 0$:

$$\begin{aligned}
0 &= r_1 x(1 - b_1 x) - a_{12}xy - a_{13}xz \\
0 &= r_2 y(1 - b_2 y) - a_{21}xy \\
0 &= (r_3 - a_{31})xz - d_3 z
\end{aligned}$$

$$\left[x = \frac{d_3}{r_3 - a_{31}}, y = 0, z = -\frac{1}{r_3 a_{13} - a_{13} a_{31}} \left(-r_1 r_3 + r_1 a_{31} + b_1 d_3 r_1\right)\right]$$
$$\left[x = \frac{d_3}{r_3 - a_{31}}, y = -\frac{1}{b_2 r_2 r_3 - b_2 r_2 a_{31}} \left(d_3 a_{21} - r_2 r_3 + r_2 a_{31}\right), z = \frac{1}{b_2 r_2 r_3 a_{13} - b_2 r_2 a_{13} a_{31}} \left(d_3 a_{12} a_{21} - r_2 r_3 a_{12} + r_2\right.\right.$$
$$\left[x = \frac{1}{a_{21}} \left(r_2 - b_2 r_2 \frac{r_1 a_{21} - b_1 r_1 r_2}{a_{12} a_{21} - b_1 b_2 r_1 r_2}\right), y = \frac{r_1 a_{21} - b_1 r_1 r_2}{a_{12} a_{21} - b_1 b_2 r_1 r_2}, z = 0\right]$$
$$\left[x = 0, y = \frac{1}{b_2}, z = 0\right]$$

$assume\,(\rho_i, positive) = (0, \infty)$

Ahora, considerando $\rho_i > 0$:

$$\begin{aligned}
0 &= r_1 x(1 - b_1 x) - a_{12}xy - a_{13}xz \\
0 &= r_2 y(1 - b_2 y) - a_{21}xy \\
0 &= (r_3 - a_{31})xz - d_3 z
\end{aligned}$$

, Solution is: $\left\{ \begin{array}{c} \left\{[y = 0, z = 0], \left[x = \frac{d_3}{r_3 - a_{31}}, y = 0, z = -\frac{1}{r_3 a_{13} - a_{13} a_{31}} \left(-r_1 r_3 + r_1 a_{31} + b_1 d_3 r_1\right)\right], \left[x = \frac{d_3}{r_3 - a_{31}}, y = -\frac{}{b_2} \right.\right. \\ \left\{[y = 0, z = 0], \left[x = \frac{d_3}{r_3 - a_{31}}, y = 0, z = -\frac{1}{r_3 a_{13} - a_{13} a_{31}} \left(-r_1 r_3 + r_1 a_{31} + \right.\right.\right. \end{array} \right.$

$$
\begin{aligned}
\dot{x} &= r_1 x(1 - b_1 x) - a_{12}xy - a_{13}xz, \\
\dot{y} &= r_2 y(1 - b_2 y) - a_{21}xy, \\
\dot{z} &= (r_3 - a_{31})xz - d_3 z + \rho_i,
\end{aligned}
$$

3.3 condiciones de eliminacion

las condiciones de eliminacion se establecen sobre el parametro de tratamiento/terapia o control, y se determinan al aplicar la teoria de estabilidad en el sentido de Lyapunov, particularmente el metodo directo de Lyapunov

se propone la siguiente funcion candidata de Lyapunov:

$$V = x,$$

y se calcula su derivada

$$V = \dot{x} = r_1 x(1 - b_1 x) - a_{12}xy - a_{13}xz,$$

se reescribe la derivada de la siguiente forma:

$$V = (r_1 - r_1 b_1 x - a_{12}y - a_{13}z)x,$$

ahora, al considerar los resultados de dominio de localizacion y evaluar la derivada en este, es decir:

$$V|_{K_{xyz}},$$

se tiene lo siguiente:

$$V - (r_1 - a_{13}z_{\text{inf}})x \leq 0,$$

a partir de esta expresion, se establece la siguiente condicion:

$$-a_{13}\frac{\rho_i}{d_3} < 0,$$

por lo tanto, se despeja el parametro de tratamiento/terapia o control:

$$\rho_i > \frac{d_3 r_1}{a_{13}},$$

y se establece el siguiente resultado:

Resultado IV: Condiciones de eliminacion: *Si la siguiente condicion se cumple:*

$$\rho_i > \frac{d_3 r_1}{a_{13}},$$

entonces, se puede asegurar la eliminacion de la poblacion descrita por la variable $x(t)$, es decir,

$$\lim x(t) = 0$$