

MODELOS MATEMÁTICOS DE COMPETICIÓN ENTRE CÁNCER Y SISTEMA INMUNE

Paula Silva Lara

Grupo C212
Ciencia de la Computación
Facultad de Matemática y Computación
Universidad de La Habana. Cuba

Ariel González Gómez

Grupo C212
Ciencia de la Computación
Facultad de Matemática y Computación
Universidad de La Habana. Cuba

Ricardo Antonio Cápiro Colomar

Grupo C212
Ciencia de la Computación
Facultad de Matemática y Computación
Universidad de La Habana. Cuba

Ana Melissa Alonso Reina

Grupo C212
Ciencia de la Computación
Facultad de Matemática y Computación
Universidad de La Habana. Cuba

Edián Broche Castro

Grupo C212
Ciencia de la Computación
Facultad de Matemática y Computación
Universidad de La Habana. Cuba

Alex Samuel Bas Beovides

Grupo C211
Ciencia de la Computación
Facultad de Matemática y Computación
Universidad de La Habana. Cuba

“A veces la persona
a la que nadie
imagina capaz de nada,
es la que hace cosas
que nadie imagina.”
Alan Turing

RESUMEN

En el artículo analizado se hace un estudio sobre un modelo basado en el expuesto por Vladimir A. Kuznetsov, Iliya A. Makalkin, Mark A. Taylor y Alan S. Perelson (comúnmente conocido como modelo de Kuznetsov y Taylor), que describe la competición entre tumor y sistema inmune. Kuznetsov y Taylor describieron la respuesta de las células efectoras (o células del sistema inmune), las cuales en el artículo se denotan por CE, al crecimiento y expansión de las células tumorales, que denotan CT. Se presenta un diagrama sobre la interacción de estos grupos de células, del cual se obtiene un sistema de ecuaciones diferenciales. Este sistema es transformado y simplificado a través de diversos resultados matemáticos externos, observaciones y técnicas. Asimismo, se adimensionan las variables utilizadas. Se obtiene con esto un modelo mucho más sencillo de estudiar, un sistema diferencial de dos ecuaciones con dos incógnitas. De este se obtienen los puntos críticos. Se utiliza el Jacobiano del sistema para el primero y se obtiene

una condición para la cual es punto silla, de lo contrario es un nodo asintóticamente estable. Para el resto de puntos críticos, al tener una expresión cúbica con 7 parámetros a controlar, hacer el análisis de la estabilidad de los posibles puntos críticos es demasiado complicado; es por ello que se escogen los parámetros según un resultado externo [1] para hacer el correspondiente análisis numérico de unos puntos críticos concretos. Se realizan simulaciones a través del comando NDSolve del programa Mathematica, que resuelve numéricamente un sistema de ecuaciones diferenciales (dando unas condiciones iniciales), comprobando cómo lo realizado analíticamente concuerda con las representaciones gráficas. De estos resultados se sacan conclusiones de repercusión matemática y médica.

1. INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se hace un análisis del artículo Modelos matemáticos de competición entre cáncer y sistema inmune, Trabajo de Fin de Grado de José García Otero como parte de un Grado en Matemáticas de la Facultad de Ciencia y Tecnología (Zientzia eta Teknologia Fakultatea) de la Universidad del País Vasco (Euskal Herriko Unibersitatea), y dirigido por Virginia Muto Foresi, publicado el 21 de febrero de 2019.

En el artículo se discuten diversos modelos matemáticos de la competición entre tumores cancerígenos y el sistema inmune. Particularmente analizaremos el epígrafe 1.1, donde se hace un estudio sobre un modelo basado en el expuesto por Vladimir A. Kuznetsov, Iliya A. Makalkin, Mark A. Taylor y Alan S. Perelson (comúnmente conocido como modelo de Kuznetsov y Taylor). Estos asumieron que la interacción entre las células inmunes y las cancerosas podía ser descrita por la función de Michaelis-Menten, la cual describe la velocidad de reacción de muchas reacciones enzimáticas. Lo más importante de este modelo es que tiene en cuenta las interacciones de inactivación entre células tumorales e inmunes y la penetración de estas últimas con las tumorales.

El principal problema que el autor pretende resolver es utilizar el Modelo de Kuznetsov y Taylor para comprender cómo las células inmunes y cancerosas interactúan en el cuerpo humano, lo que puede ayudar a desarrollar tratamientos más efectivos para el cáncer.

Para abordar esta problemática, el autor utiliza disímiles técnicas matemáticas y modelos diferenciales para describir la dinámica de las células inmunes y cancerosas en el cuerpo humano. El sistema de ecuaciones diferenciales inicial es transformado mediante resultados experimentales obtenidos por los autores del modelo, del cual se obtiene una expresión simplificada. Este sistema reducido es autónomo, por lo que se igualan a 0 las derivadas para obtener una expresión para los puntos críticos. Mediante esta se obtiene una fórmula cerrada para uno de los puntos críticos, y mediante otro resultado y las fórmulas de Cardano se deduce la existencia de hasta 3 otros puntos críticos. Luego se propone analizar la estabilidad de estos puntos críticos. Como el sistema no es lineal se debe linealizar mediante el Jacobiano. De esto se obtienen condiciones de estabilidad del primer punto crítico, mientras que se hace un análisis concreto del resto sustituyendo parámetros. Además se realizan las simulaciones a través del comando NDSolve del programa Mathematica, que confirman los resultados obtenidos anteriormente.

En general, el artículo es una contribución valiosa al campo de la investigación del cáncer, ya que proporciona una comprensión más profunda de cómo las células inmunes y cancerosas interactúan en el cuerpo humano. Además, los modelos matemáticos presentados pueden ser útiles para desarrollar tratamientos más efectivos contra el cáncer en el futuro.

2. MODELO DE KUZNETSOV Y TAYLOR

Kuznetsov y Taylor describieron la respuesta de las células efectoras (o células del sistema inmune), las cuales denotaremos por **CE**, al crecimiento y expansión de las células tumorales, que denominaremos **CT**. Este modelo difiere de muchos otros, porque tiene en cuenta la penetración de las CT en las CE causando la inactivación de estas últimas. La interacción cinética existente entre estos dos grupos de células viene descrito por el siguiente diagrama según [5].

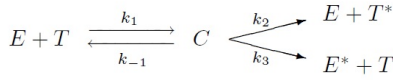


Figura 1: Esquema cinético describiendo la interacción entre CTs y CE.

En la Figura 1 E y T son la concentración local de células efectoras y tumorales, C es la concentración local de CE-CT (donde CE-CT denota el encuentro entre estos dos tipos de células en la zona del tumor). E^* es la concentración local de CE's inactivas y T^* la de CT's que han sufrido algún daño causado por las CE's. Como se puede intuir por el diagrama expuesto, k_1 es la tasa de unión entre CE's y CT's y, por consiguiente, k_{-1} es la tasa de "desapego". Por último tenemos que k_2 es la velocidad a la que las interacciones CE-CT programan a las CT

para la lisis y k_3 es la velocidad a la que las interacciones CE-CT inactivan las CE's.

El modelo propuesto por Kuznetsov y Taylor es el que sigue:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + F(C, T) - d_1 E - k_1 E T + (k_{-1} + k_2) C \\ \frac{dT}{dt} = a T (1 - b T_{\text{tot}}) - k_1 E T + (k_{-1} + k_3) C \\ \frac{dC}{dt} = k_1 E T - (k_{-1} + k_2 + k_3) C \\ \frac{dE^*}{dt} = k_3 C - d_2 E^* \\ \frac{dT^*}{dt} = k_2 C - d_3 T^* \end{cases} \quad (1)$$

donde s es el ritmo normal (es decir, no está incrementado por la presencia del tumor) del flujo de CE de un adulto en la zona donde se encuentre el tumor, $F(C, T)$ caracteriza la velocidad a la que las células efectoras citotóxicas se acumulan en la región de CT debido a la presencia del tumor. Asimismo, d_1 , d_2 y d_3 son los coeficientes de los procesos de destrucción y migración de E , E^* y T^* respectivamente, a es la tasa de crecimiento máximo de la población de CT. Esta tasa de crecimiento máxima de la población de CT incorpora tanto la multiplicación como la muerte de CT. La capacidad máxima de carga del entorno biológico para las CT (es decir, el número máximo de células debido, por ejemplo, a la competencia por recursos como el oxígeno, la glucosa, etc.) es b^{-1} . Asumimos que no hay metástasis y que, por tanto, no hay migración de las CT's ni de las CE-CT's.

Por otro lado, el análisis realizado por Kuznetsov [4, 2, 3] sugiere la siguiente fórmula explícita para la acumulación de las CE's:

$$F(C, T) = \frac{fC}{g + T} \quad \text{donde } f \text{ y } g \text{ son constantes positivas.}$$

A partir del sistema anteriormente descrito se realizan truncamientos, sustituciones y adimensionalización de variables gracias a resultados matemáticos externos y transformaciones descritas en el artículo. Queda así un modelo mucho más sencillo que estudiar:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta} + y - \mu xy - \delta x \\ \frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy \end{cases} \quad (2)$$

En el cual x denota la densidad de las CE y la y la densidad de la población de las CT.

2.1. Condiciones iniciales

Las condiciones iniciales del modelo dependen de los valores iniciales de C y T , los cuales determinarán también el valor inicial de $F(C; T)$.

2.2. Búsqueda de puntos críticos

Tenemos un sistema diferencial de dos ecuaciones con dos incógnitas en el que la variable independiente t no aparece en las funciones que modelan el comportamiento de las células inmunes y tumorales, por lo tanto, estamos en presencia de lo que se denomina un sistema autónomo. Luego, para hallar los puntos críticos de este sistema analizaremos los puntos que satisfacen las siguientes igualdades:

$$\begin{cases} \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x = 0 \\ \alpha y(1 - \beta y) - xy = 0 \end{cases} \quad (3)$$

Tomando la segunda ecuación por separado:

$$0 = y[\alpha(1 - \beta y) - x] \Leftrightarrow \begin{cases} y = 0 \\ x = \alpha(1 - \beta y) \end{cases}$$

Sustituyendo en la primera ecuación del sistema (2) se obtiene que:

- Si $y = 0 \Rightarrow \sigma - \delta x = 0 \Leftrightarrow x = \frac{\sigma}{\delta} \Rightarrow P_0 \equiv (\frac{\sigma}{\delta}, 0)$ es punto crítico.
- Si $x = \alpha(1 - \beta y) \Rightarrow 0 = \sigma + \frac{\rho \alpha(1 - \beta y)y}{\eta + y} - \mu \alpha(1 - \beta y)y - \delta \alpha(1 - \beta y)$

Suponiendo que $y \geq 0$ (ya que y es la densidad de la población de las células tumorales):

$$\begin{aligned} 0 &= \sigma \eta + \sigma y + \rho \alpha y - \rho \alpha \beta y^2 + \delta - \mu \alpha y + \mu \alpha \beta y^2 - \delta \alpha + \delta \alpha \beta y^3 (\eta + y) \\ &= \sigma \eta + \sigma y + \rho \alpha y - \rho \alpha \beta y^2 - \mu \eta \alpha y - \mu \alpha y^2 + \mu \alpha \beta \eta y^2 + \mu \alpha \beta y^3 - \delta \eta \alpha - \delta \alpha y + \delta \alpha \beta \eta y + \delta \alpha \beta y^2 \\ &= y^3 [\mu \alpha \beta] + y^2 [-\rho \alpha \beta + \mu \alpha + \mu \alpha \beta \eta] + y [\sigma + \rho \alpha - \mu \eta \alpha - \delta \alpha + \delta \alpha \beta \eta] + [\sigma \eta - \delta \alpha \eta] \end{aligned}$$

Se sabe que por las fórmulas de Cardano tendremos entre 1 y 3 puntos críticos para esta ecuación, que sumado al otro punto nos daría como máximo 4 puntos críticos. Ahora la pregunta que nos hacemos es si podemos decir algo respecto a la estabilidad de estos.

2.3. Análisis de la estabilidad de los puntos críticos

Como se puede ver, el sistema presentado no es lineal, por lo que es necesario linealizarlo para facilitar el estudio de la estabilidad y naturaleza de estos puntos críticos. En general, si se tiene un sistema autónomo cualquiera:

$$\begin{cases} x'(t) = f(x, y) \\ y'(t) = g(x, y) \end{cases} \quad (4)$$

con un punto crítico (x_0, y_0) y tal que $f(x, y), g(x, y) \in \mathbb{C}^1(\mathbb{R}^2)$, el sistema se linealiza mediante el Jacobiano, de la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = J \begin{pmatrix} x - x_0 \\ y - y_0 \end{pmatrix}$$

donde J es la matriz Jacobiana (matriz de las derivadas parciales) del sistema.

Obtenemos la matriz J del sistema (2):

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\rho y}{\eta + y} - \mu - \delta & \frac{\rho x}{y + \eta} - \frac{\rho xy}{(y + \eta)^2} - \mu x \\ -y & \alpha(1 - \beta y) - \alpha\beta y - x \end{pmatrix} \quad (5)$$

con los valores concretos de (x, y) . Vamos a estudiar primero el punto P_0 :

Se demuestra que Si $\alpha > \sigma/\delta$, entonces el punto P_0 es un punto silla y si $\alpha < \sigma/\delta$, entonces es un nodo asintóticamente estable.

Al tener una expresión cúbica con 7 parámetros a controlar en la segunda ecuación, se dificulta el análisis de la estabilidad de los posibles puntos críticos. Por ello, se escogen los parámetros para hacer el correspondiente análisis de unos puntos críticos concretos. Para esto, se tuvo en cuenta el tipo de casos para los que fue propuesto este modelo. El modelo fue expuesto para dos tipos de etapas de un tumor: el tumor durmiente y el sneaking-through o fenómeno de "escabullirse".

Se obtuvieron los siguientes valores para los parámetros:

$$\alpha = 1,636 \quad \beta = 0,002 \quad \rho = 1,131 \quad \eta = 20,19 \quad \mu = 0,00311.$$

dependiendo de los valores de δ y σ se tendrán diferentes situaciones, donde δ es la tasa de mortalidad de las células efectoras y σ es la tasa de proliferación de las mismas.

Veamos lo que ocurre para los diferentes valores de los parámetros δ y σ y analizamos el espacio de fases del sistema (2).

2.3.1. Para $(\delta; \sigma) = (0,1908; 0,318)$

Se obtienen los siguientes puntos críticos:

$$P_0 \equiv (x_0; y_0) = (\sigma/\delta; 0) = (1,66667; 0) \quad P_1 \equiv (x_1; y_1) = (1,63622; -0,0668726)$$

Se debe obviar el estudio del segundo punto crítico pues no tiene sentido, ya que la densidad de la población de las células tumorales no puede ser negativa.

Como se ha comentado antes, para estudiar la estabilidad del punto crítico, se estudia el sistema linealizado a través del Jacobiano (5) que con los valores δ y σ elegidos se escribe como:

$$J = \begin{pmatrix} -0,1908 - 0,00311y + \frac{1,131y}{20,19+y} & \frac{1,131x}{20,19+y} - \frac{1,131xy}{(y+20,19)^2} - 0,00311x \\ -y & -x + 1,636(1 - 0,002y) - 0,003272y \end{pmatrix}$$

Sustituyendo el único punto de equilibrio significativo $P_0 = (1,66667, 0)$ se obtiene:

$$J(1,66667, 0) = \begin{pmatrix} -0,1908 & 0,0881797 \\ 0 & -0,0306667 \end{pmatrix}$$

Se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al origen, quedando la matriz:

$$A = \begin{pmatrix} -0,1908 & 0,0881797 \\ 0 & -0,0306667 \end{pmatrix}$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que $\det(A) = 0,00585126 \neq 0$, podemos asegurar que el punto de equilibrio del sistema (2) hereda la estabilidad y la naturaleza del punto crítico en el sistema linealizado, por tanto se va a realizar el estudio de la naturaleza del punto crítico con el sistema linealizado.

Se obtienen de la matriz A los autovalores:

$$\lambda_1 = -0,1908 \quad \lambda_2 = -0,0306667$$

Al tener dos autovalores reales distintos y de signo negativo, se tiene que, por el Teorema de Linealización de Lyapunov y Poincaré el punto crítico P_0 es un nodo asintóticamente estable.

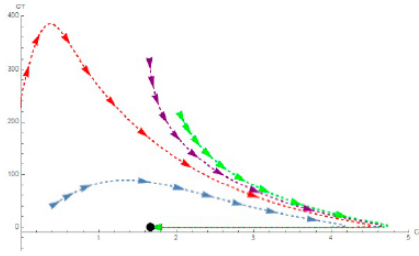


Figura 1.2: Evolución del sistema (1.4) para $(\delta, \sigma) = (0.1908, 0.318)$

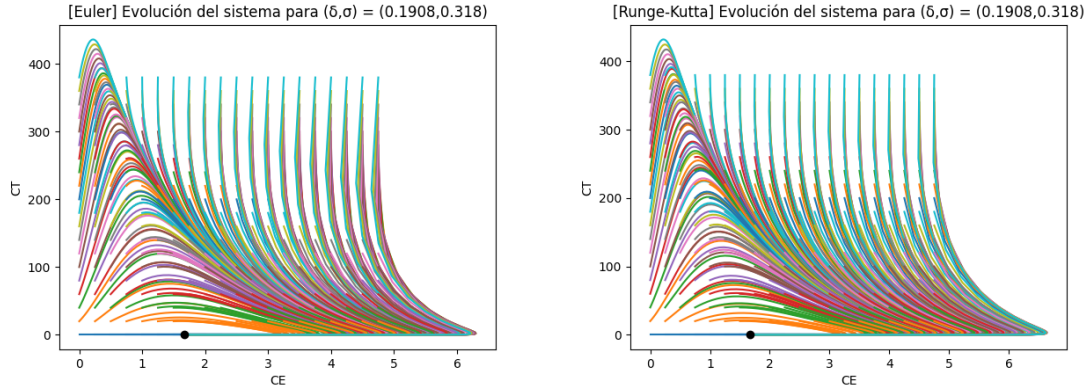


Figura 2: Comparación entre métodos de Euler y Runge-Kutta para $(\delta; \sigma) = (0,1908;0,318)$

2.3.2. Para $(\delta; \sigma) = (0,545;0,318)$

Sustituyendo, se obtienen los siguientes puntos críticos:

$$P_0 \equiv (x_0; y_0) = (0,583486; 0)$$

$$P_1 \equiv (x_1, y_1) = (1,60282, 10,1408)$$

Tomamos el sistema linealizado a través del Jacobiano (5) que con los valores δ y σ elegidos se escribe como:

$$J = \begin{pmatrix} -0,545 - 0,00311y + \frac{1,131y}{20,19+y} & \frac{1,131x}{20,19+y} - \frac{1,131xy}{(y+20,19)^2} - 0,00311x \\ -y & -x + 1,636(1 - 0,002y) - 0,003272y \end{pmatrix}$$

Sustituyendo en el primer punto de equilibrio, se obtiene:

$$J(0,583486, 0) = \begin{pmatrix} -0,545 & 0,030871 \\ 0 & 1,05251 \end{pmatrix}$$

Obtenemos los autovalores:

$$\lambda_1 = 1,05251$$

$$\lambda_2 = -0,545$$

Al tener dos autovalores reales distintos y de diferente signo, este punto crítico es un punto silla.

Sustituyendo ahora en el segundo punto crítico:

$$J(1,60282, 10,1408) = \begin{pmatrix} -0,198399 & 0,0347999 \\ -10,1408 & -0,0331814 \end{pmatrix}$$

Obtenemos los autovalores:

$$\lambda_1 = -0,11579 + 0,588281i$$

$$\lambda_2 = -0,11579 - 0,588281i$$

Tenemos un autovalor complejo y su conjugado donde ambos tienen parte real negativa; por consiguiente, se trata de una espiral o foco asintóticamente estable.

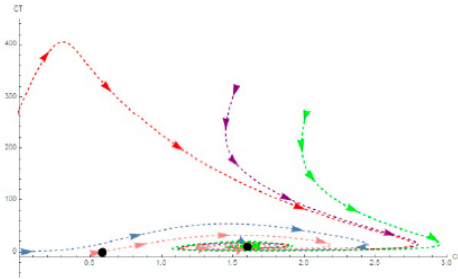


Figura 1.3: Evolución del sistema (1.4) para $(\delta, \sigma) = (0.545, 0.318)$

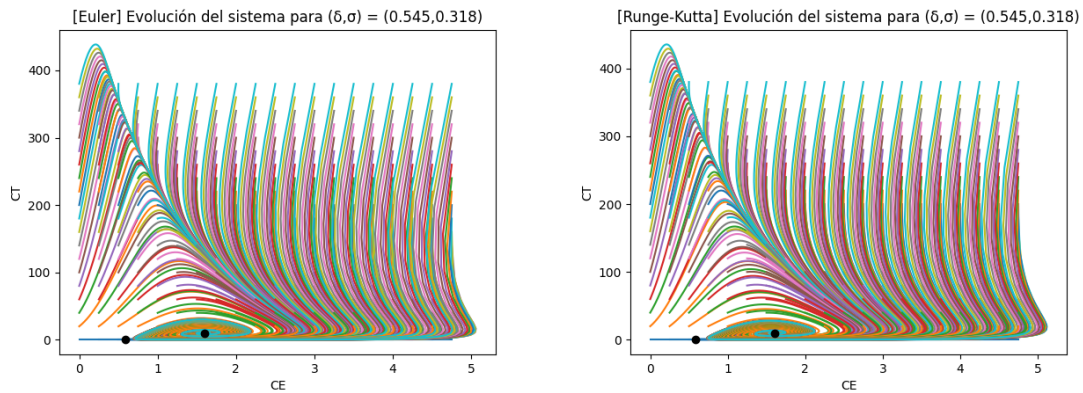


Figura 3: Comparación entre métodos de Euler y Runge-Kutta para $(\delta; \sigma) = (0,545;0,318)$

Repitiendo este proceso para diferentes valores de (δ, σ) según [1] obtenemos los resultados resumidos en la Tabla 1 en los Anexos.

CONCLUSIONES

A través de la realización de este trabajo, los autores profundizamos nuestros conocimientos sobre las Ecuaciones Diferenciales Ordinarias, con técnicas y algoritmos para la búsqueda de puntos críticos y análisis de su estabilidad, y métodos numéricos como los de Euler y Runge-Kutta.

El modelo de Kuznetsov-Taylor, como ya se ha comentado, fue propuesto para describir dos estadios diferentes del tumor: el tumor latente y el mecanismo de "escabullirse". Como se ha podido apreciar, existen hasta tres estados estables que describen varias etapas del crecimiento del tumor: una recuperación total, un tumor latente y un escape del tumor al control inmunológico. Debemos señalar la importancia del Análisis Diferencial por sus múltiples aplicaciones para modelar todo tipo de situaciones, en particular una de tanta relevancia médica como la interacción entre el cáncer y el sistema inmune. Precisamente, el modelo de Kuznetsov-Taylor resultó emular con precisión dicha dinámica, así como los métodos de Euler y Runge-Kutta para dar una solución numérica al sistema de ecuaciones diferenciales. Por todo ese potencial, consideramos de gran interés e importancia continuar esta línea de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

Ecuaciones diferenciales y Problemas con Valores en la Frontera. Cómputo Y Modelado [Cuarta Edición]. C. Henry Edwards y David E. Penney.

REFERENCIAS

- [1] Magda Galach. "Dynamics of the tumor-immune system competition-The effect of time delay". En: *Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.* 13 (No. 3 2003), págs. 395-406.
- [2] Vladimir A. Kuznetsov. "A mathematical model for the interaction between cytotoxic lymphocytes and tumor cells. Analysis of the growth, stabilization and regression of the B cell lymphoma in mice chimeric with respect to the major histocompatibility complex". En: *Biomed.Sci.* 2 1 (1991), págs. 465-476.
- [3] Vladimir A. Kuznetsov. "Dynamics of Immune Processes During Tumor Growth". En: (1992).
- [4] Vladimir A. Kuznetsov. "The Dynamics of cellular immunological anti-tumor reactions. I. Synthesis of a multi-level model". En: *In Mathematical Methods of Systems Theory* 1 (1979), págs. 57-71.
- [5] Vladimir A. Kuznetsov, Mark A. Taylor Iliya A. Makalkin y Alan S. Perelson. "Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis". En: *Bull. Math. Biol.* 56 (1994), págs. 395-406.

ANEXOS

La realización de este estudio implicó la implementación de una serie de experimentos computacionales, a fin de analizar detalladamente el comportamiento de los sistemas dinámicos aquí considerados. Para este propósito, se optó por el uso del lenguaje de programación Python, el cual se distingue por su legibilidad y la extensa gama de librerías que posee para llevar a cabo cálculos científicos. Se utilizó la librería Numpy para llevar a cabo los cálculos numéricos y las manipulaciones de matrices. Numpy es una herramienta imprescindible en el ámbito de la computación científica de Python, pues proporciona un objeto de matriz multidimensional y funcionalidades esenciales para trabajar con dichas matrices.

Con el objetivo de resolver las ecuaciones diferenciales, se implementaron dos métodos numéricos: el método de Euler y el método de Runge-Kutta de cuarto orden (RK4). Si bien el método de Euler es más sencillo y fácil de implementar, suele tener limitaciones en términos de precisión para sistemas complejos o cuando los pasos de tiempo son grandes. Por su parte, el método RK4, pese a su mayor complejidad de implementación, brinda una precisión significativamente superior, siendo por ello utilizado para las simulaciones más críticas.

Para la visualización de los resultados, se empleó la librería Matplotlib, una herramienta de Python diseñada para la generación de gráficos estáticos, animados e interactivos. Matplotlib permitió la generación de una diversidad de gráficos. Cada simulación fue representada gráficamente utilizando ambos métodos numéricos, facilitando una comparación directa de sus respectivos resultados y el análisis de los puntos críticos.

El código completo usado para los experimentos puede ser encontrado en el repositorio <https://github.com/arielgg46/Euler-and-Runge-Kutta-in-Kuznetsov-Taylor>

```
1 # Importar librerías necesarias
2 import matplotlib.pyplot as plt
3 from numpy import *
4
5 # Definición de parametros
6 alpha = 1.636
7 beta = 0.002
8 rho = 1.131
9 eta = 20.19
10 mu = 0.00311
11
12 # Resuelve el sistema de 2 ODE  $dx/dt=f(t,x,y)$   $dy/dt=g(t,x,y)$  mediante el metodo de
    Euler
13 # f,g: funciones de t,x,y
14 # t,x,y: condiciones iniciales
15 # n cantidad de iteraciones
16 # h: tamanno del paso
17 def EulerSystemODE2(f,g,t0,x0,y0,n,h):
18     tEnd = t0+(n-1)*h
19
20     t = arange(t0, tEnd+h, h)
21     x = zeros(len(t))
22     y = zeros(len(x))
23
24     x[0] = x0
25     y[0] = y0
26
27     for i in range(0, t.size-1):
28         x[i+1] = x[i] + h*f(t[i], x[i], y[i])
29         y[i+1] = y[i] + h*g(t[i], x[i], y[i])
30
31     plt.plot(x,y)
32
33 # Resuelve el sistema de 2 ODE  $dx/dt=f(t,x,y)$   $dy/dt=g(t,x,y)$  mediante el metodo de
    Runge-Kutta de cuarto orden
34 # f,g: funciones de t,x,y
35 # t,x,y: condiciones iniciales
36 # n cantidad de iteraciones
37 # h: tamanno del paso
38 def RK4SystemODE2(f,g,t,x,y,n,h):
39     X=[x]
40     Y=[y]
41     for i in range(0,n):
42         k0=h*f(t,x,y)
43         l0=h*g(t,x,y)
44         k1=h*f(t+h/2,x+k0/2,y+l0/2)
45         l1=h*g(t+h/2,x+k0/2,y+l0/2)
46         k2=h*f(t+h/2,x+k1/2,y+l1/2)
47         l2=h*g(t+h/2,x+k1/2,y+l1/2)
```

```
48     k3=h*f(t+h,x+k2,y+l2)
49     l3=h*g(t+h,x+k2,y+l2)
50     t=t+h
51     x=x+(k0+2*k1+2*k2+k3)/6
52     y=y+(l0+2*l1+2*l2+l3)/6
53     X=X+[x]
54     Y=Y+[y]
55
56     plt.plot(X,Y)
57
58 # Prueba el metodo numerico dado para el sistema de Kuznetsov y Taylor para valores (
59   delta,sigma) desde varios puntos iniciales (matriz)
60 # numericMethod: metodo numerico a utilizar (RK4 o Euler)
61 # delta,sigma: parametros del sistema
62 # x,y: limites de la matriz
63 # p: cantidad de filas y columnas de la matriz
64 # n: cantidad de iteraciones
65 # h: tamanno del paso
66 def Simulation(numericMethod,delta,sigma,x,y,p,n,h):
67     ce=lambda t,x,y : sigma + rho*x*y/(eta + y) - mu*x*y - delta*x
68     ct=lambda t,x,y : alpha*y*(1 - beta*y) - x*y
69     i=0
70     while i<y:
71         j=0
72         while j<x:
73             numericMethod[1](ce,ct,0,i,j,n,h)
74             j+=x/p
75             i+=y/p
76     plt.xlabel("CE")
77     plt.ylabel("CT")
78     plt.title("[ "+numericMethod[0]+" ] Evolucion del sistema para (delta,sigma) = (" +
79         str(delta)+", "+str(sigma)+") ")
80     plt.show()
```

Con este código fue posible graficar todas las imágenes (2,3,4,5,6) que representan la evolución del sistema para distintos valores de (δ, σ) , comparando los métodos numéricos de Euler y Runge-Kutta para igual cantidad de iteraciones ($n = 500$) y tamaño de paso ($h = 0,1$), y a su vez comparando estos con los diagramas presentados en el artículo:

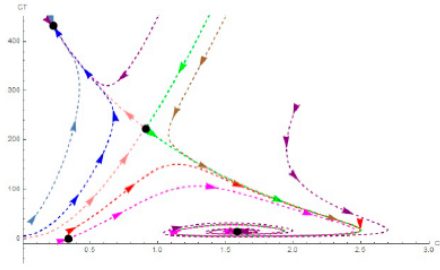


Figura 1.4: Evolución del sistema (1.4) para $(\delta, \sigma) = (0.545, 0.182)$

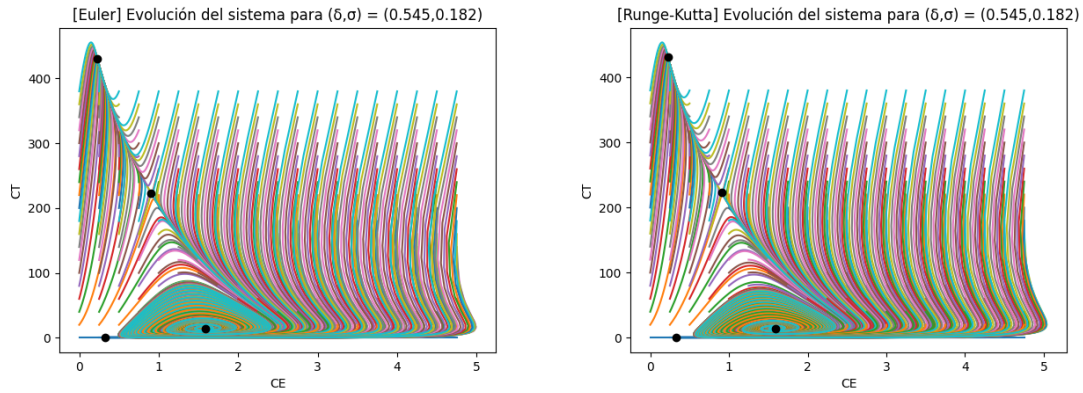


Figura 4: Comparación entre métodos de Euler y Runge-Kutta para $(\delta; \sigma) = (0,545;0,182)$

Parámetros	Puntos Críticos	Naturaleza del Punto Crítico	Figura
$(\delta; \sigma) = (1,67; 0,318)$	$P_0 = (1,67; 0)$	Nodo Asintóticamente Estable	2
$(\delta; \sigma) = (1,545; 0,318)$	$P_0 = (1,67; 0)$	Punto Silla	3
	$P_1 = (1,60; 10,14)$	Espiral Asintóticamente Estable	
$(\delta; \sigma) = (0,545; 0,182)$	$P_0 = (0,33; 0)$	Punto Silla	4
	$P_1 = (1,588; 14,674)$	Espiral Asintóticamente Estable	
	$P_2 = (0,907; 222,689)$	Punto Silla	
	$P_3 = (0,226; 430,87)$	Nodo Asintóticamente Estable	
$(\delta; \sigma) = (0,009; 0,045)$	$P_0 = (5; 0)$	Nodo Asintóticamente Estable	5
	$P_1 = (0,397; 378,886)$	Punto Silla	
	$P_2 = (0,124; 462,039)$	Nodo Asintóticamente Estable	
$(\delta; \sigma) = (0,545; 0,073)$	$P_0 = (0,134; 0)$	Punto Silla	6
	$P_1 = (1,571; 19,812)$	Espiral Asintóticamente Estable	
	$P_2 = (1,073; 172,125)$	Punto Silla	
	$P_3 = (0,078; 476,298)$	Nodo Asintóticamente Estable	

Cuadro 1: Estabilidad de puntos de equilibrio para diferentes valores de δ y σ

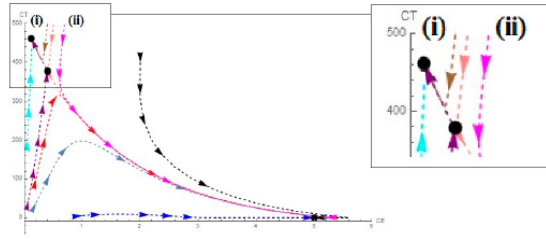


Figura 1.5: Evolución del sistema (1.4) para $(\delta, \sigma) = (0.009, 0.045)$

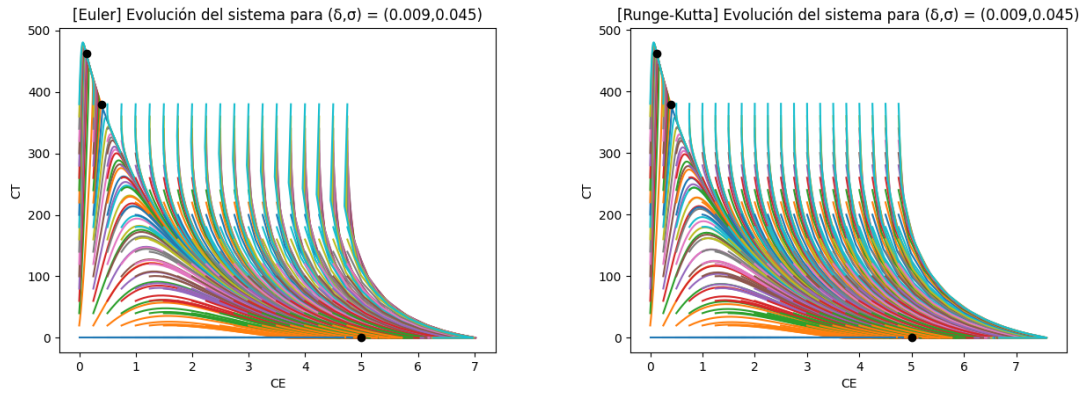


Figura 5: Comparación entre métodos de Euler y Runge-Kutta para $(\delta; \sigma) = (0,009; 0,045)$

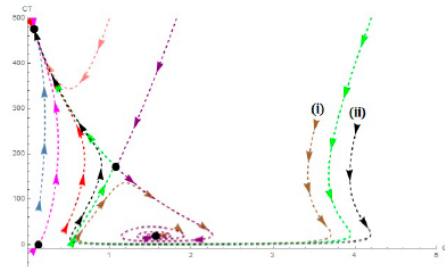


Figura 1.6: Evolución del sistema (1.4) para $(\delta, \sigma) = (0.545, 0.073)$

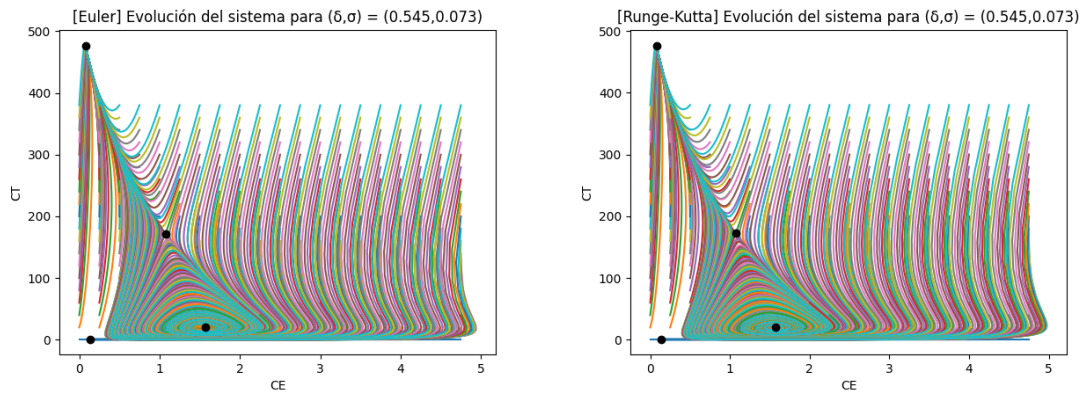


Figura 6: Comparación entre métodos de Euler y Runge-Kutta para $(\delta; \sigma) = (0,545; 0,073)$