Analisis de sistemas biologicos

Mario Tolentino Cipriano Camacho (20211961)
Departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica
Tecnológico Nacional de México / Instituto Tecnológico de Tijuana

Palabras clave: Dinámica no lineal; Ecuaciones diferenciales ordinarias; Estabilidad; Interacción celular; Sistema inmune;

Correo: **l20211961@tectijuana.edu.mx**

Carrera: **Ingeniería Biomédica**

Asignatura: **Gemelos Digitales**

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

Modelo matematico

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

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

donde $x(t)$ es la poblacion de celulas anormales, $y(t)$ la poblacion de celulas normales y $z(t)$ la poblacion de celulas efectoras, ademas el tiempo t se mide en dias.

Comentarios sobre el modelo:

a. El crecimiento de las poblaciones de celulas anormales y normales se describe mediante la ley de crecimiento logistico.

b. Las celulas normales y efectoras afectan a la poblacion de celulas anormales mediante la ley de accion de masas.

c. La poblacion de celulas efectoras, solamente afecta a la poblacion de celulas anormales.

d. Las celulas anormales disminuyen el crecimiento de las celulas normales.

e. El crecimiento o decrecimiento de las celulas efectoras depende de los valores en las tasas de reclutamiento e inactivacion ocasionado por la interaccion con celulas anormales.

f. Las celulas efectoras tienen una tasa de muerte constante dentro del sistema.

g. Las celulas efectoras se pueden potenciar de forma externa mediante el parametro de tratamiento.

h. La dinamica del sistema es de la forma presa-depredador de Lotka-Volterra.

i. Debido a que el sistema describe la concentracion de poblaciones celulares con respecto al tiempo, sus soluciones deben ser no negativas para condiciones iniciales no negativas, de lo contrario, se perderia el significado biologico del sistema.

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:

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

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

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

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

Resultado I. Positividad: Las soluciones $\left[x(t),y(t),z(t)\right)$ y semi-trayectorias positivas ¿ del sistema $\left(\ref{dx}\right) -\left(\ref{dz}\right)$ seran positivamente invariantes y para cada condicion inicial no negativa $\left[x(0),y(0),z(0)\geq 0\right)$ se localizaran en el siguiente dominio:

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

Referencia:

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.

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:

$$\begin{array}{rcc} h_1 & \text{¿} & x\,, \\ h_2 & \text{¿} & y\,, \\ h_3 & \text{¿} & z\,, \\ h_4 & \text{¿} & x+y+z\,, \\ h_5 & \text{¿} & x+z\,, \\ h_6 & \text{¿} & x+y\,, \\ h_7 & \text{¿} & y+z\,. \end{array}$$

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

$$\begin{array}{ccc} 0 & \leq & x(t)\leq 1 \\ 0 & \leq & y(t)\leq 1 \end{array}$$

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)

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

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

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

$\allowbreak$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:

$$S(h_{1})=\left\{ x=\frac{1}{b_{1}}-\frac{a_{12}}{r_{1}b_{1}}y-\frac{a_{13}}{r_{1}b_{1}}z=0\right\} \cup \left\{ x=0\right\} ,$$

con base en lo anterior se concluye lo siguiente:

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

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:

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

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:

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

Ahora, con base en la siguiente funcion localizadora:

$$h_3 = z$$

al calcular su derivada de Lie:

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

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

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

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

$$r_3 > a_{31},$$

por lo tanto, se reescribe el conjunto $S(h_3)$ 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:

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

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 $S(h_1)$ como se muestra a continuacion:

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

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

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

Finalmente, se toma la siguiente funcion localizadora:

$$h_4 = \alpha x + z$$

cuya derivada de Lie se muestra a continuacion:

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

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

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

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

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

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

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

para sustituir en la siguiente expresion:

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

es decir,

$$\begin{aligned} S\left(h_{4}\right) &=&\left\{ d_{3}\left(h_{4}-\alpha x\right) =\rho _{i}-b_{1}\alpha r_{1}x^{2}+\alpha r_{1}x-\alpha a_{12}xy-\left(\alpha a_{13}-r_{3}+a_{31}\right) xz\right\} , \\ S\left(h_{4}\right) &=&\left\{ d_{3}h_{4}=\rho _{i}-b_{1}\alpha r_{1}x^{2}+\left(\alpha r_{1}+d_{3}\alpha \right) x-\alpha a_{12}xy-\left(\alpha a_{13}-r_{3}+a_{31}\right) xz\right\} , \\ S\left(h_{4}\right) &=&\left\{ h_{4}=\frac{\rho _{i}}{d_{3}}-\frac{ b_{1}\alpha r_{1}}{d_{3}}x^{2}+\frac{\alpha r_{1}+d_{3}\alpha }{d_{3}}x-\frac{\alpha a_{12}}{d_{3}}xy-\frac{\alpha a_{13}-r_{3}+a_{31}}{d_{3}} xz\right\} , \end{aligned}$$

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

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

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

$$S\left(h_{4}\right) =\left\{ h_{4}=\frac{\rho _{i}}{d_{3}}+\frac{B^{2}}{4A} -A\left(x-\frac{B}{2A}\right) ^{2}-\frac{\alpha a_{12}}{d_{3}}xy-\frac{ \alpha a_{13}-r_{3}+a_{31}}{d_{3}}xz\right\} ,$$

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

$$K\left(h_{4}\right) =\left\{ ax\left(t\right) +z\left(t\right) \leq \frac{ \rho _{i}}{d_{3}}+\frac{\alpha \left(d_{3}+r_{1}\right) ^{2}}{ 4b_{1}d_{3}r_{1}}\right\} ,$$

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

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

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* $\left(\ref{dx}\right) -\left(\ref{dz} \right)$ *se encuentran localizados dentro o en las fronteras del siguiente dominio de localizacion:*

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

donde

$$\begin{aligned} K_{x} &=&\left\{ x_{\inf }=0\leq x\left(t\right) \leq x_{\sup }=\frac{1}{ b_{1}}-\frac{a_{13}}{r_{1}b_{1}d_{3}}\rho _{i}\right\} , \\ K_{y} &=&\left\{ y_{\inf }=0\leq y\left(t\right) \leq y_{\sup }=\frac{1}{ b_{2}}\right\} , \\ K_{z} &=&\left\{ z_{\inf }=\frac{\rho _{i}}{d_{3}}\leq z\left(t\right) \leq z_{\sup }=\frac{\rho _{i}}{d_{3}}+\frac{\alpha \left(d_{3}+r_{1}\right) ^{2} }{4b_{1}d_{3}r_{1}}\right\} . \end{aligned}$$

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:*

$$K_{xyz} = \left(x=0\right) \cap K_y \cap K_z,$$

Puntos de equilibrio

Para calcular los puntos de equilibrio del sistema $\left(\ref{dx}\right) -\left(\ref{dz}\ right)$, se igualan a cero las ecuaciones como se muestra a continuacion:

$\func{assume}\left(r_{1},\func{positive}\right) =\allowbreak \left(0,\infty \right)$

$\func{assume}\left(b_{1},\func{positive}\right) =\allowbreak \left(0,\infty \right)$

$\func{assume}\left(a_{12},\func{positive}\right) =\allowbreak \left(0,\infty \right)$

$\func{assume}\left(a_{13},\func{positive}\right) =\allowbreak \left(0,\infty \right)$

$\func{assume}\left(r_{2},\func{positive}\right) =\allowbreak \left(0,\infty \right)$

$\func{assume}\left(a_{21},\func{positive}\right) =\allowbreak \left(0,\infty \right)$

$\func{assume}\left(r_{3},\func{positive}\right) =\allowbreak \left(0,\infty \right)$

$\func{assume}\left(a_{31},\func{positive}\right) =\allowbreak \left(0,\infty \right)$

$\func{assume}\left(d_{3},\func{positive}\right) =\allowbreak \left(0,\infty \right)$

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

$$\begin{aligned} 0 \quad ¿ \quad & r_1 x \left(1-b_1 x\right) - a_{12} x y - a_{13} x z \\ 0 \quad ¿ \quad & r_2 y \left(1-b_2 y\right) - a_{21} x y \\ 0 \quad ¿ \quad & \left(r_3 - a_{31}\right) x z - d_3 z \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &&\left[x=\frac{d_{3}}{r_{3}-a_{31}},y=0,z=-\frac{1}{% r_{3}a_{13}-a_{13}a_{31}}\left(-r_{1}r_{3}+r_{1}a_{31}+b_{1}d_{3}r_{1}\right) \right] \\ &&\left[x=\ frac{d_{3}}{r_{3}-a_{31}},y=-\frac{1}{% b_{2}r_{2}r_{3}-b_{2}r_{2}a_{31}}\ left(d_{3}a_{21}-r_{2}r_{3}+r_{2}a_{31}\right) ,z=\frac{1}{% b_{2}r_{2}r_{3}a_{13}-b_{2}r_{2}a_{13}a_{31}}\left(d_{3}a_{12}a_{21}-r_{2}r_{3}a_{12}+r_{2}a_{12}a_{31}+b_{2}r_{1}r_{2}r_{3}-b_{2}r_{1}r_{2}a_{31}-b_{1}b_{2}d_{3}r_{1}r_{2}\right) % \right] \\ &&\left[x=\frac{1}{a_{21}}\left(r_{2}-b_{2}r_{2}\frac{% r_{1}a_{21}-b_{1}r_{1}r_{2}}{a_{12}a_{21}-b_{1}b_{2}r_{1}r_{2}}\ right) ,y=% \frac{r_{1}a_{21}-b_{1}r_{1}r_{2}}{a_{12}a_{21}-b_{1}b_{2}r_{1}r_{2}},z=0% \ right] \\ &&\left[x=0,y=0,z=0\right] \end{aligned}$$

$\func{assume}\left(\rho _{i},\func{positive}\right) =\allowbreak \left(0,\infty \right)$

Ahora, considerando $\rho_i > 0$:

$$\begin{aligned} 0 \quad &\text{¿} \quad r_1 x \left(1 - b_1 x\right) - a_{12} x\, y - a_{13} x\, z \\ 0 \quad &\text{¿} \quad r_2\, y \left(1 - b_2\, y\right) - a_{21} x\, y \\ 0 \quad &\text{¿} \quad \left(r_3 - a_{31}\right) x\, z - d_3 z + \rho_i \end{aligned}$$

Esto se realizara en Matlab...

Condiciones de eliminacion

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

Se propone la siguiente funcion candidata de Lyapunov:

$$V = x\,,$$

y se calcula su derivada

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

se reescribe la derivada de la siguiente forma:

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

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

$$\dot{V}\Big|_{K_{xyz}},$$

se tiene lo siguiente

$$\dot{V} = \left(r_1 - a_{13} z_{inf}\right) x \le 0\,,$$

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,*

$$\lim_{t \to \infty} x(t) = 0,$$

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