Analisis de sistemas biologicos

Delgado Soto Jose Sebastian [$C20212281$]
Departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica
Tecnológico Nacional de México / Instituto Tecnológico de Tijuana

May 19, 2025

Palabras clave: Modelo; 3 poblaciones; Sistema; Tratamiento; Celulas.

Correo: **l20212281@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 orde:

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

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:

1. Es un sistema de ecuaciones diferenciales ordinario de primer orden
2. Interacciona entre celulas anormales, normales y celulas efectoras
3. En un sistema de 3 poblaciones.

4. La poblacion de celulas anormales y normales se describe a travez de la ley de crecimiento logistico
5. La celulas efectoras se describe mediante la accion de masas.
6. Los terminos xy representan la competencia de recursos entre celulas patologicas y sanas
7. La eliminacion de celulas patologicas por celulas efectoras t supresion inmune es representada por el termino xz
8. ρi representa aplicacion externa de un tratamiento de inmunoterapia.
9. La dinamica del sistema es de la forma presa-depredador de Lotka Volterra
10. Debido a que el sistema describe la concentracion de poblaciones celulares respecto al tiempo, sus soluciones deben ser no negativas para condiciones iniciales no negativas, de lo contrario se perdera el significado de sistema biologico

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

$$\begin{aligned}
\dot{x}|_{x=0} &= r_1(0)(1-b_1(0)) - a_{12}(0)\,y - a_{13}(0)\,z = 0 \\
\dot{y}|_{y=0} &= r_2(0)(1-b_2(0)) - a_{21}x(0), = 0, \\
\dot{z}|_{z=0} &= (r_3 - a_{31})\,x(0) - d_3(0) + \rho_i = \rho_i,
\end{aligned}$$

Se analizaron las ecuaciones cuando las ponlaciones valen 0, comprobando que el sistema no genera numeros negativos. Si las poblaciones valen 0, las celulas anormales y normales no tienen un crecimimiento, sin embargo las celulas efectoras

Por lo tanto, de acuerdo con De leenheer & 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 (ref:dx)-(ref: dz) seran positivamente invariantes y para cada condicion inicial no negativa* $[x(0), y(0), z(0) \geq 0]$ *se localizaran en el siguiente dominio:*

$$R_0^3 = \{x(t), y(t), z(t) \geq 0\}$$

Referencia:

- De Leenher, P., & Aeyels, D. (2001). Stability properties of equilibria of classes of cooperative systems.IEEE Transactions on Automatic Control,46(12), 1996-2001. https://doi.org/10.1109/9.975508

1.1 Localizacion de conjuntos compactos invariantes

Primero, se debe de 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 $y(t)$, tienen los siguientes limites inferiores y superiores.

$$\begin{aligned} 0 &\preceq x(t) \preceq 1 \\ 0 &\preceq x(t) \preceq 1 \end{aligned}$$

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 explota 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,

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

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

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

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

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

con base en los anterior se concluye lo siguiente:

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

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 (recordado que el sistema esta normalizado).

Para y

Se explota la siguiente funcion localizadora:

$$h_2 = y,$$

y se calcula su deribada derivada de Lie:

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

Entonces, el conjunto $S\left(h_2\right) = \{L_f h_2 = 0\}$,esta dado por lo siguiente

$$S\left(h_2\right) = \{y = \frac{1}{b_2} - \frac{a_{12}}{r_2 b_2}y - \frac{a_{13}}{r_2 b_2}x\} \cup \{y = 0\}$$

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

$$K\left(h_2\right) = \{y_{\text{inf}} = 0 \preceq y_{\text{sup}} = \frac{1}{b_2}\},$$

Se explota la siguiente funcion localizadora:

$$h_3 = z,$$

al calcular su derivada de Lie

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

Entonces, el conjunto $S(h_3)$,esta dado por lo siguiente

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

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

$$r_3 > a_{31}$$

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

$$S(h_3) = \{z = \frac{\rho_i}{d_3} - \frac{r_3 - a_{13}}{d_3} xz\},$$

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

$$K(z) = \{z(t) \geq z_{\inf} \frac{\rho_i}{d_3}\}$$

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

por lo tanto, con base en el reusltado anterior, se procede a aplicar el denominado Teorema Iterativo del metodo de LCCI , entonces, se reescribe el conjunto $S(h_1)$ como se muestra a continuacion:

$$\begin{aligned} S(h_1) &= \{r_1 x(1 - b_1 x) - a_{12} xy - a_{13} xz = 0\} \cup \{x = 0\}, \text{(esto no se escribe de manera formal)} \\ S(h_1) \cap K(z) &\subset \{x = \frac{1}{b_1} - \frac{a_{12}}{r_1 b_1} y - \frac{a_{13}}{r_1 b_1} z_{\inf}\} \end{aligned}$$

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

$$K_x = \{x_{\inf} = 0 \leq x(t) \leq x_{\sup} = \frac{1}{b_1} - \frac{a_{13}}{r_1 b_1 d_3} pi$$

Finalmente, se toma la siguiente funcion localizadora:

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

cuya derivada de Lie se muestra a continuacion:

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

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

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

para asegurar que todos los terminos cruzados/ no lineales/cuadrativos, 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 localizaodra 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:

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

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

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

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

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

1.2 No existencia de conjuntos compactos invariables

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

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

$$\frac{1}{b_1} - \frac{a_{13}}{r_1 b_1 d_3} pi \preceq 0,$$

es decir,

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

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

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

1.3 Puntos de equilibrio

Para calcular los puntos de equilibrio del sistema(ref:x)- (ref: dz), se igualan a cero de 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 $\rho i = 0$:

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

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

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

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

$$\left[x = 0, y = \frac{1}{b_2}, z = 0\right]$$

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

Ahora, considerando $\rho_i > 0$:

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

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

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

1.4 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 Lyanpunov, particularmente el metodo directo de Lyapunov.

Se propone la siguiente funcion candidata de Lyapunov:

$$V = x,$$

y se calcula su derivada

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

y se reescribe la derivada de la siguiente forma

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

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

$$V|_{Kxyz}$$

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 ponlacion descrita por la variable $x\left(t\right)$, *es decir,*

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