



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN MATEMÁTICAS APLICADAS

Homeostasis del hierro celular: equilibrio y bifurcación

Tesis que para obtener el título de

Licenciado en Matemáticas Aplicadas

presenta

Ricardo Noé Gerardo Reyes Grimaldo

bajo la dirección de

Dr. Jorge Viveros Rogel

Pachuca, Hidalgo, 16 de febrero de 2015

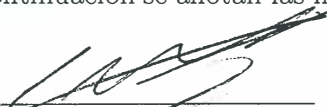


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE MATEMÁTICAS Y FÍSICA

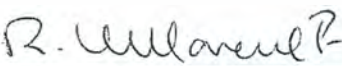
Ricardo Noé Gerardo Reyes Grimaldo
P R E S E N T E

Por este conducto le comunico que el Jurado que le fue asignado a su trabajo de tesis titulado *Homeostasis del hierro celular: equilibrio y bifurcación*, después de revisarlo en reunión han decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

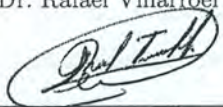
A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del Jurado:




Presidente: Dr. Federico Menéndez-Conde Lara




Secretario: Dr. Rafael Villarroel Flores



Primer Vocal: Dr. Raúl Temoltzi Ávila



Segundo Vocal: Dra. Erika Elizabeth Rodríguez Torres

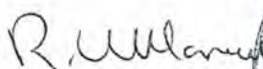


Tercer Vocal: Dr. Jorge Viveros



UAEH
BIBLIOTECA

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"
Mineral de la Reforma, Hidalgo, a 11 de febrero de 2015



Dr. Rafael Villarroel Flores
Secretario del Comité de Titulación
de la Licenciatura en Matemáticas Aplicadas



c.c.p. Archivo

☒ Ciudad Universitaria, Carr. Pachuca-Tulancingo Km. 4.5
Mineral de la Reforma, Hidalgo 42184 México
☎ 01 (771) 71 72 158 ☎ FAX 01 (771) 71 72 091

“There is no branch of mathematics, however abstract, which may not some day be applied to phenomena of the real world.”

Nikolai Ivanovich Lobachevsky

Con todo mi cariño dedico este trabajo a mis padres, quienes lo han dado todo para que pudiera lograr mis sueños, por apoyarme sin dudarlos para completar esta nueva etapa de mi vida.

A Sarah, ya que pacientemente estuviste a mi lado durante este proyecto, y por siempre darme el coraje necesario para seguir adelante.

Finalmente, a mis profesores por todas sus enseñanzas que han contribuido a mi formación profesional.

Gracias

Agradecimientos

Me gustaría agradecer sinceramente a mi asesor de tesis, Dr. Jorge Viveros, por su esfuerzo, paciencia, guía y dedicación. Porque ha sabido encaminarme por el camino correcto, y siempre me ha ofrecido conocimiento y sabios consejos para lograr mis metas. Él ha inculcado en mí un sentido de seriedad, responsabilidad y rigor académico con los cuales he cimentado mi formación como investigador.

Agradezco a mis padres y familiares por brindarme su apoyo tanto moral, como económico para siempre seguir estudiando y lograr el objetivo para un mejor futuro. Por apoyarme en todo lo indispensable, por haber estado junto a mí en cada momento de mi vida.

A Sarah, por su estímulo, preocupación y cariño infinito. Por siempre estar a mi lado, en especial cuando tenía que trabajar hasta muy tarde.

A los miembros de mi comité, ya que sin sus observaciones y sus diversos comentarios no hubiese terminado este trabajo. A mi amigo el Maestro Rogelio Barragán, ya que siempre ofreció su ayuda para las cuestiones logísticas del proyecto, además de brindarme el entendimiento detrás de los diversos procesos administrativos que encontraré en cualquier empleo.

Finalmente pero no por ello menos relevante, a mis profesores del CIMA, ya que sus enseñanzas han contribuido a mi desarrollo profesional, además de que toda su ayuda ha encaminado mis metas para ser docente e investigador.

Las palabras no me alcanzan para expresar el orgullo, gratitud y lo bien que me siento por toda la asistencia y el soporte de todos ustedes para completar este proyecto.

Ricardo Noé Gerardo Reyes Grimaldo.

Índice general

Resumen	XI
Abstract	Xii
1. Antecedentes	1
1.1. Metabolismo del hierro celular	2
1.1.1. Justificación, motivación y objetivo	2
1.1.2. Ingreso del hierro en la célula	3
1.1.3. Destino del hierro en el citoplasma	4
1.1.4. Destino del hierro en la mitocondria	5
1.1.5. Excreción del hierro en el citoplasma	7
1.2. Potenciales de activación e inhibición	7
1.2.1. Potenciales tipo I y II	7
1.2.2. Ejemplos	10
1.3. Modelo	16
2. Equilibrios y estabilidad estructural	19
2.1. Parámetros del sistema	19
2.2. $F(X; \alpha) = 0$	21
2.3. Existencia de puntos de equilibrio positivos	24
2.4. Diagonalización de la matriz L	28
2.5. Matriz jacobiana	32
2.6. Polinomio característico	35
2.7. Estabilidad estructural	36
2.7.1. Estabilidad estructural de X_0	38
2.7.2. Estabilidad estructural de σ_A	41

3. Bifurcación	43
3.1. Evidencia de bifurcación	44
3.2. Reducción LS	47
3.2.1. Esquema general	48
3.2.2. Reducción LS alrededor de un equilibrio positivo	55
4. Estudio numérico	63
4.1. Metodología	63
4.1.1. Parte 1	64
4.1.2. Parte 2	65
4.2. Resultados	66
4.2.1. Parte 1	66
4.2.2. Parte 2	67
Conclusiones	71
Comentarios finales	73
A. Demostración del lema 2.2	75
A.1. Regla de los signos de Descartes	75
A.2. Coeficientes del polinomio P_6	76
B. Demostración del lema 3.5	79
C. Herramientas matemáticas	83
C.1. Reducción a un sistema integral	83
C.2. Existencia, unicidad y continuidad de soluciones	87
C.3. Teoremas y lemas técnicos	89
C.3.1. Propiedad de Lipschitz	89
C.3.2. Teorema de Hartman-Grobman	91
C.3.3. Teorema de la función implícita	92
Bibliografía	93

Resumen

Al conjunto de procesos que regulan los niveles de hierro en el interior de la célula se le conoce como homeostasis del hierro celular. El metabolismo anómalo del hierro celular se ha vinculado con enfermedades tales como la diabetes y el cáncer de seno. Chifman et al. (2012) propusieron un modelo matemático para el metabolismo del hierro celular, el cual validaron comparando resultados numéricos y experimentales. En este trabajo se estudia el modelo de Lunsford et al (2012) el cual se distingue del anterior en el sentido que incorpora el suministro de hierro a la mitocondria. El resultado es un sistema de siete EDOs de primer orden no lineales con veinticinco parámetros (dos ecuaciones y siete parámetros más que el modelo de Chifman): $X' = F(X; \alpha)$. Dentro del marco biológicamente relevante (parámetros y variables de estado positivos: $\alpha > 0$ y $X > 0$), se demuestra que el sistema tiene al menos un punto de equilibrio y la no ocurrencia de bifurcación. En el caso de puntos de equilibrio y parámetros no negativos ($\alpha \geq 0$ y $X \geq 0$), se propone la metodología de Lyapunov-Schmidt para estudiar la ocurrencia de bifurcación y para determinar la estabilidad asintótica de los puntos de equilibrio. La estabilidad asintótica también se estudia numéricamente.

Abstract

The set of iron regulatory processes inside the cell is known as cellular iron homeostasis. The anomalous cellular iron metabolism has been linked with several diseases such as diabetes and breast cancer. Chifman et al. (2012) proposed a mathematical model for the cellular iron metabolism, which they validated by comparing experimental and numerical results. This work studies the model of Lunsford et al. (2012) which differentiates from the above in that it includes the iron metabolism inside the mitochondria. The result is a first order nonlinear system of ODEs with seven equations and twenty-five parameters (two equations and seven parameters more than the model of Chifman): $X' = F(X; \alpha)$. Within the biologically relevant framework (i.e., positive parameters and state variables: $\alpha > 0$ and $X > 0$), it is proved that the system has at least one biologically relevant equilibrium point and the nonoccurrence of bifurcation. In the case of nonnegative equilibrium points and parameters ($\alpha \geq 0$ and $X \geq 0$), the Lyapunov-Schmidt methodology is proposed to study the occurrence of bifurcation and to determine the asymptotic stability of equilibria. The asymptotic stability of equilibria is also studied numerically.

Capítulo 1

Antecedentes

El hierro es un elemento esencial para todos los organismos aerobios, especialmente para los mamíferos, ya que es una componente fundamental para el transporte de oxígeno, para la respiración celular y para la creación de diversas biomoléculas requeridas en el ciclo del ácido cítrico (ciclo generador del ATP), entre otros procesos metabólicos. Los niveles de hierro en cualquier organismo son una característica importante de este elemento. Por ejemplo, la deficiencia de hierro en seres humanos ocasiona anemia y en células eucariotas impide el crecimiento celular y ocasiona la muerte. Por el contrario cuando el hierro se acumula en exceso en un organismo, es altamente tóxico ya que por medio de reacciones de oxidación-reducción produce moléculas con un radical hidroxilo (OH^-) el cual es muy reactivo y ocasiona daños al DNA, a lípidos y a proteínas. Ya que tanto el exceso de hierro como la deficiencia de hierro causan la muerte celular, las células poseen mecanismos que les permiten regular los niveles de hierro en su interior. A esta colección de procesos se le conoce como homeostasis del hierro.

En la primera sección de este capítulo se elaborará en la importancia y los distintos aspectos del metabolismo del hierro celular. La segunda sección se enfoca en comprender los potenciales de regulación que típicamente se utilizan para modelar la manera en la que distintas sustancias interactúan entre sí en los procesos que comprenden las denominadas rutas metabólicas. En la última sección se presenta el modelo matemático que se estudiará.

1.1. Metabolismo del hierro celular

1.1.1. Justificación, motivación y objetivo

La homeostasis del hierro ha sido señalada como uno de los mecanismos relacionados con diversas enfermedades, desde cáncer hasta diabetes (cf. [1, 2, 11]). Esto debido a los diversos procesos, tanto extracelular como intracelular, en los que participa el hierro. A nivel extracelular, el hierro es necesario para la síntesis diaria de hemoglobina (20 mg de hierro para producir 2×10^9 eritrocitos). A nivel celular, los mecanismos de regulación del hierro comprenden sus interacciones con otros compuestos en el citoplasma y dentro de la mitocondria. Entre dichos compuestos el conjunto de biomoléculas conocido como Proteínas Reguladoras de Hierro (IRP por sus siglas en inglés) son, como su nombre lo indica, fundamentales en el proceso de regulación de aquél, ya que se encargan de abastecer a la célula con el hierro que necesita. La homeostasis del hierro celular requiere de un estricto control del ingreso, almacenamiento y excreción del hierro, además de la distribución del mismo dentro de la célula.

De vital importancia en la actualidad es entender cómo las células y los organismos regulan su contenido de hierro, por ejemplo, cómo los diversos tejidos orquestan la distribución de hierro y cómo la homeostasis del hierro anormal ocasiona, en la mayoría de los casos, enfermedades hematológicas, metabólicas y neurodegenerativas. La importancia de mantener niveles normales de hierro en las células radica en que estos son clave en la prevención de diversos padecimientos cardíacos y en el mal funcionamiento del cerebro. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad Ataxia de Friedreich (cf. [13, 16]), caracterizada por altos niveles de hierro en la mitocondria debido a la deficiencia de Frataxin, los pacientes son más susceptibles a desarrollar cardiomiopatías, escoliosis y apoplejías debido al exceso de hierro en sus células. Otros padecimientos relacionados con la homeostasis del hierro anómala, son: la hemocromatosis (íntimamente relacionada con el Ferroportin), y la acumulación de hierro en el cerebro (el cual es una característica común en pacientes con Alzheimer y Parkinson).

La motivación de este trabajo es la de entender el metabolismo del hierro celular. Como ya se explicó arriba este mecanismo es importante por su relación ya establecida con enfermedades de diversa índole, neurológicas, cardíacas y en general degenerativas. El objetivo de este trabajo es el de estudiar un nuevo modelo de la

homeostasis del hierro celular (cf. [15]), el cual incorpora el metabolismo del hierro en la mitocondria. Los modelos estudiados anteriormente no hacen distinción entre los procesos del hierro en el citoplasma y en la mitocondria. Específicamente nos interesarán tres aspectos: existencia de puntos de equilibrio positivos, su estabilidad, y la posibilidad de ocurrencia de bifurcación. Obviamente, la existencia de puntos de equilibrio positivos es fundamental pues sólo este tipo de equilibrios tiene sentido biológico. El número de puntos de equilibrio positivos es importante pues cada uno de ellos representa un estado de funcionamiento de la célula. Intuitivamente es de esperar que el modelo tenga un sólo punto de equilibrio positivo asintóticamente estable, ya que la observación sugiere que el funcionamiento celular normal es robusto y sostenido. Como sucede con todo sistema que contiene parámetros, es natural incurrir en el tema de bifurcación. En el contexto del modelo que se estudiará, el asunto de bifurcación es muy importante ya que en caso de ocurrir implicaría que el funcionamiento celular puede sufrir un cambio drástico, lo cual típicamente no se observa en la naturaleza.

A continuación se describe la forma en la que el hierro ingresa en la célula, su destino dentro de la misma y su final excreción.

1.1.2. Ingreso del hierro en la célula

El hierro extracelular que circula en el torrente sanguíneo se une a la proteína Transferrin (Tf) debido a la gran afinidad de esta última con el primero (cf. [2, 11]). En este punto se tienen tanto moléculas de hierro ferroso (Fe^{2+}) como de hierro férrico (Fe^{3+}), éste último es no reactivo y difícil de extraer, para ello existen diversos mecanismos de absorción, los cuales son dependientes del Transferrin. La absorción del hierro unido al Transferrin se lleva a cabo por medio los Receptores de Transferrin 1 (TfR1), los cuales se encuentran sobre la superficie de la célula y actúan como bombas o compuertas que dejan entrar al hierro en la misma (cf. [1]).

Los TfR1 localizan el hierro unido a él (llamado también Transferrin diférrico), y permiten su ingreso a través de la membrana celular mediante un proceso conocido como endocitosis (cf. [11]). El nivel de actividad de los TfR1 es regulado por las IRP.

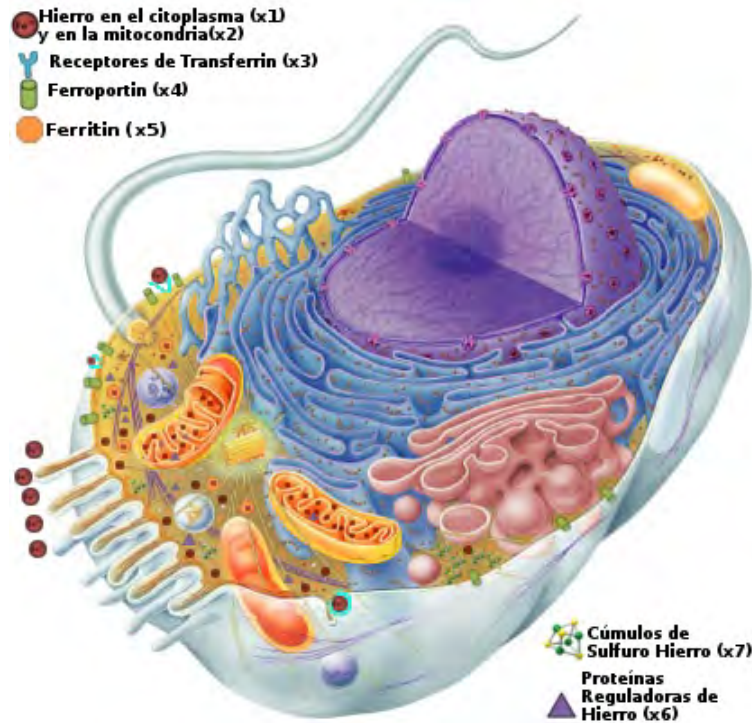


FIGURA 1.1: Célula animal, junto con los diversos componentes clave para la homeostasis del hierro. (Figura modificada de [4] p. 100)

1.1.3. Destino del hierro en el citoplasma

Una vez dentro de la célula el hierro se acumula en el citoplasma formando las denominadas piscinas de hierro, en estas piscinas el hierro puede tener tres destinos (Figura 1.2):

1. El hierro es tomado por el Ferritin (Ft), una proteína con una acción dual en el citoplasma: de almacenamiento y de descomposición.
2. El nivel de hierro en el citoplasma puede disminuir debido a su reacción con los Compuestos Reactivos con el Oxígeno (ROS por sus siglas en inglés), a través de la Reacción de Fenton.
3. El hierro restante puede circular hacia la mitocondria.

El Fe^{3+} en el citoplasma es almacenado por la proteína Ferritin. Como se mencionó arriba el Ferritin tiene una acción de almacenamiento y de descomposición.

En su acción de almacenamiento el Ferritin aísla al hierro de las piscinas, cada polímero de Ferritin puede contener hasta 4500 átomos de hierro. Entonces el Ferritin actúa como un depósito de hierro, capturándolo cuando hay un exceso de este y liberándolo cuando se requiere.

Como se mencionó anteriormente, el hierro es vital para las células debido a su capacidad de reaccionar con los ROS, y por su participación en el proceso de respiración celular. Entre los principales ROS se encuentran los iones de oxígeno y el peróxido de hidrógeno. El incremento en la actividad entre el hierro con los ROS puede resultar en un daño significativo a la estructura celular. La acumulación de estos daños se conoce como estrés oxidativo. Por otra parte, las células poseen mecanismos para defenderse del estrés oxidativo, estos mecanismos dependen de diversas enzimas como la peroxirredoxina.

1.1.4. Destino del hierro en la mitocondria

El mecanismo específico por medio del cual el hierro ingresa a la mitocondria es desconocido. Más adelante, cuando presentemos nuestro modelo matemático volveremos a este punto. De la misma manera como ocurre después de su ingreso en el citoplasma, una vez en la mitocondria el hierro yace en una piscina, en donde puede ser aislado por el Ferritin mitocondrial (mtFt) para su almacenamiento, o bien puede ser removido por los ROS mitocondriales.

Dentro de la mitocondria se encuentra una proteína llamada Frataxin (FXN), cuya función específica es la de distribuir el hierro para la formación de los cúmulos de Sulfuro-Hierro (ISC's por sus siglas en inglés).

La deficiencia de FXN puede generar una falla en el ciclo del ácido cítrico (generador de ATP), mientras que el exceso de dichas proteínas reduce la cantidad de ISC. Los ISC influyen en la respiración celular y se necesitan muy pocos ISC para llevarla a cabo, las proteínas ISC se dirigen hacia el citoplasma desde donde envían señales a los IRP para que estos incrementen el ingreso de hierro a la célula, activando las bombas proteínicas encontradas en la membrana celular (los Tfr1). Cabe destacar que en la literatura se habla de dos tipos de proteínas reguladoras de hierro, las IRP1 y las IRP2 (cf. [1, 2, 11]); por simplicidad, en este trabajo consideraremos a estos dos tipos de proteínas como uno solo y lo denotaremos por IRP. Las IRP responden ante la presencia o ausencia de los ISC

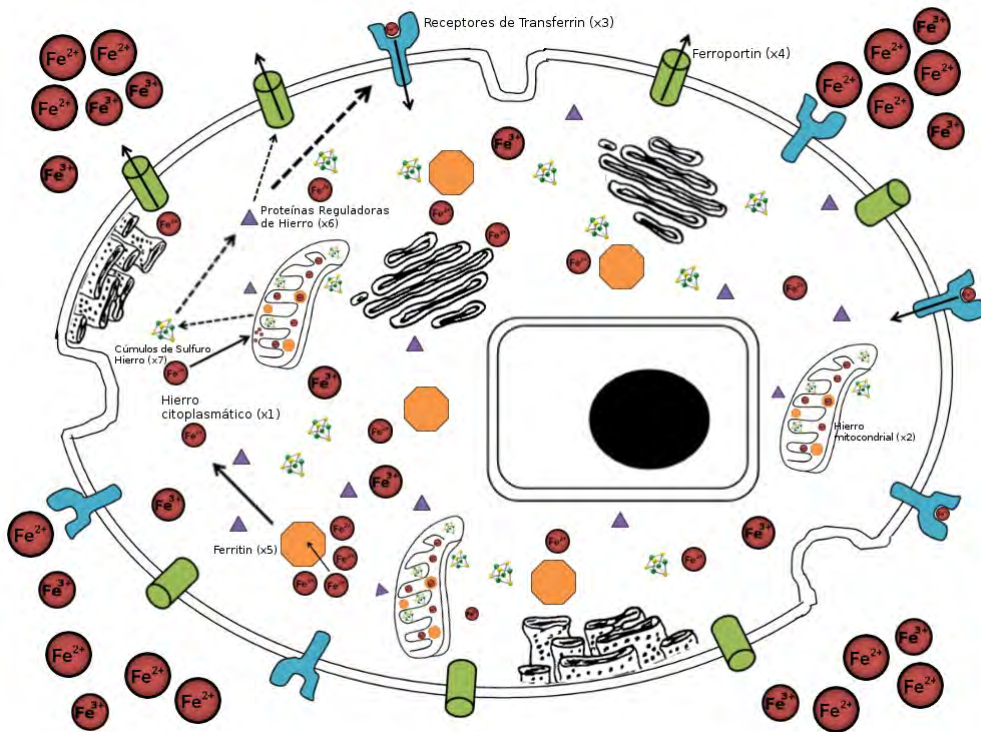


FIGURA 1.2: Interacciones entre los distintos agentes de la homeostasis del hierro celular. El hierro en el torrente sanguíneo ingresa al citoplasma por medio de los TfR1. Después puede ser almacenado por el Ft, reaccionar con los ROS o ingresar en la mitocondria. En la mitocondria el hierro reacciona con los FXN y produce los ISC, estos reaccionan a su vez con los IRP. Los IRP excitan la actividad de los TfR1 para permitir el ingreso de más hierro al citoplasma, o también para activar el Ferroportin el cual expulsa el hierro del citoplasma al exterior de la célula.

y también a los niveles de hierro en el citoplasma (cf. [20]). Cuando los ISC se encuentran dentro de sus niveles normales, las IRP se comportan como la Aconitasa citoplasmática, la cual es una proteína que participa en el ciclo del ácido cítrico. Cuando los ISC se encuentran a un nivel por debajo del normal, las IRP activan la transcripción del RNA mensajero cuya finalidad es la de permitir el ingreso de más hierro en la célula e inhibir a la proteína Ferroportin (ver siguiente sección) y al Ft, aumentando de ésta manera la concentración de hierro en el citoplasma.

1.1.5. Excreción del hierro en el citoplasma

Algunas células, como las del Sistema Nervioso Central, tienen que liberar el hierro de una manera controlada para asegurar la disponibilidad de dicho metal cuando sea necesario. Además, dado que el exceso de hierro dentro de la célula es tóxico, es necesario un mecanismo para liberar el hierro que es prescindible.

La proteína llamada Ferroportin (FPN) es la encargada de exportar el hierro desde el citoplasma. El Ferroportin se localiza en la membrana celular (Figura 1.2), desde donde controla la salida del hierro hacia el torrente sanguíneo. Ésta proteína es de vital importancia, por ejemplo, para la transferencia de hierro entre un embrión y su madre. En contraste, el Ferroportin tiene un papel menor en la exportación del hierro fuera de los hepatocitos (células del hígado).

En las células se lleva a cabo la oxidación del hierro ferroso (Fe^{2+}) en hierro férrico (Fe^{3+}), para ello se requiere de la enzima catalizadora ferroxidasa. El Ferroportin se encarga principalmente de conducir iones de Fe^{2+} . Hasta ahora, el sitio exacto en donde la ferroxidasa realiza la oxidación es desconocido, pero la oxidación de Fe^{2+} en Fe^{3+} debe llevarse a cabo para que este último pueda circular en el torrente sanguíneo unido con las proteínas en el plasma.

1.2. Potenciales de activación e inhibición

Esta sección es importante pues en ella se presentan dos potenciales de regulación que se emplearán para modelar los procesos que participan en el tránsito del hierro en el citoplasma y en la mitocondria. En la primera parte se estudia cada potencial de regulación por separado. En la segunda parte se presentan tres modelos del metabolismo de dos sustancias que interactúan a través de los potenciales de regulación, estos modelos servirán de antesala para el trabajo en el capítulo 2.

1.2.1. Potenciales tipo I y II

Típicamente (cf. [5, 7, 20]) los mecanismos de regulación en rutas metabólicas se modelan con dos tipos de potenciales a continuación:

$$\text{Tipo I: } \frac{\beta}{\kappa + x}, \quad \text{Tipo II: } \frac{\beta x}{\kappa + x}. \quad (1.1)$$

Al potencial tipo II también se le conoce como funcional Holling tipo II. β es el coeficiente de flujo máximo y κ es comúnmente denominada umbral de activación. x es la variable por regular (activar o inhibir), entonces estos términos determinarán el crecimiento de esa variable y por lo tanto aparecerán en una ecuación de primer orden para x . En este apartado se estudiará el efecto que por sí solos tienen cada uno de los potenciales en el crecimiento de una sola variable.

Potencial tipo I. Considérese la ecuación diferencial siguiente en donde todas las constantes son positivas,

$$\dot{x} = -\gamma x + \frac{\beta}{\kappa + x}. \quad (1.2)$$

La ecuación que determina los puntos de equilibrio del sistema es

$$-\gamma x + \frac{\beta}{\kappa + x} = 0,$$

de donde se obtiene que $x^2 + \kappa x - \beta\gamma^{-1} = 0$, cuyas soluciones son

$$x_{\pm} = \frac{1}{2} \left(-\kappa \pm \sqrt{\kappa^2 + 4\beta\gamma^{-1}} \right). \quad (1.3)$$

Dado que solo nos interesan soluciones no negativas, el único punto de equilibrio relevante es $x^* = x_+$. En la Figura 1.3 se establece que x^* es localmente estable. El sistema (1.2) puede integrarse explícitamente dado que se trata de una ecuación separable, aquí sin embargo solo nos interesa el comportamiento cualitativo (cf. Figura 1.4).

Como se muestra en la Figura 1.4, dependiendo del valor de la condición inicial $x_0 = x(0) > 0$, $x(t)$ alcanzará su valor de equilibrio x^* incrementando o disminuyendo, es decir, por efecto de su activación o inhibición, respectivamente (de ahí que a los potenciales del tipo I y II se les conozca como potenciales de activación e inhibición).

Potencial tipo II. De manera similar a la anterior, considere el sistema

$$\dot{x} = -\gamma x + \frac{\beta x}{\kappa + x} \quad (1.4)$$

en donde todas las constantes son positivas. Los puntos de equilibrio de (1.4) son $x_1 = 0$ y $x_2 = -\kappa + \beta\gamma^{-1}$. Note que el segundo punto de equilibrio puede ser positivo o negativo, para fijar ideas vamos a considerar que es positivo es decir

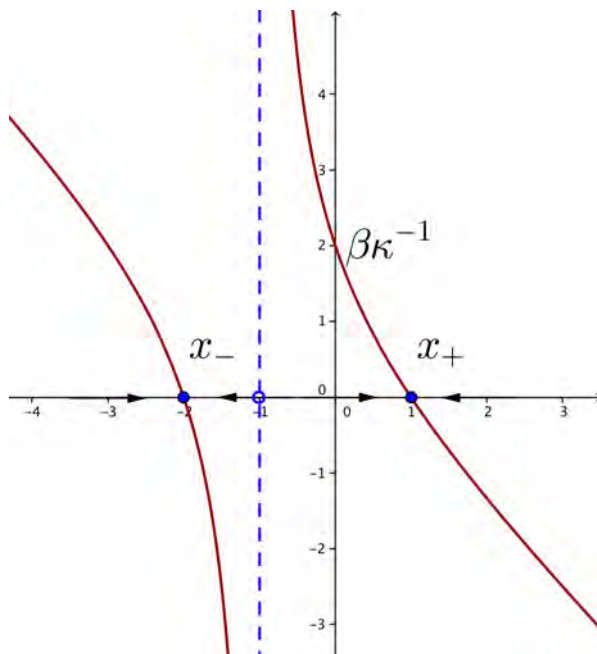


FIGURA 1.3: Estabilidad del sistema (1.2) cuando $\kappa = \gamma = 1$ y $\beta = 2$.

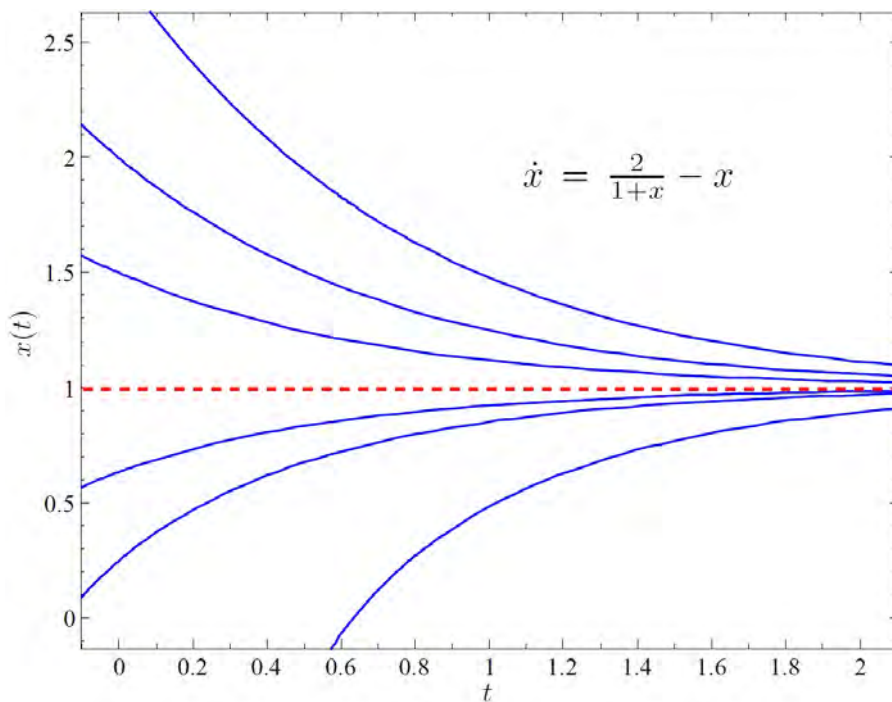


FIGURA 1.4: Curvas solución de (1.2) cuando $\kappa = \gamma = 1$ y $\beta = 2$.

que $\kappa < \beta\gamma^{-1}$ (el caso $\kappa > \beta\gamma^{-1}$ si bien es similar no es biológicamente relevante). En la Figura 1.5 se demuestra que el origen es inestable y x_2 es localmente estable. En la Figura 1.6 se muestran algunas curvas solución que ejemplifican el comportamiento de los puntos de equilibrio (al igual que en el caso anterior, la integración del sistema puede llevarse a cabo).

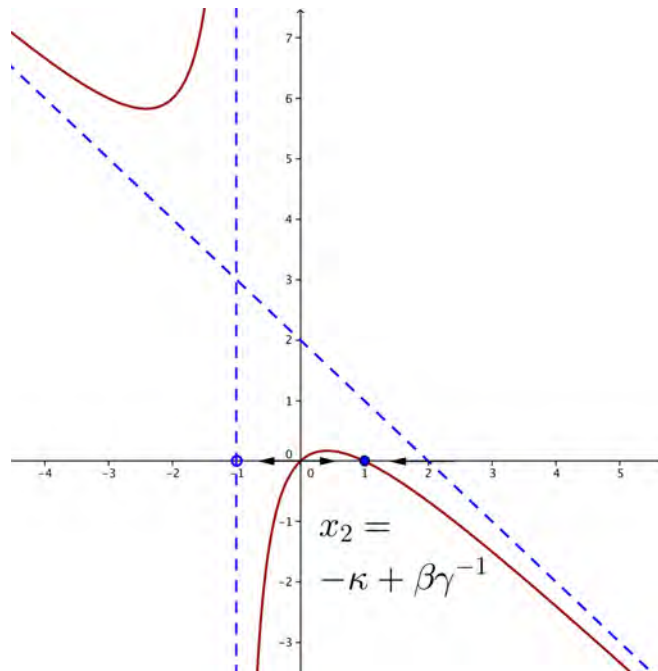
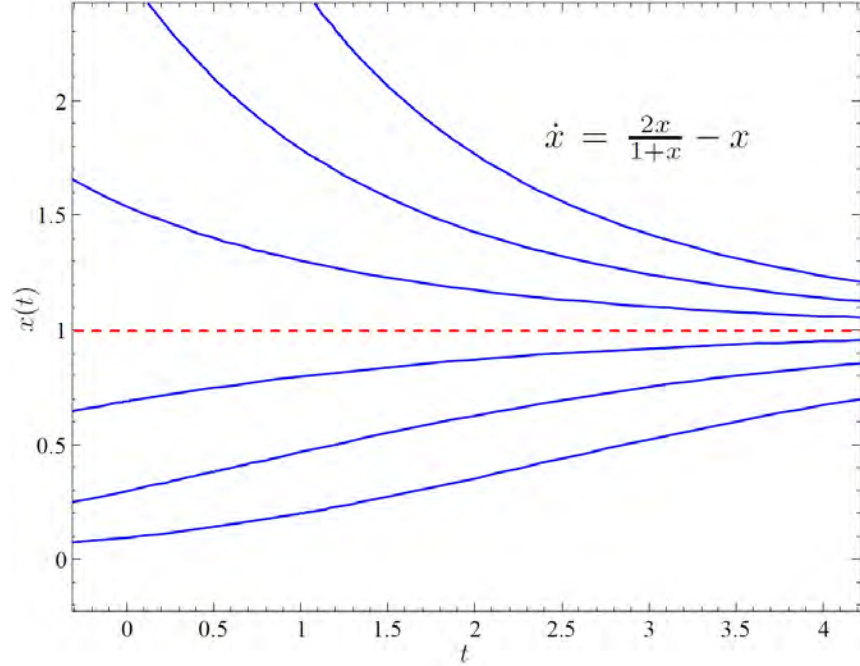


FIGURA 1.5: Estabilidad del sistema (1.4) cuando $\kappa = \gamma = 1$ y $\beta = 2$.

1.2.2. Ejemplos

En el apartado anterior se estudió el efecto de los potenciales (1.1) sobre una sola variable. En este apartado se considera el efecto de estos mismos potenciales en tres sistemas acoplados de dos variables, en cada caso el acoplamiento se hace de distinta forma. Estos ejemplos servirán de referencia cuando se estudie el modelo de la homeostasis del hierro celular en la sección siguiente, el cual puede pensarse como una generalización de ellos. Se verá cómo incluso en estos sistemas con dos grados de libertad el problema de determinar la existencia y estabilidad de puntos de equilibrio positivos podría no ser sencillo e incluso ya captura algunas de las características que se observarán en el modelo de la sección siguiente.

FIGURA 1.6: Curvas solución de (1.4), para el caso $\kappa = \gamma = 1$ y $\beta = 2$.

Ejemplo 1. En este caso se tiene un sistema de dos variables, acoplados a través del coeficiente de flujo del potencial de regulación de la primera variable solamente, es decir, que la segunda variable dicta la dinámica del sistema completo,

$$\dot{x} = -\gamma_1 x + \frac{\beta_1 y}{\kappa_1 + x}, \quad \dot{y} = -\gamma_2 y + \frac{\beta_2}{\kappa_2 + y}. \quad (1.5)$$

Primeramente se determinan los puntos de equilibrio del sistema. Igualando a cero el lado derecho de la segunda ecuación y eliminando denominadores se llega a que $y^2 + \kappa_2 y - \beta_2 \gamma_2^{-1} = 0$, entonces

$$y_{\pm} = -\frac{\kappa_2}{2} \pm \sqrt{\frac{\kappa_2^2}{4} + \frac{\beta_2}{\gamma_2}}. \quad (1.6)$$

Si los parámetros son todos no negativos (el cual es el caso de este trabajo), entonces $y_- \leq 0$ y $y_+ \geq 0$. Substituyendo en el valor y_* de la segunda coordenada del punto de equilibrio en el lado derecho de la primera ecuación e igualando a

cero se llega a que $x^2 + \kappa_1 x - \beta_1 \gamma_1^{-1} y_* = 0$, entonces

$$x_{\pm} = \frac{-\kappa_1}{2} \pm \sqrt{\frac{\kappa_1^2}{4} + \beta_1 \gamma_1^{-1} y_*}. \quad (1.7)$$

(1.6) y (1.7) implican que el sistema (1.5) tiene, en general, cuatro puntos de equilibrio.

Suponiendo que todos los parámetros son positivos entonces $y_+ > 0$ y por lo tanto $x_+ > 0$, es decir (1.5) tiene un punto de equilibrio positivo; más aún, este es el único punto de equilibrio positivo y por lo tanto relevante dentro de contexto biológico de este trabajo.

La estabilidad lineal del equilibrio positivo se determina a partir de los valores propios de la matriz jacobiana,

$$A = \begin{bmatrix} -\gamma_1 - \beta_1 y_* (\kappa_1 + x_*)^{-2} & \beta_1 (\kappa_1 + x_*)^{-1} \\ 0 & -\gamma_2 - \beta_2 (\kappa_2 + y_*)^{-2} \end{bmatrix}.$$

Trivialmente $\lambda_1 = -\gamma_1 - \beta_1 y_* (\kappa_1 + x_*)^{-2} < 0$ y $-\gamma_2 - \beta_2 (\kappa_2 + y_*)^{-2} < 0$, son los valores propios de A . Por lo tanto, el punto de equilibrio positivo de (1.5) es linealmente asintóticamente estable, y por el teorema de Hartman-Grobman (cf. Sección C.3.2) el flujo del sistema no lineal es conjugado al flujo del sistema lineal asociado $\dot{\xi} = A\xi$ en una vecindad de dicho punto; es decir, que el punto de equilibrio positivo es un nodo estable. En la Figura 1.7 se presentan algunas trayectorias representativas del sistema (1.5).

Ejemplo 2. En este caso el acoplamiento de la primera ecuación con segunda variable se da a través del coeficiente de degradación γ y es una función lineal de y . En la segunda ecuación el acoplamiento con la primera variable es a través del coeficiente de flujo máximo β y también es una función lineal de x .

$$\dot{x} = -\gamma_1 y x + \frac{\beta_1}{\kappa_1 + x}, \quad \dot{y} = -\gamma_2 y + \frac{\beta_2 x}{\kappa_2 + y}. \quad (1.8)$$

Igualando a cero el lado derecho de la segunda ecuación y resolviendo para x se obtiene

$$x = \frac{\gamma_2}{\beta_2} y (\kappa_2 + y). \quad (1.9)$$

Substituyendo (1.9) en el lado derecho de la primera ecuación en (1.8), igualando a cero y simplificando, se llega a la siguiente ecuación polinomial para la segunda

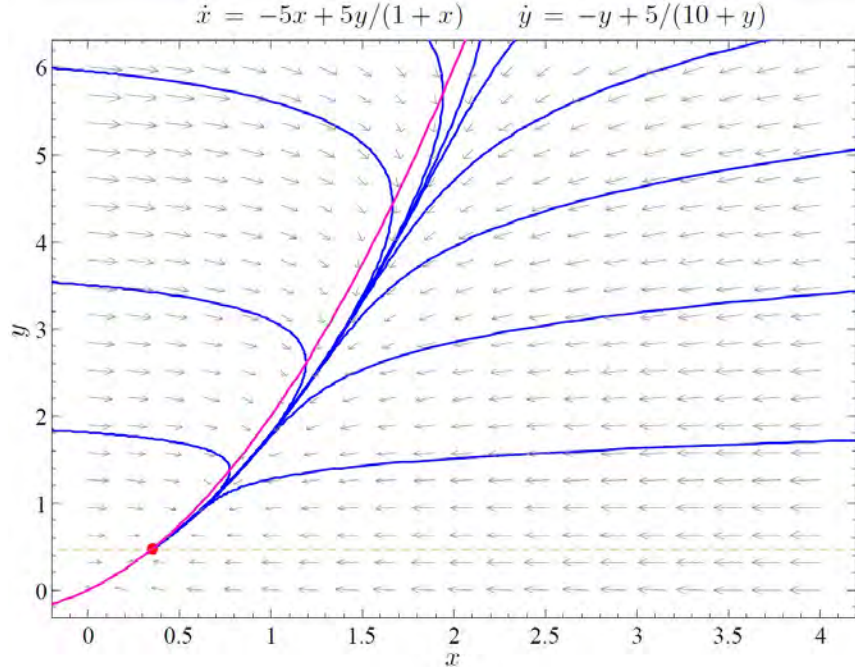


FIGURA 1.7: Trayectorias, campo de pendientes e isóclinas para el sistema (1.5) cuando $\beta_1 = \beta_2 = 5$, $\gamma_1 = 5$, $\gamma_2 = 1$, $\kappa_1 = 1$ y $\kappa_2 = 10$. El punto de equilibrio positivo es un nodo estable.

coordenada del punto de equilibrio,

$$y^5 + 2\kappa_2 y^4 + (\kappa_2^2 + \kappa_1 \beta_2 \gamma_2^{-1}) y^3 + \kappa_1 \kappa_2 \beta_2 \gamma_2^{-1} y^2 - \beta_1 \beta_2^2 \gamma_1^{-1} \gamma_2^{-2} = 0.$$

Si todos los parámetros son positivos, hay un solo cambio de signo entre los coeficientes del polinomio anterior. Entonces la regla de los signos de Descartes (cf. apéndice A) establece que existe una única raíz positiva $y_* > 0$. Substituyendo el valor de y_* en (1.9) se obtiene un único valor $x_* > 0$; es decir, que también en este caso hay un solo punto de equilibrio positivo.

Para determinar la estabilidad lineal del punto de equilibrio positivo, calculamos la matriz jacobiana del sistema (1.8),

$$A = \begin{bmatrix} -\gamma_1 y - \beta_1 (\kappa_1 + x)^{-2} & -\gamma_1 x \\ \beta_2 (\kappa_2 + y)^{-1} & -\gamma_2 - \beta_2 x (\kappa_2 + y)^{-2} \end{bmatrix}$$

Los valores propios de A son,

$$\lambda_{\pm} = \frac{1}{2} \left[-\gamma_1 y - \gamma_2 - \beta_1(\kappa_1 + x)^{-2} - \beta_2 x(\kappa_2 + y)^{-2} \pm \sqrt{(\gamma_1 y + \gamma_2 + \beta_1(\kappa_1 + x)^{-2} + \beta_2 x(\kappa_2 + y)^{-2} - 4\gamma_1 \beta_2 x(\kappa_2 + y)^{-1})} \right]$$

Observe que $Re(\lambda_{\pm}) < 0$ por lo que el punto de equilibrio positivo es linealmente asintóticamente estable, es decir que se trata de un nodo estable o de un punto espiral estable. En la Figura 1.8 se presentan algunas trayectorias representativas del sistema.

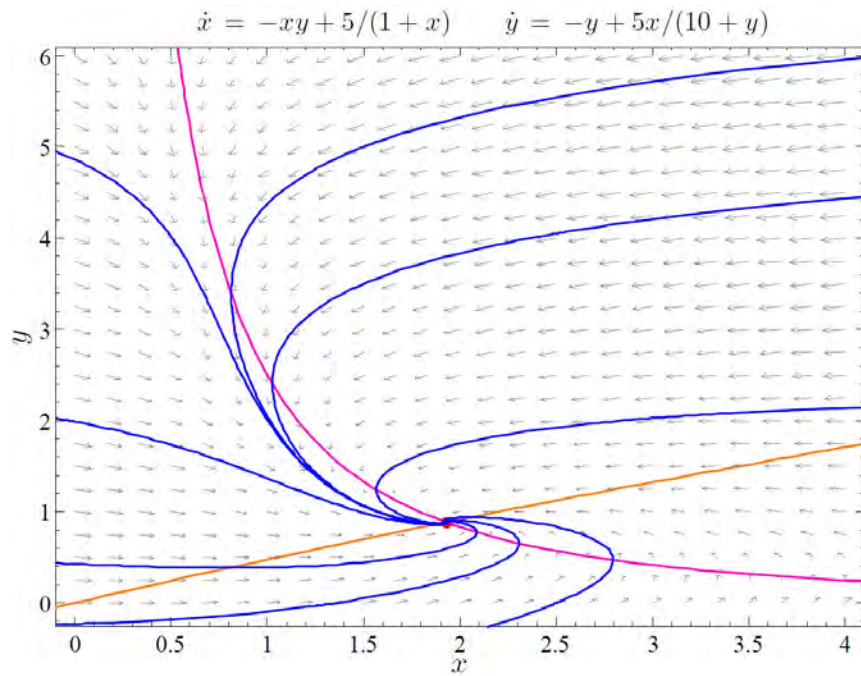


FIGURA 1.8: Trayectorias, campo de pendientes e isóclinas para el sistema (1.8) cuando $\beta_1 = \beta_2 = 5$, $\gamma_1 = \gamma_2 = 1$, $\kappa_1 = 1$, $\kappa_2 = 10$. El punto de equilibrio positivo es un punto espiral estable.

Ejemplo 3. Finalmente se propone un caso en el que las variables tienen una producción que se modela a través de potenciales del tipo I. Sin embargo tales términos aparecen intercambiados en las ecuaciones, lo cual establece el acoplamiento entre ellas.

$$\dot{x} = -\gamma_1 x + \frac{\beta_1 x}{\kappa_1 + x} + \frac{\beta'_1}{\kappa'_1 + y}, \quad \dot{y} = -\gamma_2 y + \frac{\beta_2}{\kappa_2 + x}. \quad (1.10)$$

Igualando a cero el lado derecho de la segunda ecuación y resolviendo para y , se obtiene

$$y = \frac{\beta_2}{\gamma_2(\kappa_2 + x)}. \quad (1.11)$$

Substituyendo (1.11) en el lado derecho de la primera ecuación de (1.10), igualando a cero y reduciendo se llega al siguiente polinomio:

$$x^3 + \left(\kappa_1 + \kappa_2 + \frac{\beta_2}{\gamma_2 \kappa'_1} - \frac{\beta_1}{\gamma_1} - \frac{\beta'_1}{\gamma_1 \kappa'_1} \right) x^2 + \left(\frac{\kappa_1 \beta_2}{\gamma_2 \kappa'_1} - \frac{\beta_1 \kappa_2}{\gamma_1} - \frac{\beta'_1 (\kappa_1 + \kappa_2)}{\gamma_1 \kappa'_1} \right) x - \frac{\beta'_1 \kappa_1 \kappa_2}{\gamma_1 \kappa'_1} = 0. \quad (1.12)$$

Dado que el término constante es negativo, al menos hay un cambio de signo entre los coeficientes; por lo tanto, el polinomio tiene al menos una raíz positiva $x_* > 0$. Substituyendo x_* en (1.11) se obtiene un valor positivo para la segunda coordenada del punto de equilibrio, $y_* > 0$. Queda entonces establecido que el sistema (1.10) tiene al menos un punto de equilibrio positivo (biológicamente relevante). Claramente, si las siguientes desigualdades se cumplen entonces solo hay un punto de equilibrio positivo,

$$\kappa_1 + \kappa_2 + \frac{\beta_2}{\gamma_2 \kappa'_1} \geq \frac{\beta_1}{\gamma_1} + \frac{\beta'_1}{\gamma_1 \kappa'_1}, \quad \frac{\kappa_1 \beta_2}{\gamma_2 \kappa'_1} \geq \frac{\beta_1 \kappa_2}{\gamma_1} + \frac{\beta'_1 (\kappa_1 + \kappa_2)}{\gamma_1 \kappa'_1}.$$

La matriz jacobiana del sistema (1.10) evaluada en un punto de equilibrio es

$$A = \begin{bmatrix} -\gamma_1 + \beta_1 \kappa_1 (\kappa_1 + x)^{-2} & -\beta'_1 (\kappa'_1 + y)^{-2} \\ -\beta_2 (\kappa_2 + x)^{-2} & -\gamma_2 \end{bmatrix}.$$

Cuyos valores propios pueden obtenerse con un cálculo directo y son los siguientes:

$$\lambda_{\pm} = \frac{1}{2} \left[- \left(\gamma_1 + \gamma_2 - \frac{\beta_1 \kappa_1}{(\kappa_1 + x)^2} \right) \pm \left(\left(\gamma_1 + \gamma_2 - \frac{\beta_1 \kappa_1}{(\kappa_1 + x)^2} \right)^2 - 4 \left(\gamma_1 \gamma_2 - \frac{\beta_1 \kappa_1 \gamma_2}{(\kappa_1 + x)^2} - \frac{\beta'_1 \beta_2}{(\kappa_2 + x)^2 (\kappa'_1 + y)^2} \right) \right)^{1/2} \right]$$

Se observa que $Re(\lambda_{\pm})$ puede tener cualquier signo, dependiendo de los valores de los parámetros. Entonces en este caso la estabilidad de un punto de equilibrio positivo puede cambiar dependiendo de los valores que se escojan para los

parámetros del sistema. En la Figura 1.9 se presentan algunas trayectorias del sistema (1.10), en el caso de la figura solo hay un punto de equilibrio positivo el cual es un nodo estable. Esta dependencia del número de puntos de equilibrio positivos, así como su estabilidad, de los valores de los parámetros, volverá a surgir de una forma más complicada cuando se estudie el modelo de la sección siguiente.

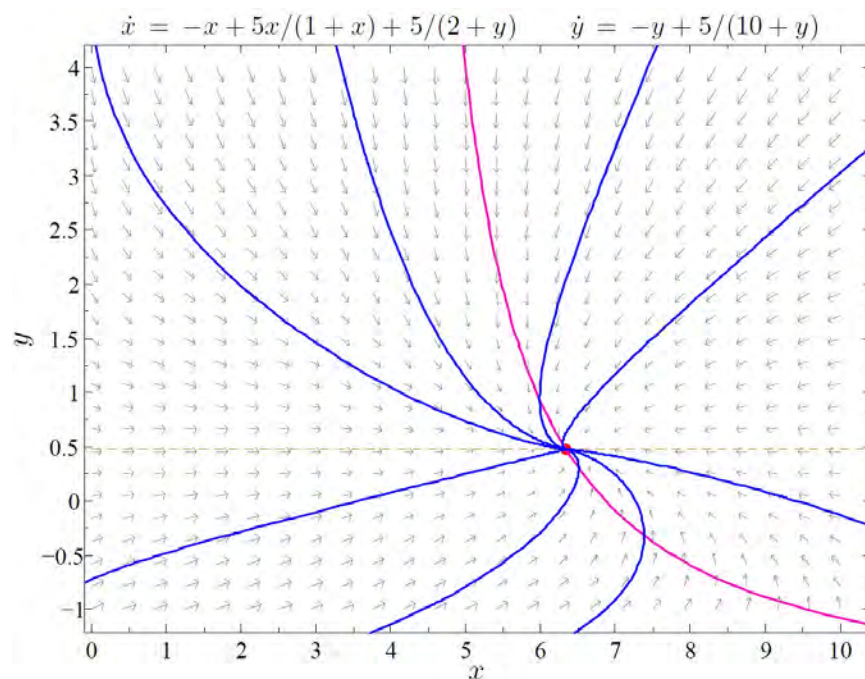


FIGURA 1.9: Trayectorias, campo de pendientes e isóclinas para el sistema (1.10) cuando $\beta_1 = \beta'_1 = 5$, $\beta_2 = 5$, $\gamma_1 = \gamma_2 = 1$, $\kappa_1 = 1$, $\kappa'_1 = 2$, $\kappa_2 = 10$. El punto de equilibrio positivo es un nodo estable

1.3. Presentación del modelo

En ésta sección se introduce un modelo matemático para representar el proceso de la homeostasis del hierro dentro de la célula. El modelo consiste de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, no lineales y acopladas.

El nivel de acumulación del hierro en el citoplasma, se representa por la variable x_1 . El hierro extracelular (F_0) ingresa al citoplasma unido a los Receptores de

Transferrin (TfR1), el nivel de expresión de éstos últimos se denota por la variable x_3 . El transporte de hierro realizado por los TfR1 está determinado por la disponibilidad de hierro extracelular y por los niveles de activación de dichos receptores. Como se mencionó con anterioridad, una vez dentro del citoplasma el hierro puede tener tres destinos: puede ser aislado por la proteína de almacenamiento Ferritin (Ft), cuyo nivel de acumulación se representa por la variable x_5 , o puede ser utilizado para su reacción con otros elementos (los ROS cuyo nivel se supone constante y se denota por κ_R), o bien puede transitar hacia la mitocondria. El nivel de acumulación del hierro en el citoplasma también puede disminuir debido a la excreción del hierro de la célula llevada a cabo por la proteína Ferroportin (FPN), cuyo nivel de expresión en el modelo se denota por la variable x_4 .

En síntesis, el nivel de acumulación del hierro en el citoplasma (x_1) puede aumentar debido al ingreso de aquél al citoplasma desde el exterior de la célula, o por su liberación de la proteína Ferritin (x_5). Por otro lado, x_1 puede disminuir por el tránsito del hierro hacia la mitocondria, por su excreción fuera de la célula, o bien por su almacenamiento en la proteína Ferritin. La actividad del Ferritin está controlada por las proteínas reguladoras de hierro (IRP), cuyo nivel de acumulación se denota por la variable x_6 .

El nivel de acumulación del hierro en la mitocondria es otra cantidad importante que nos interesa describir, y se denota por la variable x_2 . Una vez que el hierro ingresa a la mitocondria desde el citoplasma también puede tener tres destinos: puede ser almacenado en el Ferritin mitocondrial (cuya razón de absorción es constante y se denota en el modelo por μ_{mF}), también puede ser utilizado para diversas reacciones con otros elementos (la razón de absorción del hierro para esta finalidad se supone constante y se denota en el modelo por κ_R), o bien puede ser empleado para reaccionar con la proteína Frataxin (FXN) con la finalidad de crear cúmulos de sulfuro-hierro en el citoplasma (ISC). La razón de absorción del hierro para su reacción con el Frataxin es constante y está representada en el modelo por μ_X . El nivel de acumulación de los ISC se denota por x_7 .

El nivel de activación de los TfR1 (x_3) aumenta por la presencia de los IRP en el citoplasma, cuya concentración se denota por x_6 . La disminución en el nivel de activación de los TfR1 se debe únicamente a la degradación de dichos receptores. El mecanismo que acabamos de describir controla de manera similar el nivel de activación de la proteína Ferroportin (x_4).

El modelo para la homeostasis del hierro celular que se estudiará, considera un total de siete mecanismos de regulación los cuales representan relaciones de activación e inhibición de diversos procesos. En la sección anterior se estudió el efecto que los potenciales (1.1) tienen sobre la regulación de sustancias. Este efecto es muy similar al observado en experimentos de rutas metabólicas. En [15] se propuso un modelo para la homeostasis del hierro celular el cual emplea únicamente los potenciales (1.1) para reproducir el metabolismo de dicho elemento, dicho modelo es el siguiente:

$$\dot{x}_1 = \beta_T \frac{F_0}{\kappa_T + F_0} x_3 - \alpha_P x_1 x_4 + \mu_F x_5 - \beta_F \frac{1}{\kappa_F + x_6} x_1 - \beta_m \frac{x_1}{\kappa_m + x_1} - \kappa_R x_1 \quad (1.13)$$

$$\dot{x}_2 = \beta_m \frac{x_1}{\kappa_m + x_1} - (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) x_2 \quad (1.14)$$

$$\dot{x}_3 = \alpha_T \frac{x_6}{\kappa'_T + x_6} - \mu_T x_3 \quad (1.15)$$

$$\dot{x}_4 = \beta_P \frac{1}{\kappa_P + x_6} - \mu_P x_4 \quad (1.16)$$

$$\dot{x}_5 = \beta_F \frac{1}{\kappa_F + x_6} x_1 - \mu_F x_5 \quad (1.17)$$

$$\dot{x}_6 = \beta_I \frac{\kappa_I}{\kappa_I + x_1} - \mu_I x_6 + \beta_S \frac{\kappa'_I}{\kappa'_I + x_7} \quad (1.18)$$

$$\dot{x}_7 = \rho \mu_X x_2 - \mu_S x_7 \quad (1.19)$$

Como ya se mencionó en este trabajo nos enfocaremos en estudiar la existencia de puntos de equilibrio positivos, su estabilidad y la posibilidad de bifurcación. Estos puntos se desarrollarán en los siguientes tres capítulos.

Capítulo 2

Equilibrios y estabilidad estructural

En este capítulo se aborda el problema de existencia de puntos de equilibrio positivos y su estabilidad lineal. En la primera sección se definen los rangos de valores para los parámetros del sistema (1.13)-(1.19). En la sección dos se demuestra que dado el valor de la primera coordenada de un punto de equilibrio es posible determinar los valores de las coordenadas restantes. En la sección tres se establece que el sistema (1.13)-(1.19) siempre tiene al menos un punto de equilibrio positivo y por lo tanto biológicamente relevante. En la sección cuatro se calcula el espectro de la matriz L de la parte lineal del modelo y se introduce la idea de que el espectro de la matriz jacobiana A es una perturbación del espectro de L . En la sección cinco se establece que el sistema no incurre en bifurcación alrededor de puntos de equilibrio biológicamente relevantes. En la sección seis se calcula el polinomio característico de A . Finalmente, en la sección siete se discute la estabilidad estructural de los puntos de equilibrio y del espectro de A .

2.1. Parámetros del sistema

El modelo (1.13)-(1.19) contiene algunos parámetros cuyos valores no han sido reportados en la literatura hasta ahora, en esta sección se definen los valores de éstos parámetros.

Se llamará a los valores reportados en la tabla 2.1 “valores nominales” de los

Parámetro	ρ	F_0	β_T	κ_T	α_T
Valor	1	17 μM	800 $\mu\text{M seg}^{-1}$	1 μM	0.3 seg^{-1}
Parámetro	κ'_T	μ_F	β_F	κ_F	β_m
Valor	5 μM	0.5 seg^{-1}	5 $\mu\text{M seg}^{-1}$	4 μM	5 $\mu\text{M seg}^{-1}$
Parámetro	μ_X	κ_R	μ_{mF}	κ_P	μ_P
Valor	0.1 seg^{-1}	0.5 seg^{-1}	0.1 seg^{-1}	5 μM	1 seg^{-1}
Parámetro	β_P	μ_I	β_I	κ_I	κ'_I
Valor	10 $\mu\text{M seg}^{-1}$	0.1 seg^{-1}	1 $\mu\text{M seg}^{-1}$	4 μM	5 μM
Parámetro	β_S	μ_T	κ_m	α_P	μ_S
Valor	1 $\mu\text{M seg}^{-1}$	1 seg^{-1}	3 μM	10 seg^{-1}	0.05 seg^{-1}

CUADRO 2.1: Valores nominales de los parámetros del sistema (1.13)-(1.19)

parámetros del modelo. Con esto se quiere decir que para algunos de los parámetros del modelo, los valores de la tabla son los que con mayor frecuencia se reportan en la literatura, para modelos del mismo tipo que (1.13)-(1.19) (por ejemplo, véase [5] y [18]). Para los parámetros ($\rho, \mu_T, \mu_F, \mu_X, \kappa_R, \mu_{mF}, \mu_P, \beta_I, \kappa'_I, \mu_I$ y β_S), los cuales se introducen en el modelo (1.13)-(1.19) por vez primera, sus valores fueron sugeridos ([6]).

En este trabajo se asumirá que los parámetros del sistema pueden variar dentro de un cierto rango de valores, de esto dependerá el estudio de bifurcación que se hace más adelante. Durante la revisión de la literatura, se determinaron los siguientes rangos para F_0 , κ_F y κ_I :

parámetro	F_0	κ_F	κ_I
rango (μM)	[0.2,17]	[1.2,55]	[0.5,4]

CUADRO 2.2: Rango de valores para F_0 , κ_F y κ_I (cf. [20]).

Para κ_T , κ_m , κ_P y α_T se encontraron, con menos frecuencia que los valores en la tabla anterior, los siguientes valores (cf. [18, 20]):

parámetro	κ_T	κ_m	κ_P	α_T
valor	0.394	2	4	3.83×10^{-5}
unidades	μM			seg^{-1}

CUADRO 2.3: Otros valores encontrados en la literatura para κ_T , κ_m , κ_P y α_T .

En el capítulo cuatro las tablas 2.1, 2.2 y 2.3 jugarán un papel importante para las simulaciones numéricas.

En la siguiente sección se considera el problema de encontrar los puntos de equilibrio del modelo en función de sus parámetros.

2.2. Solución de $F(X; \alpha) = 0$

En esta sección se demuestra que el problema de encontrar los puntos de equilibrio del sistema (1.13)-(1.19) tiene solución explícita global. Precisamente, se demuestra que para cada valor de la variable x_1 cada una de las coordenadas restantes de un punto de equilibrio asumen un único valor, más aún cada uno de estos valores puede calcularse explícitamente. También se encuentra una relación de dependencia entre las coordenadas de un punto de equilibrio, la cual es análoga a la relación jerárquica establecida en el apéndice C.1.

De (1.14), $\dot{x}_2 = 0$ cuando

$$0 = \beta_m \frac{x_1}{\kappa_m + x_1} - x_2 \sigma,$$

en donde $\sigma = \mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R$, entonces

$$x_2 = \frac{\beta_m}{\sigma} \frac{x_1}{\kappa_m + x_1}. \quad (2.1)$$

Similarmente para las demás variables. Por ejemplo, $\dot{x}_3 = 0$ cuando

$$0 = \alpha_T \frac{x_6}{\kappa'_T + x_6} - \mu_T x_3, \quad \text{entonces} \quad x_3 = \frac{\alpha_T}{\mu_T} \frac{x_6}{\kappa'_T + x_6}. \quad (2.2)$$

$\dot{x}_4 = 0$ cuando

$$0 = \beta_P \frac{1}{\kappa_P + x_6} - \mu_P x_4, \quad \text{entonces} \quad x_4 = \frac{\beta_P}{\mu_P} \frac{1}{\kappa_P + x_6}. \quad (2.3)$$

$\dot{x}_5 = 0$ cuando

$$0 = \beta_F \frac{1}{\kappa_F + x_6} x_1 - \mu_F x_5, \quad \text{entonces} \quad x_5 = \frac{\beta_F}{\mu_F} \frac{x_1}{\kappa_F + x_6}. \quad (2.4)$$

$\dot{x}_7 = 0$ cuando

$$0 = \rho \mu_X x_2 - \mu_S x_7, \quad \text{entonces} \quad x_7 = \frac{\rho}{\mu_S} \mu_X x_2. \quad (2.5)$$

Substituyendo (2.1) en (2.5),

$$x_7 = \frac{\rho}{\mu_S} \frac{\beta_m}{\sigma} \mu_X \frac{x_1}{\kappa_m + x_1}. \quad (2.6)$$

$\dot{x}_6 = 0$ cuando

$$x_6 = \frac{\beta_I}{\mu_I} \frac{\kappa_I}{\kappa_I + x_1} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \frac{\kappa'_I}{\kappa'_I + x_7}. \quad (2.7)$$

Substituyendo (2.6) en (2.7),

$$x_6 = \frac{\beta_I}{\mu_I} \frac{\kappa_I}{\kappa_I + x_1} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \frac{\kappa'_I}{\kappa'_I + C_3 \frac{x_1}{\kappa_m + x_1}}, \quad (2.8)$$

con $C_3 = \frac{\rho}{\mu_S} \frac{\beta_m}{\sigma} \mu_X$.

Observe que cada una de las relaciones anteriores es inyectiva, es decir, para cada valor x_1 se tiene un solo valor x_i , $i = 2, 3, 4, 5, 6, 7$, lo cual denotamos como $X_0 = (x_1^0, x_2^0, x_3^0, x_4^0, x_5^0, x_6^0, x_7^0) = X_0[x_1^0]$. A continuación se demostrará que los valores que puede asumir x_1^0 , deben de satisfacer una condición muy específica.

Igualando a cero el lado derecho de (1.13) ($\dot{x}_1 = 0$) y substituyendo (2.2), (2.3) y (2.4), se tiene que

$$0 = \frac{\beta_T F_0 \alpha_T}{\mu_T (\kappa_T + F_0)} \frac{x_6}{\kappa'_T + x_6} - \frac{\alpha_P \beta_P}{\mu_P} \frac{x_1}{\kappa_P + x_6} + \mu_F \frac{\beta_F}{\mu_F} \frac{x_1}{\kappa_F + x_6} - \frac{\beta_F x_1}{\kappa_F + x_6} - \frac{\beta_m x_1}{\kappa_m + x_1} - \kappa_R x_1$$

y simplificando,

$$0 = C_1 \frac{x_6}{\kappa'_T + x_6} - C_2 \frac{x_1}{\kappa_P + x_6} - \beta_m \frac{x_1}{\kappa_m + x_1} - \kappa_R x_1,$$

con

$$C_1 = \frac{\beta_T F_0 \alpha_T}{\mu_T (\kappa_T + F_0)} \quad \text{y} \quad C_2 = \frac{\alpha_P \beta_P}{\mu_P}. \quad (2.9)$$

Entonces

$$\beta_m \frac{x_1}{\kappa_m + x_1} + \kappa_R x_1 = C_1 \frac{x_6}{\kappa'_T + x_6} - C_2 \frac{x_1}{\kappa_P + x_6}. \quad (2.10)$$

De (2.8), se tiene que x_6 está dado en términos de x_1 y substituyendo esta relación en (2.10), se llega a una expresión de la forma

$$A(x_1) = B(x_1), \quad (2.11)$$

en donde

$$A(x) = \beta_m \frac{x}{\kappa_m + x} + \kappa_R x \quad \text{y} \quad B(x) = \phi_1(x) - x\phi_2(x),$$

con

$$\phi_1(x) = \psi_1 \circ \psi_2(x) \quad \text{y} \quad \phi_2(x) = \psi_3 \circ \psi_2(x)$$

para

$$\psi_1(y) = \frac{C_1 y}{\kappa'_T + y}, \quad \psi_3(y) = \frac{C_2}{\kappa_P + y} \quad \text{y} \quad \psi_2(x) = \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I \kappa_I + x} + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I \kappa'_I + \frac{C_3 x}{\kappa_m + x}}.$$

Entonces los valores x_1^0 , son los valores de las abscisas de los puntos de intersección entre las gráficas de las funciones $A(x)$ y $B(x)$. Es decir, (2.11) es la condición que debe satisfacer x_1^0 .

Ejemplo. Para ilustrar lo anterior se han substituido los valores de los parámetros en la Tabla 2.1 y se han obtenido gráficas para las funciones $A(x)$ y $B(x)$. Una inspección cuidadosa de tales gráficas reveló en este caso cinco intersecciones, lo que corresponde a cinco puntos de equilibrio. En las figuras a continuación se presentan los resultados.

En el primer grupo de figuras a continuación se presentan las gráficas de $A(x)$ y de $B(x)$. Mientras que la gráfica de $A(x)$ presenta una asíntota vertical y una asíntota diagonal, la gráfica de $B(x)$ tiene dos pares de asíntotas. Debido a que la gráfica de $B(x)$ tiene un crecimiento muy acelerado, no es posible incluir en una sola figura inteligible los dos pares de asíntotas de $B(x)$. Por esta razón la gráfica de $B(x)$ se presenta en dos partes: la primera parte incluye al primer par de asíntotas (el par de asíntotas más negativo) y la segunda parte incluye al otro par de asíntotas. Entre sus pares de asíntotas $B(x)$ tiene un cero el cual no aparece en las gráficas.

En la Figura 2.2 se presenta la intersección entre las gráficas de $A(x)$ y $B(x)$ para x positivo. Esta es la intersección de relevancia para el modelo (1.13)-(1.19) porque da lugar a un punto de equilibrio positivo ($X_0 > 0$). En la siguiente sección se demuestra que cuando los parámetros del sistema son todos positivos hay un único punto de equilibrio positivo. En el grupo de figuras a continuación se presentan las intersecciones entre las gráficas de $A(x)$ y $B(x)$ alrededor de la asíntota de $A(x)$ (arriba), y alrededor de los pares de asíntotas de $B(x)$ (abajo). Las intersecciones entre $A(x)$ y $B(x)$ se retomarán en el capítulo 3.

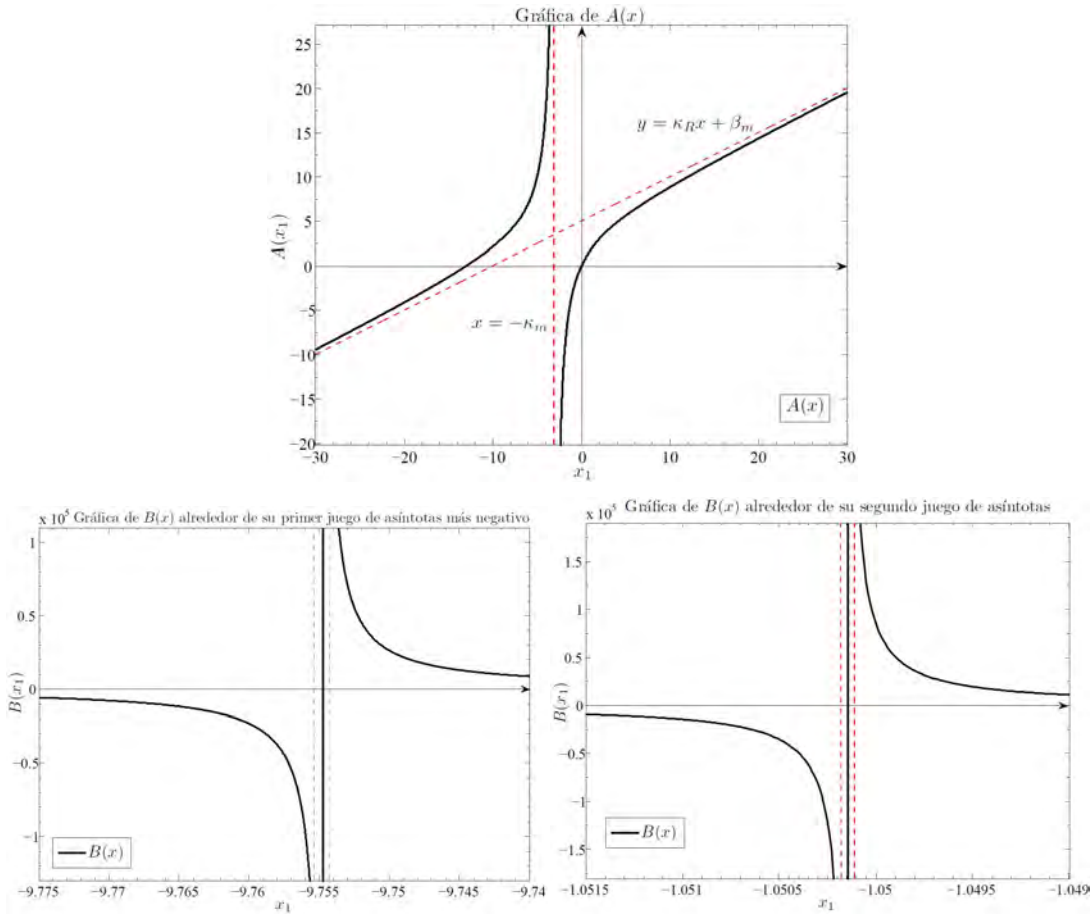
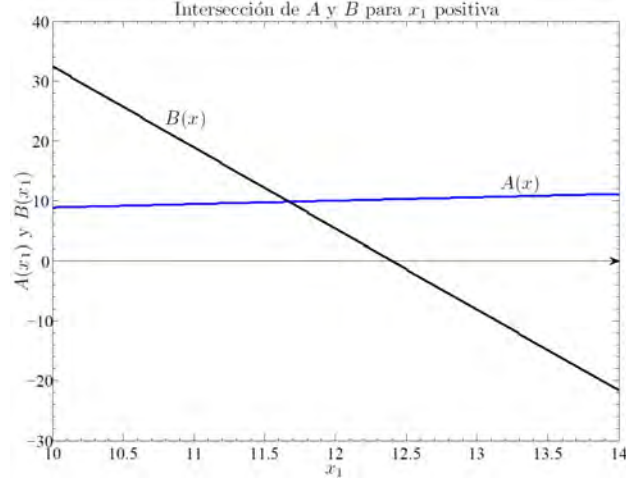


FIGURA 2.1: Arriba: gráfica de $A(x)$. Abajo: gráfica de $B(x)$ alrededor de su par de asíntotas más negativas (izquierda) y alrededor de su otro par de asíntotas.

2.3. Existencia de puntos de equilibrio positivos

En ésta sección se establece la existencia de al menos un punto de equilibrio positivo y, por lo tanto, biológicamente relevante. También se establecen condiciones suficientes para la unicidad de dicho punto.

FIGURA 2.2: Intersección de $A(x)$ y $B(x)$ para x positivo.

Supóngase que x satisface (2.11), es decir que es la primera coordenada de un punto de equilibrio, entonces

$$\frac{\beta_m x}{\kappa_m + x} + \kappa_R x = \frac{C_1 \left(\frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I(\kappa_I + x)} + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I(\kappa'_I + C_3 \frac{x}{\kappa_m + x})} \right)}{\kappa'_T + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I(\kappa_I + x)} + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I(\kappa'_I + C_3 \frac{x}{\kappa_m + x})}} - \frac{C_2 x}{\kappa_P + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I(\kappa_I + x)} + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I(\kappa'_I + C_3 \frac{x}{\kappa_m + x})}}. \quad (2.12)$$

La ecuación anterior está bien definida siempre y cuando

$$\kappa_m + x \neq 0, \quad \kappa_I + x \neq 0, \quad \kappa'_I + C_3 \frac{x}{\kappa_m + x} \neq 0, \quad (2.13)$$

$$\begin{aligned} \kappa_P + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I(\kappa_I + x)} + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I(\kappa'_I + C_3 \frac{x}{\kappa_m + x})} &\neq 0, \\ \kappa'_T + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I(\kappa_I + x)} + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I(\kappa'_I + C_3 \frac{x}{\kappa_m + x})} &\neq 0. \end{aligned} \quad (2.14)$$

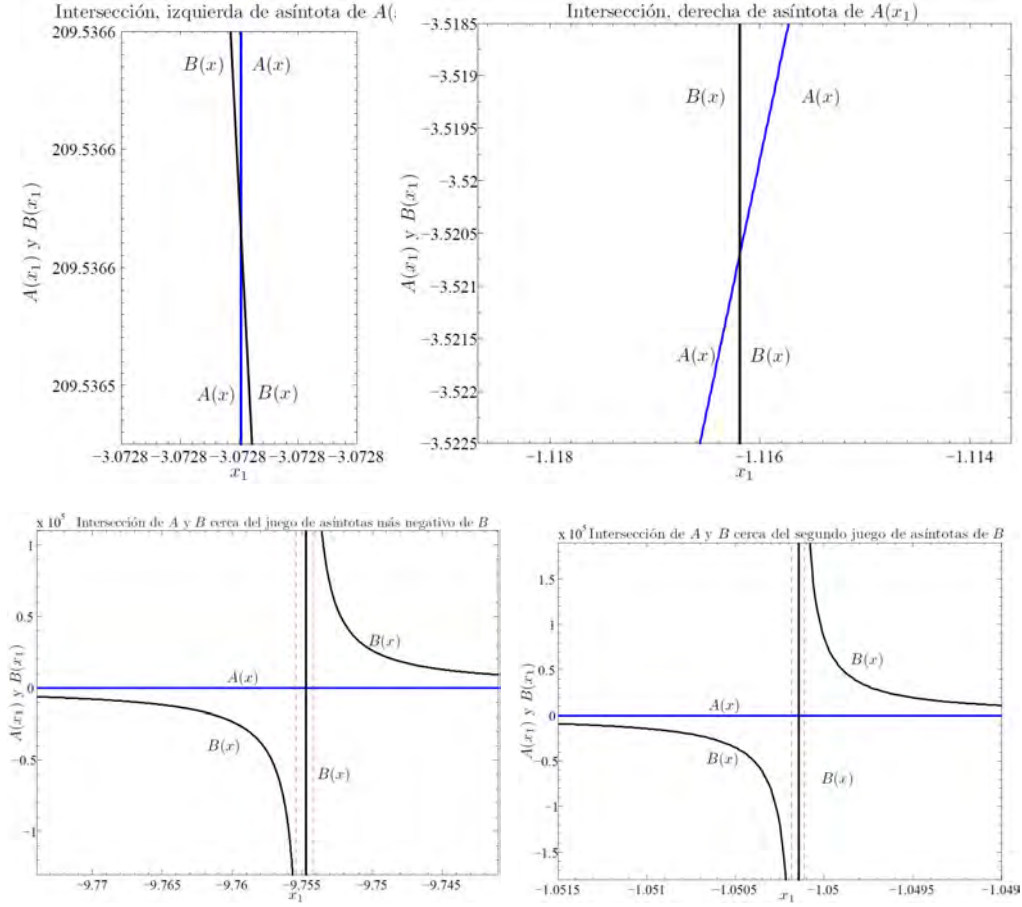


FIGURA 2.3: Arriba: intersecciones entre $A(x)$ y $B(x)$ a la izquierda de la asíntota de $A(x)$ (izquierda), y a la derecha. Abajo: intersecciones entre $A(x)$ y $B(x)$ alrededor de las asíntotas más negativas de $B(x)$ (izquierda), y el segundo par de asíntotas.

Multiplicando (2.12) por los lados izquierdos de (2.14) se obtiene

$$\begin{aligned}
& C_1 \left(\frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I (\kappa_I + x)} + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I \left(\kappa'_I + C_3 \frac{x}{\kappa_m + x} \right)} \right) \left(\frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I (\kappa_I + x)} + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I \left(\kappa'_I + C_3 \frac{x}{\kappa_m + x} \right)} \right) + \\
& \quad - C_2 x \left(\kappa'_T + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I (\kappa_I + x)} + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I \left(\kappa'_I + C_3 \frac{x}{\kappa_m + x} \right)} \right) \\
& = \left(\beta_m \frac{x}{\kappa_m + x} + \kappa_R x \right) \left(\kappa_P + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I (\kappa_I + x)} + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I \left(\kappa'_I + C_3 \frac{x}{\kappa_m + x} \right)} \right) \times \\
& \quad \left(\kappa'_T + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I (\kappa_I + x)} + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I \left(\kappa'_I + C_3 \frac{x}{\kappa_m + x} \right)} \right)
\end{aligned} \tag{2.15}$$

Multiplicando ahora por $(\kappa_m + x)^3(\kappa_I + x)^2(\kappa'_I + C_3\frac{x}{\kappa_m+x})^2$ se obtiene

$$\begin{aligned} & (\kappa_m + x)\{C_1\Pi_1(x)(\kappa_P\Pi_2(x) + \Pi_1(x)) - C_2x\Pi_2(x)(\kappa'_T\Pi_2(x) + \Pi_1(x))\} \\ & = (\beta_mx + \kappa_Rx(\kappa_m + x))(\kappa_P\Pi_2(x) + \Pi_1(x))(\kappa'_T\Pi_2(x) + \Pi_1(x)) \end{aligned} \quad (2.16)$$

en donde

$$\Pi_1(x) = \frac{\beta_I\kappa_I}{\mu_I}(\kappa'_I(\kappa_m + x) + C_3x) + \frac{\beta_S\kappa'_I}{\mu_I}(\kappa_m + x)(\kappa_I + x), \quad (2.17)$$

$$\Pi_2(x) = (\kappa_I + x)(\kappa'_I(\kappa_m + x) + C_3x). \quad (2.18)$$

(2.16) puede reescribirse de la siguiente forma

$$\begin{aligned} 0 = P_6(x) := & (\kappa_P\Pi_2(x) + \Pi_1(x)) \times \\ & \left[\frac{1}{2}(\beta_mx + \kappa_Rx(\kappa_m + x))(\kappa'_T\Pi_2(x) + \Pi_1(x)) - C_1(\kappa_m + x)\Pi_1(x) \right] + (\kappa'_T\Pi_2(x) + \\ & \Pi_1(x)) \left[C_2x(\kappa_m + x)\Pi_2(x) + \frac{1}{2}(\beta_mx + \kappa_Rx(\kappa_m + x))(\kappa_P\Pi_2(x) + \Pi_1(x)) \right], \end{aligned} \quad (2.19)$$

el subíndice en $P_6(x)$ indica que este es un polinomio de grado 6. De hecho

$$P_6(x) = a_6x^6 + a_5x^5 + a_4x^4 + a_3x^3 + a_2x^2 + a_1x + a_0.$$

Las expresiones para los coeficientes de este polinomio son demasiado largas para incluirse aquí, referimos al lector al Apéndice A.

De lo anterior se desprenden los siguientes resultados:

Lema 2.1. *Si \bar{x} es tal que $A(\bar{x}) = B(\bar{x})$, entonces $P_6(\bar{x}) = 0$. Similarmente, si $P_6(\bar{x}) = 0$ y se cumplen las condiciones (2.13) y (2.14), entonces también se cumple que $A(\bar{x}) = B(\bar{x})$.*

Demostración. Nótese que si $A(\bar{x}) = B(\bar{x})$ entonces implícitamente se están asumiendo (2.13) y (2.14) (con $x = \bar{x}$), por lo tanto las manipulaciones que llevaron a $P_6(x) = 0$ son válidas también en este caso. La segunda parte del lema es simplemente revertir los pasos que condujeron a $P_6(x) = 0$. \square

Lema 2.2. *Si todos los parámetros del sistema (1.13)-(1.19) son positivos, entonces existe $\tilde{x} > 0$ tal que $P_6(\tilde{x}) = 0$. Si además se satisfacen las condiciones (2.20) a (2.22) entonces \tilde{x} es único.*

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \left[\kappa_R \left(\kappa'_T \kappa_I (\kappa'_I + C_3) + \kappa'_T \kappa'_I \kappa_m + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I} (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} (\kappa_I + \kappa_m) \right) \right. \\ \left. + (\beta_m + \kappa_R \kappa_m) \left(\kappa'_T (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} \right) \right] > C_1 \left(\frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} \right), \end{aligned} \quad (2.20)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \left[(\beta_m + \kappa_R \kappa_m) \left(\kappa'_T \kappa_I (\kappa'_I + C_3) + \kappa'_T \kappa'_I \kappa_m + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I} (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} (\kappa_I + \kappa_m) \right) \right. \\ \left. + \kappa_R \kappa_m \kappa_I \kappa'_I \left(\kappa'_T + \frac{\beta_I}{\mu_I} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \right) \right] > C_1 \left(\frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I} (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} (\kappa_I + 2\kappa_m) \right), \end{aligned} \quad (2.21)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \left[(\beta_m + \kappa_R \kappa_m) (\kappa_I \kappa'_I \kappa_m) \left(\kappa'_T + \frac{\beta_I}{\mu_I} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \right) \right] \\ > C_1 \left(\frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I} (2\kappa'_I \kappa_m + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} (2\kappa_I \kappa_m + \kappa_m^2) \right). \end{aligned} \quad (2.22)$$

Demostración. Ver Apéndice A. □

Cabe destacar que las condiciones del lema anterior no son necesarias, sin embargo tales condiciones tienen sentido dentro del contexto biológico del modelo. La demostración del lema 2.2 se basa en la regla de los signos de Descartes.

2.4. Diagonalización de la matriz L

En esta sección se demuestra que la parte lineal del sistema (1.13)-(1.19), LX , es diagonalizable (L es una matriz que se define más abajo). Más aún, si los parámetros del sistema son todos positivos, entonces el espectro de L , σ_L es real y negativo. La relevancia de este hecho estriba en que el espectro de la matriz jacobiana A del sistema alrededor de cualquier punto de equilibrio, puede pensarse como una perturbación de σ_L , en un sentido que se explicará más adelante y que se hará más evidente en el capítulo 4.

El sistema (1.13)-(1.19) es de la forma $\dot{X} = LX + N(X) = F(X)$, en donde

$$L = \begin{bmatrix} -\kappa_R & 0 & \frac{\beta_T F_0}{\kappa_T + F_0} & 0 & \mu_F & 0 & 0 \\ 0 & -(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_T & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_P & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_F & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_I & 0 \\ 0 & \rho\mu_X & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_S \end{bmatrix}, \quad (2.23)$$

$$N(X) = \left(-\alpha_P x_1 x_4 - \frac{\beta_F x_1}{\kappa_F + x_6} - \frac{\beta_m x_1}{\kappa_m + x_1}, \frac{\beta_m x_1}{\kappa_m + x_1}, \frac{\alpha_T x_6}{\kappa'_T + x_6}, \frac{\beta_P}{\kappa_P + x_6}, \frac{\beta_F x_1}{\kappa_F + x_6}, \frac{\beta_I \kappa_I}{\kappa_I + x_1} + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\kappa'_I + x_7}, 0 \right)^t. \quad (2.24)$$

N es la parte no lineal del campo F . A continuación calculamos el espectro σ_L de L .

Se observa que: (i) la primera, cuarta, sexta y séptima columnas de L son linealmente independientes entre sí pues son múltiplos de los elementos e_1 , e_4 , e_6 y e_7 , de la base canónica de \mathbb{R}^7 , respectivamente. (ii) la segunda columna de L es la única cuya segunda entrada es distinta de cero y por lo tanto esta columna es linealmente independiente de las demás. (iii) similarmente, la tercera columna es la única cuya tercera entrada es distinta de cero, y (iv) la quinta columna es la única cuya quinta entrada es distinta de cero. Entonces, si todos los parámetros del modelo son positivos, las columnas de L forman un conjunto de vectores linealmente independientes y por lo tanto L es de rango máximo e invertible, en particular, cero no es un valor propio.

De la observación (i) se tiene que

$$Le_1 = -\kappa_R e_1, \quad Le_4 = -\mu_P e_4, \quad Le_6 = -\mu_I e_6, \quad Le_7 = -\mu_S e_7,$$

es decir, e_1 , e_4 , e_6 , e_7 , son vectores propios de L con valores propios $\lambda_1 = -\kappa_R$, $\lambda_4 = -\mu_P$, $\lambda_6 = -\mu_I$, $\lambda_7 = -\mu_S$.

Se observa que $\text{span}\{e_2, e_7\}$ es un subespacio invariante de L . Ahora se demuestra que es posible encontrar un vector propio en tal subespacio. Sea $\alpha e_2 + \beta e_7 \in$

$\text{span}\{e_2, e_7\}$, con $\beta \neq 0$ entonces

$$\begin{aligned} L(\alpha e_2 + \beta e_7) &= [0, -\alpha(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R), 0, 0, 0, 0, \alpha\rho\mu_X - \beta\mu_S]^t \\ &= -\alpha(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)e_2 + (\alpha\rho\mu_X - \beta\mu_S)e_7 \\ &= -(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)\alpha e_2 + \frac{\alpha\rho\mu_X - \beta\mu_S}{\beta}\beta e_7. \end{aligned}$$

Si α y β son tales que

$$\frac{\alpha\rho\mu_X - \beta\mu_S}{\beta} = -(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) \quad (2.25)$$

entonces se habrá encontrado otro vector propio de L linealmente independiente de los anteriores.

Por ejemplo, si $\beta = 1$ entonces $\alpha = (\mu_S - \mu_X - \mu_{mF} - \kappa_R) \cdot (\rho\mu_X)^{-1}$ y

$$f_2 := [0, (\mu_S - \mu_X - \mu_{mF} - \kappa_R) \cdot (\rho\mu_X)^{-1}, 0, 0, 0, 0, 1]^t, \quad (2.26)$$

es un vector propio de L con valor propio $\lambda_2 = -(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)$.

De manera similar, sea $\alpha e_1 + \beta e_5 \in \text{span}\{e_1, e_5\}$ con $\alpha \neq 0$, entonces

$$\begin{aligned} L(\alpha e_1 + \beta e_5) &= [-\alpha\kappa_R + \beta\mu_F, 0, 0, 0, -\beta\mu_F, 0, 0]^t \\ &= (-\alpha\kappa_R + \beta\mu_F)e_1 - \beta\mu_F e_5 \\ &= \left(-\kappa_R + \frac{\beta\mu_F}{\alpha}\right)\alpha e_1 + (-\mu_F)\beta e_5. \end{aligned}$$

Si $\alpha = 1$ y $\beta = (\mu_F)^{-1}(\kappa_R - \mu_F)$, entonces

$$f_3 := [1, 0, 0, 0, (\mu_F)^{-1}(\kappa_R - \mu_F), 0, 0, 0]^t$$

es un vector propio de L con valor propio $\lambda_3 = -\mu_F$.

Por último, sea $\alpha e_1 + \beta e_3 \in \text{span}\{e_1, e_3\}$ con $\alpha \neq 0$, entonces

$$\begin{aligned} L(\alpha e_1 + \beta e_3) &= \left[-\alpha\kappa_R + \beta\frac{\beta_T F_0}{\kappa_T + F_0}, 0, -\beta\mu_T, 0, 0, 0, 0\right]^t \\ &= (-\alpha\kappa_R + (\kappa_T + F_0)^{-1}\beta\beta_T F_0)e_1 + (-\beta\mu_T)e_3 \\ &= (-\kappa_R + \alpha^{-1}(\kappa_T + F_0)^{-1}\beta\beta_T F_0)\alpha e_1 + (-\mu_T)\beta e_3. \end{aligned}$$

Si $\alpha = 1$ y $\beta = (\kappa_R - \mu_T)(\kappa_T + F_0)(\beta_T F_0)^{-1}$, entonces

$$f_5 := [1, 0, (\kappa_R - \mu_T)(\kappa_T + F_0)(\beta_T F_0)^{-1}, 0, 0, 0, 0]^t$$

es un vector propio de L con valor propio $\lambda_5 = -\mu_T$.

Dado lo anterior, si $M = [e_1 f_2 f_3 e_4 f_5 e_6 e_7]$ y

$$\Lambda = \text{diag}(-\kappa_R, -(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R), -\mu_T, -\mu_P, -\mu_F, -\mu_I, -\mu_S),$$

entonces $LM = M\Lambda$, es decir el espectro de L es

$$\sigma_L = \{-\kappa_R, -(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R), -\mu_T, -\mu_P, -\mu_F, -\mu_I, -\mu_S\}. \quad (2.27)$$

La forma en la que se obtuvo σ_L , por inspección, tiene la ventaja de que determina los subespacios lineales invariantes de L . Por supuesto que también se habría podido obtener σ_L directamente, escribiendo el polinomio característico de L , $p(\lambda)$. En efecto, σ_L puede obtenerse desarrollando por menores:

$$p(\lambda) = \det(\lambda I - L) =$$

$$= \begin{vmatrix} \lambda + \kappa_R & 0 & \frac{-\beta_T F_0}{\kappa_T + F_0} & 0 & -\mu_F & 0 & 0 \\ 0 & \lambda + (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + \mu_T & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda + \mu_P & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \mu_F & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \mu_I & 0 \\ 0 & -\rho\mu_X & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \mu_S \end{vmatrix}$$

$$= (\lambda + \kappa_R) \begin{vmatrix} \lambda + (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda + \mu_T & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + \mu_P & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda + \mu_F & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \mu_I & 0 \\ -\rho\mu_X & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \mu_S \end{vmatrix}$$

$$= (\lambda + \kappa_R)(\lambda + \mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)(\lambda + \mu_T)(\lambda + \mu_P)(\lambda + \mu_F)(\lambda + \mu_I)(\lambda + \mu_S).$$

Se tiene entonces el siguiente resultado:

Lema 2.3. *Si todos los parámetros del sistema (1.13)-(1.19) son positivos, entonces la matriz L (cf. (2.23)) tiene valores propios reales negativos y simples. En particular, L es diagonalizable.*

A continuación se explica en qué sentido la matriz de la linealización del sistema alrededor de cualquier punto de equilibrio (la matriz jacobiana), es una perturbación de L .

El sistema (1.13)-(1.19) es de la forma $\dot{X} = F(X) = LX + N(X)$ y su linealización alrededor de un punto de equilibrio X_0 ($F(X_0) = 0$) es $\dot{\xi} = A\xi$, en donde A es la matriz jacobiana. $A = L + B$ en donde $B = \frac{\partial N}{\partial X}|_{X_0}$ es la matriz cuyos renglones son los gradientes de los componentes de $N(X)$ evaluados en X_0 , es decir $B =$

$$\begin{bmatrix} -\alpha_P x_4 - \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6} - \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1)^2} & 0 & 0 & -\alpha_P x_1 & 0 & \frac{\beta_F x_1}{(\kappa_F + x_6)^2} & 0 \\ \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1)^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\alpha_T \kappa'_T}{(\kappa'_T + x_6)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-\beta_P}{(\kappa_P + x_6)^2} & 0 \\ \frac{\beta_F}{(\kappa_F + x_6)} & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-\beta_F x_1}{(\kappa_F + x_6)^2} & 0 \\ \frac{-\beta_I \kappa_I}{(\kappa_I + x_1)^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-\beta_S \kappa'_I}{(\kappa'_I + x_7)^2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (2.28)$$

2.5. Matriz jacobiana

El sistema (1.13)-(1.19) es de la forma $\dot{X} = F(X; \alpha)$, en donde $F : \mathbb{R}^7 \times \mathbb{R}^{25} \rightarrow \mathbb{R}^7$. Supongamos que X_0 y α_0 son un punto fijo de F , es decir $F(X_0; \alpha_0) = \vec{0}$. Supongamos además que X_0 y α_0 son biológicamente relevantes, es decir que todas sus entradas son positivas. En esta sección se demuestra que si $A = \frac{\partial F}{\partial X}|_{(X_0; \alpha_0)}$, entonces A es invertible y por lo tanto, localmente, cerca de (X_0, α_0) , el teorema de la función implícita (cf. Sección C.3.3) garantiza que para cada α existe un único punto $\mathbb{X}(\alpha)$ tal que

$$\mathbb{X}(\alpha_0) = X_0 \quad \text{y} \quad F(\mathbb{X}(\alpha); \alpha) = \vec{0}. \quad (2.29)$$

Es decir, que alrededor de cada punto de equilibrio $X_0 > \vec{0}$ y $\alpha_0 > \vec{0}$, existe una única familia de puntos de equilibrio como en (2.29) y por lo tanto no hay posibilidad de bifurcación.

Consideremos la matriz jacobiana $A =$

$$\begin{bmatrix} C & 0 & \frac{\beta_T F_0}{\kappa_T + F_0} & -\alpha_P x_1 & \mu_F & \frac{\beta_F x_1}{(\kappa_F + x_6)^2} & 0 \\ \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1)^2} & \sigma & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_T & 0 & 0 & \frac{\alpha_T \kappa'_T}{(\kappa'_T + x_6)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_P & 0 & \frac{-\beta_P}{(\kappa_P + x_6)^2} & 0 \\ \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6} & 0 & 0 & 0 & -\mu_F & \frac{-\beta_F x_1}{(\kappa_F + x_6)^2} & 0 \\ \frac{-\beta_I \kappa_I}{(\kappa_I + x_1)^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_I & \frac{-\beta_S \kappa'_I}{(\kappa'_I + x_7)^2} \\ 0 & \rho \mu_X & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_S \end{bmatrix}. \quad (2.30)$$

en donde $C := -\alpha_P x_4 - \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6} - \kappa_R - \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1)^2}$ y $\sigma := -\mu_X - \mu_{mF} - \kappa_R$.

Intercambiando la primera y segunda columnas, y el primer y segundo renglón, obtenemos la matriz

$$\begin{bmatrix} \sigma & \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1)^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & C & \frac{\beta_T F_0}{\kappa_T + F_0} & -\alpha_P x_1 & \mu_F & \frac{\beta_F x_1}{(\kappa_F + x_6)^2} & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_T & 0 & 0 & \frac{\alpha_T \kappa'_T}{(\kappa'_T + x_6)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_P & 0 & \frac{-\beta_P}{(\kappa_P + x_6)^2} & 0 \\ 0 & \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6} & 0 & 0 & -\mu_F & \frac{-\beta_F x_1}{(\kappa_F + x_6)^2} & 0 \\ 0 & \frac{-\beta_I \kappa_I}{(\kappa_I + x_1)^2} & 0 & 0 & 0 & -\mu_I & \frac{-\beta_S \kappa'_I}{(\kappa'_I + x_7)^2} \\ \rho \mu_X & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_S \end{bmatrix}.$$

Si ahora intercambiamos la segunda y séptima columnas, y el segundo y séptimo renglón, obtenemos

$$\begin{bmatrix} \sigma & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1)^2} \\ \rho \mu_X & -\mu_S & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_T & 0 & 0 & \frac{\alpha_T \kappa'_T}{(\kappa'_T + x_6)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_P & 0 & \frac{-\beta_P}{(\kappa_P + x_6)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_F & \frac{-\beta_F x_1}{(\kappa_F + x_6)^2} & \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6} \\ 0 & \frac{-\beta_S \kappa'_I}{(\kappa'_I + x_7)^2} & 0 & 0 & 0 & -\mu_I & \frac{-\beta_I \kappa_I}{(\kappa_I + x_1)^2} \\ 0 & 0 & \frac{\beta_T F_0}{\kappa_T + F_0} & -\alpha_P x_1 & \mu_F & \frac{\beta_F x_1}{(\kappa_F + x_6)^2} & C \end{bmatrix}.$$

Aplicando eliminación Gaussiana a la matriz anterior, se obtiene que $M =$

$$\begin{bmatrix} \sigma & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1)^2} \\ 0 & -\mu_S & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_m \kappa_m \rho \mu_X}{(\kappa_m + x_1)^2 (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)} \\ 0 & 0 & -\mu_T & 0 & 0 & \frac{\alpha_T \kappa'_T}{(\kappa'_T + x_6)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_P & 0 & \frac{-\beta_P}{(\kappa_P + x_6)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_F & \frac{-\beta_F x_1}{(\kappa_F + x_6)^2} & \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_I & D_1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & D_2 \end{bmatrix}.$$

en donde

$$\begin{aligned} D_1 &:= \frac{-\beta_I \kappa_I}{(\kappa_I + x_1)^2} - \frac{\beta_m \kappa_m \rho \mu_X \beta_S \kappa'_I}{(\kappa_m + x_1)^2 (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) (\kappa'_I + x_7)^2 \mu_S} \\ D_2 &:= -\alpha_P x_4 - \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1)^2} - \kappa_R - \frac{\alpha_T \beta_T \beta_I \kappa'_T \kappa_I F_0}{\mu_I \mu_T (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6)^2 (\kappa_I + x_1)^2} + \\ &\quad - \frac{\alpha_T \kappa'_T \beta_m \kappa_m \rho \mu_X \beta_S \kappa'_I \beta_T F_0}{\mu_I \mu_T \mu_S (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6)^2 (\kappa_m + x_1)^2 (\kappa'_I + x_7)^2} + \\ &\quad - \frac{\alpha_P \beta_P \beta_m \beta_S \mu_X \kappa_m \kappa'_I \rho x_1}{\mu_I \mu_P \mu_S (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) (\kappa_P + x_6)^2 (\kappa_m + x_1)^2 (\kappa'_I + x_7)^2} + \\ &\quad - \frac{\alpha_P \beta_P \beta_I \kappa_I x_1}{\mu_I \mu_P (\kappa_P + x_6)^2 (\kappa_I + x_1)^2} \end{aligned}$$

Como $\alpha > \vec{0}$ y $X > \vec{0}$ los elementos sobre la diagonal de M son negativos, en particular su determinante es distinto de cero. $M = GPAP^t$ en donde P es el producto de dos matrices de permutación y su determinante es igual a uno. G es una matriz triangular inferior con unos sobre la diagonal principal (determinante igual a uno). Entonces $\det A = \det M$ y el teorema de la función implícita (cf. Sección C.3.3) implica el siguiente resultado:

Proposición 2.4. *Dados $X_0 > \vec{0}$ y $\alpha_0 > \vec{0}$ tales que $F(X_0; \alpha_0) = \vec{0}$, localmente para $\alpha \sim \alpha_0$, existe una única familia de puntos de equilibrio $X = \mathbb{X}(\alpha)$, continuamente diferenciable en α , tales que $\mathbb{X}(\alpha_0) = X_0$ y $F(\mathbb{X}(\alpha); \alpha) = \vec{0}$. En particular el sistema no presenta bifurcación alrededor de puntos de equilibrio biológicamente relevantes.*

2.6. Polinomio característico de A

Siguiendo el mismo procedimiento que se utilizó para demostrar la proposición 2.4, es posible escribir el polinomio característico de A . En efecto, si $p(\lambda) = -\det(A - \lambda I)$ es el polinomio característico de A y $A_\lambda := A - \lambda I$, entonces $\det A_\lambda = \det M_\lambda$ en donde $M_\lambda = G P A_\lambda P^t$ y

$$\det M_\lambda = (-\mu_X - \mu_{mF} - \kappa_R - \lambda)(-\mu_S - \lambda)(-\mu_T - \lambda)(-\mu_P - \lambda)(-\mu_F - \lambda)(-\mu_I - \lambda) D_\lambda, \quad (2.31)$$

en donde $D_\lambda = A_\lambda + B_\lambda$ con

$$A_\lambda := -\alpha_P x_4 - \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6} - \kappa_R - \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1)^2} + \frac{\beta_F \mu_F}{(\kappa_F + x_6)(\mu_F + \lambda)} - \lambda,$$

$$B_\lambda := B'_\lambda B''_\lambda \left(\frac{1}{\mu_I + \lambda} \right),$$

$$B'_\lambda := \frac{\beta_F x_1}{(\kappa_F + x_6)^2} + \frac{\alpha_T \kappa'_T \beta_T F_0}{(\kappa'_T + x_6)^2 (\mu_T + \lambda) (\kappa_T + F_0)} - \frac{\beta_F \mu_F x_1}{(\kappa_F + x_6)^2 (\mu_F + \lambda)} + \frac{\beta_P \alpha_P x_1}{(\kappa_P + x_6)(\mu_P + \lambda)},$$

$$B''_\lambda := \frac{-\beta_I \kappa_I}{(\kappa_I + x_1)^2} - \frac{\beta_m \kappa_m \rho \mu_X \beta_S \kappa'_I}{(\kappa_m + x_1)^2 (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R + \lambda) (\mu_S + \lambda) (\kappa'_I + x_7)^2}.$$

$p(\lambda) = 0$ si y sólo si $\det M_\lambda = 0$, entonces las siguientes observaciones se siguen inmediatamente:

1. $p(\lambda)$ es el polinomio característico de A la cual es la matriz jacobiana alrededor de cualquier punto de equilibrio. Por supuesto en este trabajo solo nos interesan los equilibrios positivos.
2. (2.31) no afirma que se ha logrado factorizar $p(\lambda)$. Esto se debe a que D_λ es singular cada vez que cualquiera de los factores a su izquierda se anula.

En conclusión, al igual que en [5], $p(\lambda)$ no tiene en general una factorización que permita obtener expresiones para sus raíces, esto impide establecer la estabilidad lineal de los equilibrios del sistema (1.13)-(1.19). Esta es una de las dos razones¹ por las cuales se ha reservado el último capítulo de este trabajo para hacer un

¹la otra es la unicidad del equilibrio positivo

estudio numérico del espectro de A y del comportamiento de las soluciones del problema de valores iniciales.

2.7. Estabilidad estructural

En esta sección se demuestra la estabilidad estructural de los puntos de equilibrio positivos $X_0 > 0$ del sistema (1.13)-(1.19), así como de los valores propios de la matriz jacobiana $A = \frac{\partial}{\partial X} F(X_0; \alpha_0)$. El tipo de estabilidad estructural que se aborda en esta sección es muy específica y se detalla a continuación.

En la Sección 2.3 se demostró que dado $\alpha_0 > 0$, existe al menos un punto de equilibrio positivo ($X_0 > 0$) (i.e., $F(X_0; \alpha_0) = 0$). Más aún, en la proposición 2.4 de la Sección 2.5, se demostró que en el punto (X_0, α_0) A es invertible, y entonces el teorema de la función implícita (cf. Sección C.3.3) garantiza la existencia de un mapa diferenciable $\mathbb{X} : V \rightarrow \mathbb{R}^7$, definido en una vecindad $V \subset \mathbb{R}_+^{25}$ de α_0 , tal que $F(\mathbb{X}(\alpha); \alpha) = 0$ para todo α tal que $\|\alpha - \alpha_0\| < r_1$, con $r_1 > 0$ suficientemente pequeño. Lo anterior significa que para cualquier α suficientemente cercano a α_0 , puede garantizarse la positividad de $\mathbb{X}(\alpha)$. Es decir que la positividad del punto de equilibrio se conserva bajo pequeñas perturbaciones de α_0 . La estabilidad estructural de los puntos de equilibrio se refiere precisamente a la conservación de dicha propiedad. En la Subsección 2.7.1 se demuestra que las condiciones $X_0 > 0$ y $\alpha_0 > 0$ no son necesarias para garantizar la estabilidad estructural de los puntos de equilibrio. Más específicamente, se permitirá que $\alpha_0 \geq 0$ (no negatividad), pero la condición $\|\alpha - \alpha_0\| < r_1$ se reemplazará por $\alpha = \tilde{\alpha}(\delta)$, en donde δ es un escalar y $\tilde{\alpha}$ es una trayectoria diferenciable; es decir, no se permitirán desplazamientos arbitrarios del vector de parámetros α en el interior de una bola centrada alrededor de α_0 , sino que solo se permitirán desplazamientos a lo largo de arcos de trayectorias diferenciables.

La estabilidad estructural de σ_A (espectro de A) se entiende de manera similar. Sean $\alpha_0 \geq 0$ y $X_0 \geq 0$ un juego no negativo de parámetros y su punto de equilibrio (no negativo) asociado. Supongamos que $\sigma_A = \{\lambda_1^0, \dots, \lambda_7^0\}$ se encuentra en el interior del semiplano izquierdo complejo. En la Subsección 2.7.2 se demuestra que si $\alpha = \tilde{\alpha}(\delta)$ es una trayectoria diferenciable, entonces existe un intervalo $I \subseteq \mathbb{R}$ y funciones escalares $(\lambda_i : I \rightarrow \mathbb{C})_{i=1}^7$ continuamente diferenciables, tales que para algún $\delta_0 \in I$, se tiene que $\lambda_i(\delta_0) = \lambda_i^0$ y que $Re(\lambda_i(\delta)) < 0$ para cualquier i y para todo δ en I (σ_A sigue encontrándose en el interior del semiplano izquierdo complejo).

Antes de proseguir se proporciona un ejemplo de un tipo de trayectoria $\tilde{\alpha}(\delta)$ como la mencionada anteriormente, la cual además justifica el que anteriormente se haya sugerido pensar en A como una perturbación de L y en σ_A como una perturbación de σ_L .

Ejemplo. Considere $A = L + B$ en donde L se definió en (2.23) y B en (2.28). Se observa que si $\beta_m = \beta_I = \beta_F = 0$ entonces no se altera la forma de L , mientras que B se transforma en una matriz triangular superior. Si ahora se tiene

$$\tilde{\beta}_S(\delta) := \delta, \quad \tilde{\beta}_P(\delta) := \frac{\beta_P^0}{\beta_S^0} \delta, \quad \tilde{\alpha}_T(\delta) := \frac{\alpha_T^0}{\beta_S^0} \delta, \quad \tilde{\alpha}_P(\delta) := \frac{\alpha_P^0}{\beta_S^0} \delta,$$

en donde β_S^0 , β_P^0 , α_T^0 y α_P^0 son los valores nominales de β_S , β_P , α_T y α_P en la tabla 2.1, respectivamente, y el resto de los parámetros se mantienen fijos en sus valores nominales (por ejemplo $\tilde{\kappa}_P(\delta) \equiv \kappa_P^0$), entonces se tiene una trayectoria $\tilde{\alpha}(\delta)$ como la descrita arriba. Note que la trayectoria $\tilde{\alpha}$ preserva las proporciones que guardan los valores nominales de β_P , α_T y α_P con el valor nominal de β_S . Más aún

$$A = L + \delta B',$$

en donde L y B' son matrices constantes (independientes de δ). En este caso puede pensarse en A como una perturbación de L . Continuando, en la Sección 2.6 se demostró que el polinomio característico de A es de la forma $p(\lambda) = -\det M_\lambda$, en donde $\det M_\lambda$ está dado por (2.31). Es sencillo verificar que para el caso que se estudia en este ejemplo, que el término D_λ en (2.31) se reduce a $D_\lambda = -\alpha_P x_4 - \kappa_R - \lambda$. En consecuencia, para este tipo de perturbación particular se tiene que σ_A difiere de σ_L solamente en su primer elemento (cf. (2.27)), el cual es $-\alpha_P x_4 - \kappa_R$, es decir, un desplazamiento hacia la izquierda del primer valor propio de L . Es en este último sentido que se dirá que la estabilidad lineal del equilibrio X_0 se ha reforzado. De esta forma σ_A es una perturbación de σ_L (esta noción, ya referida anteriormente, se explotará en el capítulo 4). Por esta razón a δ se le llamará el parámetro de perturbación. Por último, se hace notar que σ_A depende de δ a través de x_4 (la existencia de al menos un punto de equilibrio positivo está garantizada en este caso porque los coeficientes de a_6 y a_0 de $P_6(x)$ tienen signos opuestos –cf. apéndice A).

2.7.1. Estabilidad estructural de los puntos de equilibrio

La metodología empleada en esta sección para demostrar la estabilidad estructural de los puntos de equilibrio, será empleada nuevamente en la siguiente sección para establecer la estabilidad estructural de σ_A . Algunos de los argumentos expuestos son generalizables, o bien pueden escribirse con mayor rigor. Para mantener la exposición lo más clara posible, se ha evitado tanto en incurrir en generalizaciones como en enunciar las conclusiones dentro de proposiciones.

Sea $0 \leq \alpha_0 \in \mathbb{R}^{25}$ y $0 \leq X_0 \in \mathbb{R}^7$ tal que $F(X_0; \alpha_0) = 0$. Por ejemplo, α_0 puede escogerse de forma tal que los coeficientes a_6 y a_0 de P_6 no se anulen y tengan signos opuestos (cf. apéndice A), en tal caso la existencia de una raíz positiva de P_6 , $x_1^0 > 0$, está garantizada y por consiguiente también la existencia de $X_0 \geq 0$ (cf. capítulo 2). Supóngase entonces que $a_6 a_0 < 0$, en tal caso $P_6(x) = a_6 \tilde{P}_6(x)$, en donde $\tilde{P}_6(x) = x^6 - \tilde{a}_5 x^5 + \tilde{a}_4 x^4 - \tilde{a}_3 x^3 + \tilde{a}_2 x^2 - \tilde{a}_1 x + \tilde{a}_0$, y $(\tilde{a}_i = (-1)^i a_i / a_6)_{i=1}^5$ (la alternancia de signos se adopta por conveniencia). De esta forma las raíces de P_6 son las raíces de \tilde{P}_6 . Ahora, del teorema fundamental del álgebra se sigue que \tilde{P}_6 tiene la siguiente factorización:

$$x^6 - \tilde{a}_5 x^5 + \tilde{a}_4 x^4 - \tilde{a}_3 x^3 + \tilde{a}_2 x^2 - \tilde{a}_1 x + \tilde{a}_0 = (x - r_1)(x - r_2)(x - r_3)(x - r_4)(x - r_5)(x - r_6), \quad (2.32)$$

en donde $(r_i)_{i=1}^6$ son las raíces de \tilde{P}_6 (y por lo tanto de P_6). Se recuerda que \tilde{P}_6 es un polinomio con coeficientes reales y que por lo tanto sus raíces complejas vienen en pares conjugados. De (2.32) se siguen las siguientes relaciones, expandiendo el lado derecho e igualando los coeficientes similares de potencias de x de ambos lados,

$$\tilde{a}_5 = r_1 + r_2 + r_3 + r_4 + r_5 + r_6,$$

$$\tilde{a}_4 = r_1 r_2 + r_1 r_3 + r_1 r_4 + r_1 r_5 + r_1 r_6 + r_2 r_3 + r_2 r_4 + r_2 r_5 + r_2 r_6 + r_3 r_4 + r_3 r_5 + r_3 r_6 + r_4 r_5 + r_4 r_6 + r_5 r_6,$$

$$\begin{aligned} \tilde{a}_3 = & r_1 r_2 r_3 + r_1 r_2 r_4 + r_1 r_2 r_5 + r_1 r_2 r_6 + r_1 r_3 r_4 + r_1 r_3 r_5 + r_1 r_3 r_6 + r_1 r_4 r_5 + \\ & r_1 r_4 r_6 + r_1 r_5 r_6 + r_2 r_3 r_4 + r_2 r_3 r_5 + r_2 r_3 r_6 + r_2 r_4 r_5 + r_2 r_4 r_6 + r_2 r_5 r_6 + \\ & r_3 r_4 r_5 + r_3 r_4 r_6 + r_3 r_5 r_6 + r_4 r_5 r_6. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\tilde{a}_2 &= r_1 r_2 r_3 r_4 + r_1 r_2 r_3 r_5 + r_1 r_2 r_3 r_6 + r_1 r_2 r_4 r_5 + r_1 r_2 r_4 r_6 + r_1 r_2 r_5 r_6 + r_1 r_3 r_4 r_5 + \\
&\quad r_1 r_3 r_4 r_6 + r_1 r_3 r_5 r_6 + r_1 r_4 r_5 r_6 + r_2 r_3 r_4 r_5 + r_2 r_3 r_4 r_6 + r_2 r_3 r_5 r_6 + \\
&\quad r_2 r_4 r_5 r_6 + r_3 r_4 r_5 r_6, \\
\tilde{a}_1 &= r_1 r_2 r_3 r_4 r_5 + r_1 r_2 r_3 r_4 r_6 + r_1 r_2 r_3 r_5 r_6 + r_1 r_2 r_4 r_5 r_6 + r_1 r_3 r_4 r_5 r_6 + r_2 r_3 r_4 r_5 r_6, \\
\tilde{a}_0 &= r_1 r_2 r_3 r_4 r_5 r_6.
\end{aligned} \tag{2.33}$$

Se hace notar que las funciones \tilde{a}_i son funciones racionales de los parámetros del sistema, es decir, de las coordenadas de α . Por razones que se aclararán un poco más adelante, supongamos que $\alpha = \tilde{\alpha}(\delta)$ es un mapa al menos dos veces continuamente diferenciable para $\delta \in I \subset \mathbb{R}$, con I un intervalo abierto. Supongamos además que $\tilde{\alpha}(\delta)$ satisface las siguientes propiedades:

(a) si $a_i(\delta) := (a_i \circ \tilde{\alpha})(\delta)$, entonces $(a_6 a_0)(\delta) < 0$ para todo δ en I . Esta condición garantiza que para cada δ en I P_6 tiene al menos una raíz positiva. También garantiza que los términos \tilde{a}_i , como funciones de δ , estén bien definidos siempre que $a_6(\delta)$ lo esté.

(b) $\tilde{\mu}_I(\delta)$, $\tilde{\mu}_T(\delta)$, $\tilde{\mu}_P(\delta)$, $\tilde{\mu}_S(\delta)$, $\tilde{\kappa}_T(\delta) + \tilde{F}_0(\delta)$, $\tilde{\mu}_X(\delta) + \tilde{\mu}_{mF}(\delta) + \tilde{\kappa}_R(\delta)$ deben mantenerse siempre positivos para todo δ en I . Estas condiciones aseguran que no solamente que $a_6(\delta)$ esté bien definido en I , sino que también el resto de los términos $a_i(\delta)$ lo estén.

Las propiedades (a) y (b) garantizan que los términos $\tilde{a}_i(\delta)$ sean tan diferenciables como $\tilde{\alpha}(\delta)$ (i.e., al menos C^2).

Considere los lados izquierdos y derechos del sistema (2.33) como funciones de δ . En este punto no se puede afirmar que cada uno de los r_i 's sean funciones diferenciables en δ , aún cuando los \tilde{a}_i 's lo sean. Lo que se hará a continuación es justificar que es posible construir funciones diferenciables $(r_i(\delta))_{i=1}^6$ las cuales satisfacen (2.33) para cada δ en I (es decir, son raíces de P_6 , diferenciables en δ).

Suponga por el momento que en efecto $(r_i(\delta))_{i=1}^6$ son funciones diferenciables. En tal caso, tomando derivadas de ambos lados del sistema (2.33), se obtiene el siguiente sistema no lineal de ecuaciones diferenciales:

$$M(r)r' = b(\delta), \tag{2.34}$$

en donde $r = (r_1, \dots, r_6)$, $b(\delta) = (\tilde{\alpha}'_5(\delta), \dots, \tilde{\alpha}'_0(\delta))$, el apóstrofe significa derivada con respecto de δ y $M =$

$$\begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ \sum'_1 r_i & \sum'_2 r_i & \sum'_3 r_i & \sum'_4 r_i & \sum'_5 r_i & \sum'_6 r_i \\ \sum'_1 r_i r_j & \sum'_2 r_i r_j & \sum'_3 r_i r_j & \sum'_4 r_i r_j & \sum'_5 r_i r_j & \sum'_6 r_i r_j \\ \sum'_1 r_i r_j r_k & \sum'_2 r_i r_j r_k & \sum'_3 r_i r_j r_k & \sum'_4 r_i r_j r_k & \sum'_5 r_i r_j r_k & \sum'_6 r_i r_j r_k \\ \sum'_1 r_i r_j r_k r_\ell & \sum'_2 r_i r_j r_k r_\ell & \sum'_3 r_i r_j r_k r_\ell & \sum'_4 r_i r_j r_k r_\ell & \sum'_5 r_i r_j r_k r_\ell & \sum'_6 r_i r_j r_k r_\ell \\ r_2 r_3 r_4 r_5 r_6 & r_1 r_3 r_4 r_5 r_6 & r_1 r_2 r_4 r_5 r_6 & r_1 r_2 r_3 r_5 r_6 & r_1 r_2 r_3 r_4 r_6 & r_1 r_2 r_3 r_4 r_5 \end{bmatrix}.$$

$\sum'_s r_i r_j r_k$ significa sumar productos de la forma $r_i r_j r_k$ con $i < j < k$ y distintos de s . Similarmente para los otros términos de M .

Aplicando eliminación Gaussiana sobre M se concluye que

$$\det M = \prod_{i < j} (r_i - r_j),$$

es decir que el determinante de M es como el de una matriz de Vandermonde (cf. [12], p.400).

Ahora suponga que α_0 es tal que $a_6 a_0 < 0$ y que los siguientes términos son todos positivos: $\mu_I, \mu_T, \mu_P, \mu_S, \kappa_T + F_0, \mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R$. Escogiendo el resto de las coordenadas de α_0 no negativas, sea $r_0 = (r_1^0, \dots, r_6^0)$ el vector de raíces de P_6 asociado con α_0 . Sin pérdida de generalidad, supondremos que $r_1^0 > 0$ (recuérdese que la condición $a_6 a_0 < 0$ garantiza una raíz positiva). Se supondrá también que $r_i^0 \neq r_j^0$ para cualesquier $i \neq j$.

Considere ahora el problema de valores iniciales (2.34) con $r(\delta_0) = r_0$, en donde δ_0 es un punto en el intervalo I en el cual $\tilde{\alpha}(\delta)$ está definida. Se recuerda que el mapa $\tilde{\alpha}(\delta)$ es dado, es decir, se construye teniendo en cuenta las propiedades (a) y (b) mencionadas arriba, y al cual también se le pedirá que $\tilde{\alpha}(\delta_0) = \alpha_0$ (el mismo α_0 del párrafo anterior). Como $\det M(r)$ es continuo en r , existe una vecindad V_0 de r_0 dentro de la cual $\det M(r) \neq 0$. Entonces $M(r)$ es invertible en V_0 y el sistema (2.34) se transforma en

$$r' = h(r, \delta), \quad (2.35)$$

con $h(r, \delta) = M^{-1}(r)b(\delta)$. Recuerde que $b(\delta)$ es C^1 porque $\tilde{\alpha}(\delta)$ es al menos C^2 . Por otra parte, las componentes de $M^{-1}(r)$ también son C^1 en V_0 y por lo tanto h es C^1 en $V_0 \times I$. Entonces el teorema C.8 del apéndice C se aplica, en particular,

la solución al problema de valores iniciales del sistema (2.35) con $r(\delta_0) = r_0$, es diferenciable en δ . Luego, para $\delta \sim \delta_0$, $r(\delta) \sim r_0$ y $\det M(r) \neq 0$, es decir que $r(\delta)$ también es solución del sistema (2.34) para $\delta \sim \delta_0$. Se recuerda que el sistema (2.34) se obtiene de diferenciar el sistema (2.33), es decir que, por ejemplo, la primera ecuación es $\tilde{a}'_1 = r'_1 + r'_2 + r'_3 + r'_4 + r'_5 + r'_6$, equivalentemente, $(\tilde{a}_1 - r_1 - r_2 - r_3 - r_4 - r_5 - r_6)' = 0$. Entonces si $r(\delta)$ es una solución de (2.35) y $\delta \sim \delta_0$, se cumple $(\tilde{a}_1 - r_1 - r_2 - r_3 - r_4 - r_5 - r_6)(\delta)$ es constante. Dado que $r(\delta_0) = r_0$ es el vector de raíces de P_6 entonces $\tilde{a}_1(\delta_0) - r_1^0 - r_2^0 - r_3^0 - r_4^0 - r_5^0 - r_6^0 = 0$, de manera que $(\tilde{a}_1 - r_1 - r_2 - r_3 - r_4 - r_5 - r_6)(\delta) = 0$ idénticamente, es decir que las soluciones de (2.35) satisfacen la primera ecuación de (2.33) para todo $\delta \sim \delta_0$. De manera similar las componentes del vector $r(\delta)$, solución de (2.35) con $r(\delta_0) = r_0$, también satisfacen el resto de las ecuaciones en (2.33) idénticamente (para todo $\delta \sim \delta_0$); es decir, que son raíces de P_6 . Finalmente, como $r_1(\delta_0) = r_1^0 > 0$ y $r_1(\delta)$ es diferenciable (en particular, continua), entonces $r_1(\delta) > 0$ para todo $\delta \sim \delta_0$. Esto demuestra que si α_0 es un conjunto de parámetros que generan una raíz positiva de P_6 y su correspondiente equilibrio $X_0 \geq 0$ entonces, perturbando de manera adecuada estos parámetros (el mapa $\tilde{\alpha}(\delta)$), se sigue obteniendo una raíz positiva de P_6 $r_1(\delta)$, y por consiguiente un punto de equilibrio $\tilde{X}_0(\delta) \geq 0$. Esto establece la estabilidad estructural de los equilibrios positivos del sistema (1.13)-(1.19), como se quería demostrar.

2.7.2. Estabilidad estructural del espectro de A

Como se mencionó al inicio de esta sección, el procedimiento para establecer la estabilidad estructural de σ_A , es en esencia el mismo que el empleado para demostrar la estabilidad estructural de los equilibrios positivos. Por lo tanto, esta sección se limitará a señalar los puntos más sutiles que distinguen este caso del anterior.

Sea α_0 , X_0 y $\tilde{\alpha}(\delta)$ como en el apartado anterior. En la Sección 2.6 se estableció que el polinomio característico de A (matriz jacobiana) es $p(\lambda) = -\det M_\lambda$. Entonces, si $(\lambda_i)_{i=1}^7$ son los valores propios de A , se tiene que

$$\lambda^7 - \tilde{q}_6\lambda^6 + \tilde{q}_5\lambda^5 - \tilde{q}_4\lambda^4 + \tilde{q}_3\lambda^3 - \tilde{q}_2\lambda^2 + \tilde{q}_1\lambda - \tilde{q}_0 = (\lambda - \lambda_1)(\lambda - \lambda_2)(\lambda - \lambda_3)(\lambda - \lambda_4)(\lambda - \lambda_5)(\lambda - \lambda_6)(\lambda - \lambda_7)$$

en donde los coeficientes $(\tilde{q}_i)_{i=0}^6$ se obtienen expandiendo el lado derecho de (2.31) y agrupando términos de la misma potencia en λ . El tilde significa que los parámetros del sistema (1.13)-(1.19) están dados por las funciones $\tilde{\alpha}(\delta)$. Expandiendo el

lado derecho de la ecuación anterior e igualando con los coeficientes del lado izquierdo, se llega a un sistema análogo a (2.33). Al igual que antes, en este punto no puede garantizarse que los valores propios sean funciones diferenciables de δ , pero siguiendo el mismo procedimiento que antes, puede establecerse que sí lo serán. Por ejemplo, suponiendo que en efecto $\lambda_i(\delta)$ fuese diferenciable para todo $\delta \in I$ (I como en el apartado anterior), se llega a un sistema de primer orden

$$M(\lambda)\lambda' = \beta(\delta), \quad (2.36)$$

en donde, de manera análoga a (2.34), $\lambda = (\lambda_1, \dots, \lambda_7)$, apóstrofe significa derivada con respecto de δ y $\beta = (\tilde{q}'_0, \dots, \tilde{q}'_6)$. La diferencia con (2.34) consiste en que ahora M es una matriz de tamaño siete, pero su estructura es como la de la matriz $M(\delta)$ del apartado anterior por lo que no se escribe.

Otra diferencia fundamental entre (2.36) y (2.34) es que $\beta(\delta)$ involucra a las coordenadas de $\tilde{X}_0(\delta)$ y sus derivadas. De manera que para garantizar las hipótesis del teorema C.8 del apéndice C, se necesita que $\tilde{X}_0(\delta)$ sea dos veces continuamente diferenciable en I , lo cual a su vez requiere de que $r_1(\delta)$ sea dos veces continuamente diferenciable. En el apartado anterior se presentaron condiciones bajo las cuales el vector $r(\delta)$ es C^1 . Para obtener regularidad C^2 de r es suficiente con pedir que el campo h en (2.35) sea dos veces continuamente diferenciable en δ y en r (este es un resultado estándar de la teoría de ecuaciones diferenciales ordinarias, el cual se sigue del teorema C.8). La regularidad C^2 de h puede garantizarse si se pide además que $\tilde{\alpha}(\delta)$ sea C^3 regular. En efecto, se recuerda que $h = M^{-1}(r)b(\delta)$ y que $b(\delta)$ está definido en función de las derivadas de los $\tilde{\alpha}_i$'s, es decir, de las derivadas de los $\tilde{\alpha}_i$'s, entonces si b es C^2 regular h será C^2 regular en δ , pero la regularidad C^2 de b requiere de la regularidad C^3 de los $\tilde{\alpha}_i$'s.

La regularidad C^3 de $\tilde{\alpha}$ es un requerimiento adicional a los ya establecidos en el apartado anterior, pero hay un requerimiento más. Este último requerimiento es sobre α_0 : si $X_0 \geq 0$ es el equilibrio asociado con α_0 , entonces los valores propios de la matriz jacobiana A asociada con α_0 y X_0 , deben ser distintos (las simulaciones numéricas realizadas en el capítulo 4 sugieren que esta suposición no es difícil de satisfacer, de hecho, es bastante común). A partir de este punto, el resto del argumento por el que se concluye la estabilidad estructural del σ_A (es decir la diferenciabilidad de las soluciones al problema de valores iniciales de (2.36)) es exactamente igual al del apartado anterior.

Capítulo 3

Bifurcación

En este capítulo se abordan dos problemas. El primero es el de encontrar los puntos de equilibrio para el sistema (1.13)-(1.19), y el segundo es el de determinar su estabilidad. Dado que el sistema bajo estudio posee parámetros, el primer problema está íntimamente relacionado con el fenómeno de bifurcación. Más precisamente, considere el sistema homogéneo no lineal $F(X; \alpha) = 0$, en donde F es el campo vectorial de (1.13)-(1.19). Dado $\alpha \in \mathbb{R}^{25}$ sea $\Sigma := \{X \in \mathbb{R}^7 : F(X; \alpha) = 0\}$ entonces, en principio, la cardinalidad del conjunto Σ está en función de α . De hecho una manifestación de dicha dependencia ya se había exhibido antes cuando se derivó el polinomio P_6 en la Sección 2.3. En este capítulo se presenta la metodología conocida como reducción de Lyapunov-Schmidt (LS), como una manera sistemática de encontrar soluciones locales del sistema homogéneo $F(X; \alpha) = 0$. Esta metodología tiene dos ventajas. La primera consiste no solamente en garantizar (al menos localmente) soluciones de la forma $X = \hat{X}(\alpha)$, sino también en proporcionar una herramienta para determinar su estabilidad asintótica. La segunda ventaja consiste en permitir intercambiar el sistema homogéneo por uno más sencillo de una sola ecuación (módulo el cumplimiento de algunas condiciones).

En el caso del sistema (1.13)-(1.19) el proceso de reducción de LS es largo, requiere de muchos cálculos y de escoger con cuidado los valores de algunos parámetros con el objeto de verificar ciertas hipótesis de trabajo. Por esta razón este capítulo está dividido en dos secciones. La primera sección, como su nombre lo indica, solo pretende ilustrar que no es complicado construir un escenario en el que ocurre bifurcación dentro del sistema (1.13)-(1.19) (cambio en el número de puntos

de equilibrio). Si bien el escenario de bifurcación que se presenta en esa sección involucra al origen y a un punto de equilibrio no positivo (una situación discutiblemente relevante dentro del contexto biológico), sí es razón suficiente para hacer un estudio más completo del sistema homogéneo. Así, el ejemplo de la primera sección justifica el aplicar la metodología LS al modelo de homeostasis celular. Esto se hace en dos partes, en la segunda sección. En la primera parte se presenta el esquema general de la reducción LS, y en la segunda se aterriza dicho esquema en el caso particular del modelo central de esta tesis. Una de las contribuciones más valiosas de este trabajo consiste en la de señalar la metodología LS como una herramienta tanto para determinar puntos de equilibrio del sistema, como la estabilidad de esos puntos.

3.1. Evidencia de bifurcación

En esta sección se establecen condiciones suficientes sobre el conjunto de parámetros bajo las cuales el conjunto de puntos de equilibrio experimenta bifurcación.

Como ya se estableció en el capítulo 2, el problema de encontrar el conjunto de puntos de equilibrio del sistema (1.13)-(1.19) se traduce en un problema de encontrar las intersecciones entre las gráficas de funciones $A(x)$ y $B(x)$ definidas de la siguiente manera:

$$A(x) = \beta_m \frac{x}{\kappa_m + x} + \kappa_R x, \quad B(x) = \phi_1(x) - x\phi_2(x),$$

en donde

$$\begin{aligned} \phi_1(x) &= \psi_1 \circ \psi_2(x), & \phi_2(x) &= \psi_3 \circ \psi_2(x), \\ \psi_1(y) &= \frac{C_1 y}{\kappa'_T + y}, & \psi_3(y) &= \frac{C_2}{\kappa_P + y}, & \psi_2(x) &= \frac{\beta_I}{\mu_I} \frac{\kappa_I}{\kappa_I + x} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \frac{\kappa'_I}{\kappa'_I + \frac{C_3 x}{\kappa_m + x}}, \\ C_1 &= \frac{\beta_T F_0 \alpha_T}{\mu_T (\kappa_T + F_0)}, & C_2 &= \frac{\alpha_P \beta_P}{\mu_P}, & C_3 &= \frac{\rho \beta_m \mu_X}{\mu_S (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)}. \end{aligned}$$

En aquel capítulo se consideró que los valores de los parámetros del sistema se mantenían fijos. Ahora se quiere considerar el caso en que los valores de algunos parámetros varían continuamente, esto ocasionará un cambio en las coordenadas de los puntos de equilibrio. Lo anterior presenta la *posibilidad* de un cambio en el

número de puntos de equilibrio; es decir, bifurcación. En el ejemplo a continuación se demuestra que este escenario es posible.

Ejemplo. Se observa que si los parámetros β_P , β_I , β_S son cero entonces ψ_2 es idénticamente cero, lo cual resulta en $\phi_1 = \psi_1 \circ \psi_2$ idénticamente cero y C_2 igual a cero; esto a su vez se deriva en que $B(x)$ es la función idénticamente cero. Por lo tanto en este caso el problema de encontrar las intersecciones entre $A(x)$ y $B(x)$ se reduce a encontrar los ceros de $A(x)$.

$A(x) = 0$ cuando

$$\beta_m \frac{x}{\kappa_m + x} = -\kappa_R x,$$

o bien cuando

$$\beta_m x = -\kappa_R x (\kappa_m + x). \quad (3.1)$$

La ecuación anterior describe la intersección entre una parábola y una línea de pendiente β_m , observe que ambas curvas pasan por el origen. Luego, si β_m varía continuamente la línea puede intersectar a la parábola en dos puntos, o bien, ser tangente a ésta en el origen cuando $\beta_m = -\kappa_m \kappa_R$ (cf. Figura 3.1). Esto *implica* un cambio en el número de puntos de equilibrio, es decir bifurcación.

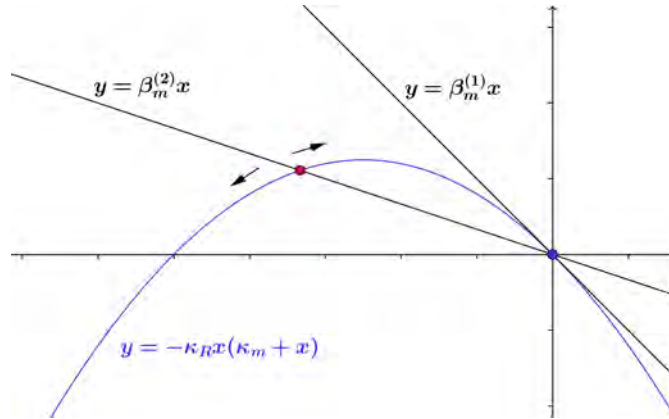


FIGURA 3.1: Evidencia de bifurcación cuando $B(x) \equiv 0$.

Más formalmente, si en (3.1) se substituye $\beta_m = \gamma \kappa_R \kappa_m$ con $\gamma \in (-\infty, \infty)$, entonces $A(x)$ es cero cuando

$$x(\kappa_m(\gamma + 1) + x) = 0. \quad (3.2)$$

Entonces (3.2) es la ecuación de bifurcación, γ es el parámetro de bifurcación, $\gamma = -1$ es el valor de bifurcación. Cuando $\gamma = -1$ los dos ceros de la función

$A(x)$ coinciden en $x_1 = 0$ por (3.2), esto implica que $x_j = 0$ para toda j por las relaciones (2.1),(2.2),(2.3),(2.4), (2.6) y (2.8) (el punto de equilibrio es el origen). El diagrama de bifurcación en este caso también se obtiene de (3.2) y se presenta en la Figura 3.3.

En la Figura 3.2a se muestra la gráfica de $A(x)$ para distintos valores de γ . Cuando $\gamma = 0$ la gráfica de $A(x)$ es una línea recta. Cuando β_m , κ_R y κ_m asumen sus valores nominales (cf. tabla 2.1) entonces $\gamma = 10/3$. En la Figura 3.2b se muestra el detalle de las gráficas de $A(x)$ cerca de $x_1 = 0$. Con la excepción del caso $\gamma = -1$ todas las gráficas muestran dos ceros. Se recuerda que se está considerando el caso en el que $B(x)$ es idénticamente cero, entonces el problema de encontrar puntos de equilibrio se reduce en encontrar los ceros de la función $A(x)$. En las gráficas se observa que $x_1 = 0$ es un cero de $A(x)$ para toda γ , en particular cuando $\gamma \neq 0$ hay un segundo cero que es negativo.

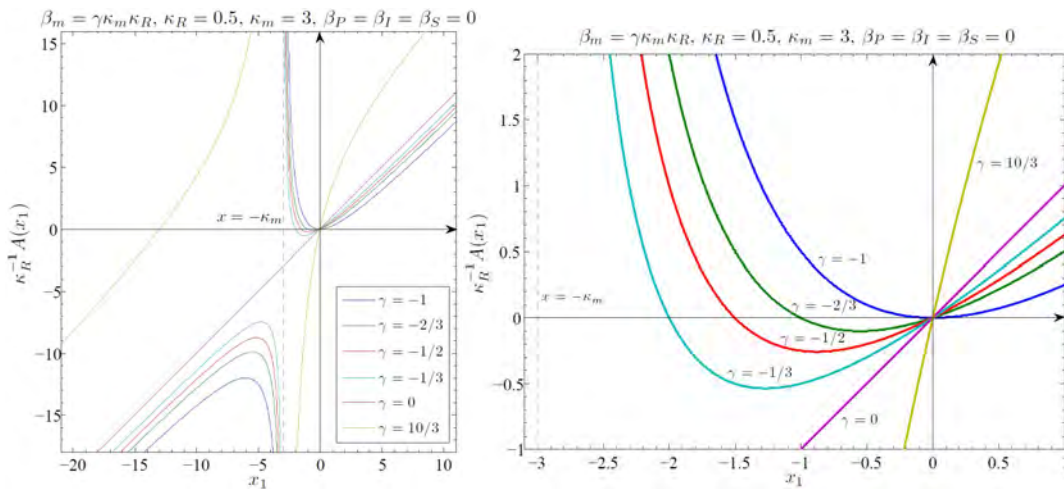


FIGURA 3.2: Gráficas de $A(x)$ para distintos valores de γ , cuando $\beta_P = \beta_I = \beta_S = 0$ y $\beta_m = \gamma \kappa_R \kappa_m$. (a) Izquierda: cuando β_m , κ_R y κ_m asumen sus valores nominales, $\gamma = 10/3$. (b) Derecha: detalle alrededor de $x_1 = 0$

En la siguiente sección se considerará el caso $\beta_P = \beta_I = \beta_S = 0$ y $\mu_I = 0$. Se observa que el caso de bifurcación que se acaba de discutir solamente depende de los parámetros β_m , κ_m y κ_R . Si bien el segundo cero es negativo, lo cual produce un equilibrio no positivo, y por lo tanto biológicamente no relevante, el ejemplo muestra lo que se pretendía: exhibir la ocurrencia de bifurcación. Por último, este caso representa una entre las muchas posibilidades en las que podría ocurrir este fenómeno (el modelo tiene 25 parámetros y considerar todas las posibles configuraciones de las gráficas de $A(x)$ y $B(x)$ no es el objetivo de este trabajo).

La Figura 3.3 hace reminiscencia a una bifurcación transcítica; sin embargo, para poder hablar de este tipo de bifurcación se necesita analizar la dinámica del resto de las variables cerca del origen (cf. [21] p. 246). Lo importante para este trabajo es que se pudo definir un parámetro γ y un valor γ_0 tal que cuando γ asume valores en un intervalo abierto alrededor de γ_0 , el número de soluciones de $A(x) = 0$ cambia (y por lo tanto el número de puntos de equilibrio también).

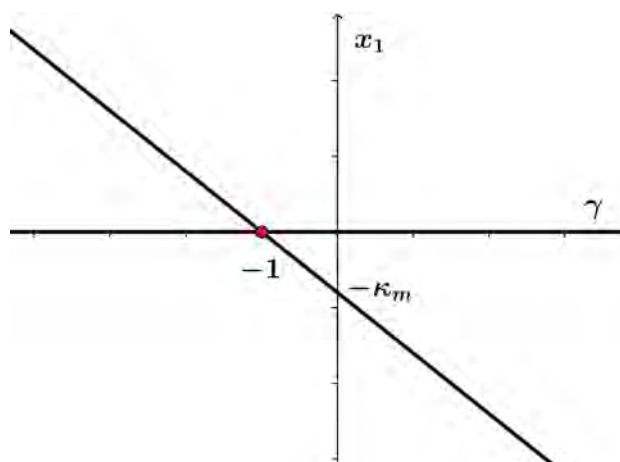


FIGURA 3.3: Diagrama de bifurcación cuando $B(x) \equiv 0$.

3.2. Reducción de Lyapunov-Schmidt

En esta sección se aplica la metodología LS al sistema (1.13)-(1.19). Básicamente esta metodología tiene dos objetivos. El primero consiste en establecer un procedimiento muy bien definido para resolver el conjunto de ecuaciones que satisfacen los puntos de equilibrio del sistema $\dot{X} = F(X; \alpha)$, es decir el sistema no lineal $F(X; \alpha) = 0$. Dicho procedimiento emplea de manera crucial el teorema de la función implícita y puede pensarse como una generalización del problema de resolver el sistema lineal $Mx = 0$ en donde M es una matriz cuadrada cuyo espacio nulo tiene dimensión igual a uno. Más aún a partir de este procedimiento es posible establecer condiciones suficientes para concluir la estabilidad o inestabilidad asintótica de los puntos de equilibrio encontrados. Un segundo objetivo de la metodología consiste en sintetizar (bajo ciertas condiciones) una sola ecuación escalar llamada la ecuación reducida, la cual contiene toda la información concierne al número de puntos de equilibrio del sistema en una vecindad del espacio

fase. Es decir, en esta segunda interpretación se aborda la cuestión de la ocurrencia de bifurcación en el sistema, entendiendo por este fenómeno el cambio en el número de puntos de equilibrio como función de los parámetros.

Se trata de una sección importante dentro del trabajo pues en ella se introduce una de sus contribuciones principales: la de señalar el empleo de una herramienta analítica (la reducción LS) para el estudio de la estabilidad de los puntos de equilibrio. Antes de este trabajo la única forma reportada en la literatura para explorar la estabilidad (lineal) de los equilibrios en sistemas de regulación como (1.13)-(1.19), consistía en hacer un estudio numérico como el que se ha llevado a cabo en el capítulo siguiente.

En la primera parte de esta sección se presenta la metodología LS abstracta en espacios de dimensión finita. En la segunda parte se aplica dicha metodología para el sistema de homeostasis celular introducido en el primer capítulo.

3.2.1. Esquema general

Se considera el sistema de primer orden $\dot{X} = F(X; \alpha)$, en donde $F : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^{k+1} \rightarrow \mathbb{R}^n$ es un campo vectorial continuamente diferenciable. \mathbb{R}^{k+1} es el espacio de parámetros del sistema y $\alpha = (\gamma, \alpha_1, \dots, \alpha_k)$ es un punto en dicho espacio. La razón para destacar un parámetro (γ) entre todos los demás es convención: en la práctica es más sencillo considerar un solo parámetro y fijar los demás; sin embargo la descripción a continuación también puede considerarse que ningún parámetro es preferencial. \mathbb{R}^n es el espacio fase y $X = (x_1, \dots, x_n)$ es un punto en este espacio, es decir, representa un estado alcanzable por el sistema.

Se supondrá que se conoce un punto (X_0, α_0) tal que $F(X_0; \alpha_0) = 0$ (un punto de equilibrio) el cual satisface que la matriz jacobiana del sistema evaluada en ese punto, es decir

$$A := \partial_X F|_{(X_0, \alpha_0)}, \quad (3.3)$$

es tal que su espacio nulo tiene dimensión igual a uno:

$$\dim(\text{Ker}(A)) = 1. \quad (3.4)$$

A es una matriz cuadrada de tamaño n , y si $F = (F_1, \dots, F_n)$ entonces $A(i, j) = \partial F_i / \partial x_j$. Se observa que (3.4) equivale a que $\dim(\text{Col}(A)) = n - 1$, este es el caso mínimamente degenerado. Si A fuese invertible ($\dim(\text{Ker}(A)) = 0$) el teorema de

la función implícita garantiza que, localmente, para cada α cercano a α_0 , existe un único vector $\tilde{X}(\alpha)$ tal que $F(X(\alpha); \alpha) = 0$; más aún $\tilde{X}(\alpha_0) = X_0$, el mapa $\alpha \mapsto \tilde{X}(\alpha)$ es diferenciable y $\partial_\alpha \tilde{X}|_{\alpha_0} = -A^{-1} \partial_\alpha F|_{(X_0, \alpha_0)}$. En este último caso el sistema no presenta bifurcación en una vecindad de (X_0, α_0) : para cada α siempre existe un y sólo un punto de equilibrio.

Sean W y V espacios complementarios de $Ker(A)$ y $Col(A)$, respectivamente, es decir tales que

$$\mathbb{R}^n = W \oplus Ker(A) \quad \text{y} \quad \mathbb{R}^n = V \oplus Col(A). \quad (3.5)$$

Se enfatiza que, en principio, las descomposiciones en (3.5) no son ortogonales. Entonces hay más de una manera de definir los subespacios W y V a los cuales solo se les pide transversalidad, más adelante se aborda el tema de la libertad de elección en los espacios W y V . Por ejemplo si $W = Col(A^t)$ (espacio renglón de A) y $V = Ker(A^t)$ (espacio nulo izquierdo de A), los cuatro espacios en (3.5) son los cuatro espacios fundamentales de A y las descomposiciones sí son ortogonales.

Para cualesquier espacios W y V complementarios con $Ker(A)$ y $Col(A)$, se tendrá que si $\mathcal{W} = \{p_0, \tilde{w}_1, \dots, \tilde{w}_{n-1}\}$ es una base de \mathbb{R}^n en donde $\{\tilde{w}_1, \dots, \tilde{w}_{n-1}\}$ es una base de W y $p_0 \neq 0$ es un vector en $Ker(A)$, entonces cualquier vector X puede escribirse como $X = R\xi$, en donde R es la matriz formada por columnas por los elementos de \mathcal{W} (en el mismo orden). $\xi = (x, w_1, \dots, w_{n-1})$ en donde x y $w = (w_1, \dots, w_{n-1})$ son las coordenadas sobre $Ker(A)$ y W , respectivamente. $x = e_1^t R^{-1} X$ en donde $e_1^t = [1 \ 0 \ \dots \ 0]$, y $w = [0 \ Id_{n-1}] R^{-1} X$ en donde Id_{n-1} es la matriz identidad de tamaño $n - 1$. En tal caso $P = p_0 e_1^t R^{-1}$ es la matriz de proyección sobre $Ker(A)$ y $P' = [\tilde{w}_1 \ \dots \ \tilde{w}_{n-1}] [0 \ Id_{n-1}] R^{-1} = Id - P$ es la matriz de proyección sobre W .

Similarmente, si $q_0 \neq 0$ es un vector en V y $\{\tilde{v}_1, \dots, \tilde{v}_{n-1}\}$ es una base de $Col(A)$, entonces $\mathcal{V} = \{q_0, \tilde{v}_1, \dots, \tilde{v}_{n-1}\}$ es una base de \mathbb{R}^n . Si $Y \in \mathbb{R}^n$ entonces $Y = S\eta$ en donde S es la matriz formada por columnas por los elementos de la base de \mathcal{V} (en el mismo orden). $\eta = (y, v_1, \dots, v_{n-1})$ en donde y y $v = (v_1, \dots, v_{n-1})$ son las coordenadas sobre V y $Col(A)$, respectivamente. $y = e_1^t S^{-1} Y$ y $t = [0 \ Id_{n-1}] S^{-1} Y$. $Q = q_0 e_1^t S^{-1}$ es la matriz de proyección sobre V y $Q' = [\tilde{v}_1 \ \dots \ \tilde{v}_{n-1}] [0 \ Id_{n-1}] S^{-1} = Id - Q$ es la matriz de proyección sobre $Col(A)$.

Por lo anterior, se tiene que $X = PX + (Id - P)X = p + \tilde{w}$, en donde $p = xp_0 \in Ker(A)$ y $\tilde{w} = w_1\tilde{w}_1 + \cdots + w_n\tilde{w}_n \in W$. Luego, recordando la adopción $w = (w_1, \dots, w_{n-1})$, se abusará un poco la notación y se escribirá $F(x, w; \alpha) = 0$ en vez de $F(X; \alpha) = 0$. Entonces $F(x, w; \alpha) = 0$ si y sólo si, se cumplen

$$(Id - Q)F(x, w; \alpha) = 0, \quad (3.6)$$

$$QF(x, w; \alpha) = 0. \quad (3.7)$$

Se recuerda que se está suponiendo que se conoce un par (X_0, α_0) tal que $F(X_0; \alpha_0) = 0$. Si (x_0, w_0) son las coordenadas de X_0 en la base \mathcal{W} , entonces se tiene con la notación adoptada arriba que $F(x_0, w_0; \alpha_0) = 0$, es decir que $(Id - Q)F(x_0, w_0; \alpha_0) = 0$ y $QF(x_0, w_0; \alpha_0) = 0$.

Se observa que $\partial_w (Id - Q)F(x, w; \alpha) = (Id - Q)\partial_w F(x, w; \alpha) = (Id - Q)(\partial_X F)R[e_2, \dots, e_n]^t$. Entonces $\partial_w (Id - Q)F|_{(x^0, w^0; \alpha^0)} = (Id - Q)AR[e_2 \cdots e_n] = (Id - Q)A[\tilde{w}_1 \cdots \tilde{w}_{n-1}] = A[\tilde{w}_1 \cdots \tilde{w}_{n-1}]$, en donde la última igualdad es cierta ya que $(Id - Q)$ proyecta sobre $Col(A)$.

Lema 3.1. *Sea $L : \mathbb{R}^{n-1} \rightarrow Col(A)$ definida como $w \mapsto A[\tilde{w}_1 \cdots \tilde{w}_{n-1}]w$. Entonces L es invertible.*

Demostración. (i) L es inyectiva: supongamos que $Lw = 0$, entonces $A[\tilde{w}_1 \cdots \tilde{w}_{n-1}]w = 0$ y $[\tilde{w}_1 \cdots \tilde{w}_{n-1}]w \in N(A)$. Por otra parte $[\tilde{w}_1 \cdots \tilde{w}_{n-1}]w = w_1\tilde{w}_1 + \cdots + w_{n-1}\tilde{w}_{n-1} \in W$ y este subespacio es transversal a $N(A)$, por lo tanto $w_1\tilde{w}_1 + \cdots + w_{n-1}\tilde{w}_{n-1} = 0$, pero \mathcal{W} es una base de W lo cual implica que $w = 0$.

(ii) L es sobreyectiva: sea $y \in Col(A)$, entonces existe $x \in \mathbb{R}^n$ tal que $y = Ax$. Luego, por (3.5) se tiene que $x = k + w$, con $k \in Ker(A)$ y $w \in W$, entonces $y = A(k + w) = Aw = A(\xi_1\tilde{w}_1 + \cdots + \xi_{n-1}\tilde{w}_{n-1}) = A[\tilde{w}_1 \cdots \tilde{w}_{n-1}]\xi = L\xi$. \square

Dado el lema anterior, el teorema de la función implícita garantiza que para cada x y α suficientemente cercanos a x_0 y α_0 ($W(x_0, \alpha_0) = w_0$) respectivamente, existe un único $w = W(x, \alpha)$ tal que

$$(Id - Q)F(x, W(x, \alpha); \alpha) = 0;$$

más aún el mapa $(x, \alpha) \mapsto W(x, \alpha)$ es tan diferenciable como F . Lo anterior significa que se ha logrado resolver la primera parte del conjunto de ecuaciones

$F(x, w; \alpha) = 0$: $(Id - Q)F = 0$. Ahora se discute la solución de la ecuación $QF = 0$, es decir (3.7).

Si se substituye $w = W(x, \alpha)$ en (3.7) y se define $\phi : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^{k+1} \rightarrow V$ como

$$\phi(x, \alpha) = QF(x, W(x, \alpha); \alpha), \quad (3.8)$$

se tiene que (3.7) se reduce a encontrar los ceros de ϕ , es decir, a resolver la ecuación $\phi(x, \alpha) = 0$.

La anterior discusión demuestra que si $F = 0$ entonces $(Id - Q)F = 0$ y $QF = 0$, en particular, si $(x, w; \alpha)$ es un cero de F , necesariamente (x, α) es un cero de ϕ . El recíproco también es cierto en el siguiente sentido: si $\phi(x, \alpha) = 0$ entonces $QF(x, W(x, \alpha); \alpha) = 0$ y dado que $W(x)$ satisface $(Id - Q)F(x, W(x, \alpha); \alpha) = 0$ se tiene, sumando las dos últimas ecuaciones, que $F(x, W(x, \alpha); \alpha) = 0$; es decir, se ha encontrado un cero del campo F . Quizás este último párrafo cobre más sentido si se le analiza desde el siguiente punto de vista: la descomposición LS no encuentra todos los ceros del campo F , ni siquiera todos los ceros en una vecindad de un punto de equilibrio (x_0, w_0, α_0) , solamente encuentra aquellos ceros que viven sobre una variedad que contiene al punto de equilibrio inicial el cual satisface la condición adicional $\dim(Ker(A)) = 1$. En principio podrían existir otros puntos de equilibrio dentro de la vecindad de (x_0, w_0, α_0) referida por el teorema de la función implícita, pero fuera de la variedad $(x, W(x, \alpha), \alpha)$. El estudio numérico del capítulo siguiente considera todos los equilibrios en una vecindad de un punto de equilibrio muy particular. Dicho estudio numérico sugiere la estabilidad asintótica de todos los puntos de equilibrio en una vecindad la cual no es necesariamente pequeña. Como se verá en la siguiente parte de esta sección, dicha observación numérica no es sencilla de establecer analíticamente.

Siguiendo con el tratamiento de encontrar los ceros de ϕ definida como en (3.8), es importante para este trabajo hacer notar lo siguiente: ϕ es un vector en un espacio de dimensión uno entonces, introduciendo coordenadas de manera similar a como se introdujeron coordenadas en los espacios W y $Ker(A)$, es posible substituir el sistema $\phi = 0$ por una sola ecuación escalar. A continuación se detalla este procedimiento.

Sea $V = Ker(A^t)$, el por qué escoger este espacio de esta manera obedece a un fin práctico. La matriz jacobiana A es conocida y el cálculo de sus cuatro espacios fundamentales es sencillo en el caso del sistema (1.13)-(1.19). Además en este caso

la matriz Q es una matriz de proyección ortogonal, de hecho $Q = \|q_0\|^{-2}q_0q_0^t$ en donde $q_0 \neq 0$ es cualquier vector en $Ker(A^t)$. Luego

$$\phi(x, \alpha) = \|q_0\|^{-2}q_0q_0^tF(x, W(x, \alpha), \alpha),$$

de donde se sigue que $\phi = 0$ si y sólo si

$$g(x, \alpha) := q_0^tF(x, W(x, \alpha), \alpha) = 0. \quad (3.9)$$

La función g definida en (3.9) se denomina **función reducida**, entonces nos referiremos a la ecuación $g(x, \alpha) = 0$ como la **ecuación reducida**. Por el mismo argumento referido anteriormente, los ceros de g producen ceros del campo F .

Ventajas de la ecuación reducida: en este punto es conveniente intentar sintetizar en dos puntos la importancia de la ecuación reducida $g(x, \alpha) = 0$ (un tercer y muy importante punto se mencionará al final de esta sección):

P1. El sistema $F(X; \alpha) = 0$ es un sistema de n ecuaciones no lineales, mientras que el sistema $g(x, \alpha) = 0$ consiste solamente en una ecuación. Esto simplifica, en principio, la tarea de encontrar puntos de equilibrio del sistema original.

P2. La ecuación $g(x, \alpha) = 0$ permite introducir con mayor familiaridad el estudio de bifurcación. En efecto, si se considera a un solo parámetro variable γ ($\alpha = (\gamma, \alpha_1^0, \dots, \alpha_k^0)$), entonces puede hacerse un diagrama de bifurcación para el problema en el plano (x, γ) . En tal caso el problema de identificar formas normales del tipo silla-nodo, transcítica o de tenedor, tiene sentido.

Desventajas de la ecuación reducida: de la misma manera en que es sencillo apreciar las ventajas de contar con la ecuación reducida, no es complicado anticipar alguna dificultad:

D1. La función reducida depende del mapa $W(x, \alpha)$, el cual está definido implícitamente. No hay un método general para obtener W en forma sintética (explícita). Este hecho no representa sin embargo una dificultad insalvable para el análisis. En efecto, como suele ser en el caso de funciones cuya existencia se establece a través del teorema del función implícita, las derivadas parciales de g pueden calcularse en términos de las derivadas parciales del campo F . Este hecho abre la puerta hacia conocer g por medio de calcular su serie de Taylor. El cálculo de las derivadas de g se aborda a continuación.

Cálculo de las derivadas de la función reducida: si el campo vectorial F en el sistema $\dot{X} = F(X; \alpha)$ es suficientemente diferenciable, entonces es posible derivar implícitamente a g utilizando la regla de la cadena. Las derivadas de la función reducida g pueden calcularse, primero diferenciando implícitamente la ecuación que la define

$$g(x, \alpha) = q_0^t F(x, W(x, \alpha), \alpha),$$

y luego obteniendo las derivadas de W utilizando el hecho de que

$$(Id - Q)F(x, W(x, \alpha); \alpha) = 0,$$

en donde $Q = \|q_0\|^{-2} q_0 q_0^t$ y $q_0 \in Ker(A^t)$. Si bien los cálculos de las derivadas de g no son difíciles, sí son tediosos. En este trabajo no se aborda el problema de identificar formas normales para la ecuación reducida $g(x, \alpha) = 0$, por lo que no se presentarán aquí los detalles (cf. [9] pp. 31 a 33). Únicamente para dar fe de esta última aseveración, a continuación se demuestra que $g_x(x_0, \alpha_0) = 0$.

En efecto, $g_x = q_0^t F_X(p_0 + [\tilde{w}_1 \cdots \tilde{w}_{n-1}]W_x)$. Luego, $W(x_0, \alpha_0) = w_0$, $F_X(x_0, w_0; \alpha_0) = A$ y $p_0 \in Ker(A)$, entonces $g_x = q_0^t A[\tilde{w}_1 \cdots \tilde{w}_{n-1}]W_x = 0$ porque $q_0 \in Ker(A^t)$. Aprovechando este cálculo es necesario adelantar que, si bien es posible calcular las derivadas del mapa W en la forma descrita arriba, en general para despejar la derivada deseada es necesario invertir el operador L del lema 3.1 (este operador aparece en el cálculo que se acaba de hacer). Esto no es sencillo aún en este caso finito dimensional.

La función reducida y su papel en la estabilidad asintótica. Este es el tercer punto (**P3**) de las ventajas de contar con una ecuación reducida, y puede resumirse de la siguiente manera: la reducción LS garantiza (bajo las condiciones ya especificadas) la existencia de una variedad de puntos de equilibrio la cual contiene a un punto de equilibrio base (X_0, α_0) , o bien (x_0, w_0, α_0) en las coordenadas de los espacios $Ker(A)$ y W . La estabilidad asintótica de cada uno de esos puntos de equilibrio puede determinarse a partir de conocer el signo de la derivada parcial g_x evaluada en el punto de equilibrio en cuestión. El resultado preciso es el último en esta parte y requiere de la siguiente definición:

Definición 3.2. (Estabilidad asintótica) Sea el sistema de primer orden $\dot{X} = F(X)$ y X_0 un punto de equilibrio, es decir $F(X_0) = 0$. X_0 se dice un punto de equilibrio asintóticamente estable si existen constantes positivas δ y C tales que para cualquier Y_0 que cumpla que $\|Y_0 - X_0\| < \delta$, la solución $Y(t)$ del problema

de valores iniciales $\dot{Y} = F(Y)$, $Y(t_0) = Y_0$, satisface: (i) $\|Y(t) - X_0\| < C$ para toda $t > t_0$, y (ii) $\lim_{t \rightarrow \infty} Y(t) = X_0$.

Una condición suficiente para la estabilidad asintótica de un equilibrio X_0 es que este sea linealmente estable, es decir, que la parte real de cada valor propio de su matriz jacobiana sea negativa. En el escenario de la reducción LS, sin embargo, la condición $\dim(\text{Ker}(A)) = 1$ impide la estabilidad lineal y por lo tanto la estabilidad asintótica debe inferirse de alguna otra manera.

Definición 3.3. (Elección consistente) Sea A una matriz real cuadrada tal que $\dim(\text{Ker}(A)) = 1$. Sea $p_0 \neq 0$ en $\text{Ker}(A)$ y $q_0 \neq 0$ en $\text{Ker}(A^t)$, entonces $\text{Ker}(A) = \text{span}\{p_0\}$ y $\text{Ker}(A^t) = \text{span}\{q_0\}$. Se dice que el par (p_0, q_0) es una elección consistente, si $q_0^t p_0 > 0$.

Teorema 3.4. Considere el sistema $\dot{X} = F(X; \alpha)$ en donde $F : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^{k+1} \rightarrow \mathbb{R}^n$ es r veces continuamente diferenciable, con $r > 1$. Sea (X_0, α_0) tal que $F(X_0; \alpha_0) = 0$. Sea $A = \partial_X F(X_0; \alpha_0) \in \mathbb{R}^{n \times n}$ tal que (i) $\dim(\text{Ker}(A)) = 1$, y (ii) sus valores propios distintos de cero tienen parte real negativa. Sean p_0 y q_0 una elección consistente de vectores base para $\text{Ker}(A)$ y $\text{Ker}(A^t)$, respectivamente y sea $g(x, \alpha)$ la función reducida producto de esta elección consistente. Sea (x, α) tal que $g(x, \alpha) = 0$. Entonces si $\partial_x g(x, \alpha) < 0$ el punto de equilibrio asociado $(x, W(x, \alpha))$ es asintóticamente estable, si por el contrario $\partial_x g(x, \alpha) > 0$ entonces el punto de equilibrio asociado es inestable.

Algunos comentarios al teorema 3.4 son útiles. El primer comentario es que si $\partial_x g(x, \alpha) = 0$ entonces el enunciado no aplica y la cuestión acerca de la estabilidad asintótica debe resolverse de otra manera. El segundo comentario es que la hipótesis sobre los valores propios de A implica que $p_0 \notin \text{Col}(A)$ y por lo tanto $q_0^t p_0 \neq 0$ (lo cual hace factible la elección de un par consistente). El argumento es el siguiente: si $p_0 \in \text{Col}(A)$ entonces $p_0 = Ac \neq 0$, pero por otro lado $Ap_0 = 0$, entonces $A^2 c = 0$. Luego, c y p_0 son distintos y pertenecen a $\text{Ker}(A^2)$ el cual tiene dimensión al menos dos, pero esto contradice la hipótesis de que $\text{Ker}(A)$ tiene dimensión uno (la forma canónica de Jordan de A tiene un solo cero sobre la diagonal principal, elevando al cuadrado seguirá habiendo un solo cero, pero esta sería la forma canónica de A^2 que debería de tener al menos dos ceros, una contradicción).

Para la demostración del teorema 3.4 ver [9] pp.38-42. Para terminar con esta parte solo se menciona que la elección de los vectores p_0 y q_0 no afecta el resultado

del teorema antes referido. Si bien es cierto que la función reducida cambia, hay una relación de dependencia bien definida entre cualesquier dos funciones que resulten de aplicar la metodología LS con distintos elementos generadores para $Ker(A)$ y $Ker(A^t)$ (cf. idem pp. 30-31).

3.2.2. Reducción de Lyapunov-Schmidt alrededor de un punto de equilibrio positivo

En esta sección se lleva a cabo la reducción de LS alrededor de un punto de equilibrio positivo X_0 (biológicamente relevante) para el cual $\dim Ker(A) = 1$ y su espectro es tal que sus elementos distintos de cero se encuentran en el semi-plano complejo izquierdo ($Re\lambda < 0$). Esto garantiza no solamente que el esquema general de la sección anterior pueda lograrse, sino que también pueda (en principio) determinarse la estabilidad de los puntos de equilibrio que ramifican a partir de X_0 . Una de las contribuciones más importantes de este trabajo consiste precisamente en señalar esta última posibilidad (cf. teorema 3.4) de determinar la estabilidad de los equilibrios del sistema. Anterior a este trabajo, la única manera reportada en la literatura para determinar la estabilidad de los equilibrios del sistema era numérica (cf. capítulo 4 y [5]). Se ha dividido la sección en siete partes, cada parte representa un aspecto importante de la metodología LS.

1. Selección de parámetros.

En este apartado se provee una elección general de parámetros para garantizar la primera condición de la reducción LS, es decir, que la dimensión del espacio nulo sea igual a uno.

Al igual que antes, sea A la matriz jacobiana del sistema (1.13)-(1.19) (cf. (2.30)), se hace notar que para un vector de parámetros α_0 tal que β_I, μ_I, β_S son iguales a cero mientras que los demás parámetros son positivos, el sexto renglón de la matriz A es cero. La anterior observación implica que el espacio columna y el espacio renglón de A tienen dimensión a lo más seis. De hecho en el apéndice B se discute el siguiente resultado:

Lema 3.5. *Si X_0 es un punto de equilibrio positivo cuando $\beta_I = \beta_S = \mu_I = 0$ y todos los demás parámetros del sistema son positivos, entonces en (X_0, α_0) se tiene que $\dim(Ker(A)) = 1$ (es decir $\dim(Col(A^t)) = 6$) y $\dim(Ker(A^t)) = 1$*

(es decir $\dim(\text{Col}(A)) = 6$). De hecho,

$$\begin{aligned} \text{Ker}(A^t) &= \text{span}\{q_0\} = \text{span}\{e_6\}, & \text{Col}(A) &= \text{span}\{e_1, e_2, e_3, e_4, e_5, e_7\}, \\ \text{Ker}(A) &= \text{span}\{p_0\}, & \text{Col}(A^t) &= \text{span}\{r_1, r_2, r_3, r_4, r_5, r_7\}, \end{aligned}$$

en donde e_i es el i -ésimo elemento de la base canónica de \mathbb{R}^7 , r_j es el renglón j de A y $p_0 = (\gamma_1, \gamma_2, \dots, \gamma_7)^t$ con

$$\begin{aligned} \gamma_1 := & \left(\alpha_P \beta_P \mu_T x_1^0 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 + \alpha_T \kappa'_T \beta_T F_0 \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2 \right) \mu_F \mu_S \times \\ & (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) (\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_m + x_1^0)^2, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \gamma_2 := & \left(\beta_T F_0 \alpha_T \kappa'_T \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2 + \beta_P \alpha_P \mu_T x_1^0 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 \right) \times \\ & \mu_F \mu_S \beta_m \kappa_m (\kappa_F + x_6^0)^2, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \gamma_3 := & (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) \mu_F \mu_S \mu_P \alpha_T \kappa'_T (\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_T + F_0) (\kappa_P + x_6^0)^2 \times \\ & \left((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m \right), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \gamma_4 := & -\beta_P (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) \mu_F \mu_S \mu_T (\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 \times \\ & \left((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m \right), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \gamma_5 := & (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) \mu_S \beta_F \left(\beta_T F_0 \alpha_T \kappa'_T \mu_P (\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_P + x_6^0)^2 (\kappa_m + x_1^0)^2 + \right. \\ & \left. \left(-\mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2 (\kappa_F + x_6^0) \left((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m \right) + \right. \right. \\ & \left. \left. \alpha_P \beta_P (\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_m + x_1^0)^2 \right) \mu_T x_1^0 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 \right), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \gamma_6 := & (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) \mu_F (\kappa_F + x_6^0)^2 \mu_S (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 (\kappa_P + x_6^0)^2 \mu_T \mu_P \times \\ & \left((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m \right), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \gamma_7 := & \left(\beta_T F_0 \alpha_T \kappa'_T \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2 + \alpha_P \beta_P x_1^0 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 \mu_T \right) \times \\ & (\kappa_F + x_6^0)^2 \mu_F \beta_m \kappa_m \rho \mu_X. \end{aligned}$$

El escenario anterior describe entonces un equilibrio positivo X_0 para un vector de parámetros $\alpha_0 \geq 0$ ($\beta_I = \beta_S = \mu_I = 0$) para el cual $\dim(\text{Ker}(A)) = 1$. Más aún, trabajando con los cuatro espacios fundamentales de A es posible obtener explícitamente expresiones para sus bases. También se hace notar que el par (p_0, q_0) es consistente, es decir $q_0^t p_0 > 0$.

2. Cálculo del punto de equilibrio positivo X_0 .

En esta sección se demuestra que con la elección de parámetros descrita anteriormente se tiene la existencia de un único punto de equilibrio positivo.

El sistema (1.13)-(1.19) evaluado en α_0 escogido como en la parte anterior, es tal que el lado derecho de la sexta ecuación es igual a cero: $\dot{x}_6 = 0$, es decir que x_6 es constante. Sea entonces $x_6 = x_6^0 > 0$.

Procediendo como se describió en la Sección 2.2 para resolver el sistema $F(X; \alpha) = 0$, se obtiene valores para las coordenadas $x_2^0, x_3^0, x_4^0, x_5^0$ y x_7^0 (cf. (2.1)-(2.4) y (2.6)). Estos valores están en función de x_1^0 y x_6^0 y como ya se explicó en aquella sección, si x_1^0 y x_6^0 son positivas entonces el resto de las coordenadas serán también positivas.

A diferencia de la discusión en la Sección 2.2, en este caso al substituir los valores de x_3^0, x_4^0, x_5^0 y x_6^0 en el lado derecho de (1.13) y simplificar, se obtiene un polinomio de segundo grado, P_2 (en el caso general de la Sección 2.3 dicho polinomio era de grado seis). De hecho uno puede verificar que

$$P_2(x_1) := a_2 x_1^2 + a_1 x_1 + a_0 \quad (3.10)$$

donde

$$a_2 := \alpha_P \beta_P + \kappa_R \mu_P (\kappa_P + x_6^0), \quad a_0 := \frac{-\beta_T F_0 \alpha_T \mu_P \kappa_m x_6^0 (\kappa_P + x_6^0)}{\mu_T (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)},$$

$$a_1 := \alpha_P \beta_P \kappa_m + \mu_P (\kappa_P + x_6^0) (\beta_m + \kappa_R \kappa_m) - \frac{\beta_T F_0 \mu_P \alpha_T x_6^0 (\kappa_P + x_6^0)}{\mu_T (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)}.$$

Como $a_2 > 0$ y $a_1 < 0$, P_2 tiene una raíz positiva y una negativa. Escogiendo para x_1^0 dicha raíz positiva, se tiene un equilibrio positivo, $X_0 = (x_1^0, x_2^0, x_3^0, x_4^0, x_5^0, x_6^0, x_7^0)$.

3. Condición sobre σ_A .

En esta parte se calcula el espectro de A y se verifica que satisface las condiciones del teorema 3.4. Para esto defínanse las constantes

$$C := -\alpha_P x_4^0 - \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} - \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} - \kappa_R, \quad \sigma := -\mu_X - \mu_{mF} - \kappa_R.$$

En este caso es posible obtener σ_A , calculando y factorizando su polinomio característico $p(\lambda)$. En efecto, desarrollando por menores se obtiene que:

$$\begin{aligned}
p(\lambda) &= \begin{vmatrix} C - \lambda & 0 & \frac{\beta_T F_0}{\kappa_T + F_0} & -\alpha_P x_1^0 & \mu_F & \frac{\beta_F x_1^0}{(\kappa_F + x_6^0)^2} & 0 \\ \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} & \sigma - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_T - \lambda & 0 & 0 & \frac{\alpha_T \kappa'_T}{(\kappa'_T + x_6^0)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_P - \lambda & 0 & \frac{-\beta_P}{(\kappa_P + x_6^0)^2} & 0 \\ \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} & 0 & 0 & 0 & -\mu_F - \lambda & \frac{-\beta_F x_1^0}{(\kappa_F + x_6^0)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\lambda & 0 \\ 0 & \rho \mu_X & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_S - \lambda \end{vmatrix} \\
&= (-\lambda) \begin{vmatrix} C - \lambda & 0 & \frac{\beta_T F_0}{\kappa_T + F_0} & -\alpha_P x_1^0 & \mu_F & 0 & 0 \\ \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} & \sigma - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_T - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_P - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} & 0 & 0 & 0 & -\mu_F - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \rho \mu_X & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_S - \lambda \end{vmatrix} \\
&= (-\lambda)(-\mu_P - \lambda) \begin{vmatrix} C - \lambda & 0 & \frac{\beta_T F_0}{\kappa_T + F_0} & \mu_F & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} & \sigma - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_T - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} & 0 & 0 & -\mu_F - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \rho \mu_X & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_S - \lambda \end{vmatrix} \\
&= (-\lambda)(-\mu_P - \lambda)(-\mu_T - \lambda) \begin{vmatrix} C - \lambda & 0 & \mu_F & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} & \sigma - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} & 0 & -\mu_F - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \rho \mu_X & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_S - \lambda \end{vmatrix} \\
&= (-\lambda)(-\mu_P - \lambda)(-\mu_T - \lambda)(-\mu_S - \lambda) \begin{vmatrix} C - \lambda & 0 & \mu_F & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} & \sigma - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} & 0 & -\mu_F - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \rho \mu_X & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_S - \lambda \end{vmatrix} \\
&= (-\lambda)(-\mu_P - \lambda)(-\mu_T - \lambda)(-\mu_S - \lambda)(\sigma - \lambda) \begin{vmatrix} C - \lambda & \mu_F & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} & \sigma - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} & 0 & -\mu_F - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \rho \mu_X & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_S - \lambda \end{vmatrix} \\
&= (-\lambda)(-\mu_P - \lambda)(-\mu_T - \lambda)(-\mu_S - \lambda)(\sigma - \lambda) \left(\lambda^2 + (\mu_F - C)\lambda - \mu_F C - \frac{\beta_F \mu_F}{\kappa_F + x_6^0} \right)
\end{aligned}$$

Sustituyendo C y σ en la expresión anterior se tiene

$$p(\lambda) = \lambda(\mu_P + \lambda)(\mu_T + \lambda)(\mu_S + \lambda)((\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) + \lambda) \left(\mu_F \alpha_P x_4^0 + \kappa_R \mu_F + \frac{\mu_F \beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} + \lambda^2 + \left(\mu_F + \alpha_P x_4^0 + \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} + \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} + \kappa_R \right) \lambda \right).$$

De donde se sigue que

$$\sigma_A := \{0, -\mu_P, -\mu_T, -\mu_S, -\mu_X - \mu_{mF} - \kappa_R, \lambda_+, \lambda_-\}, \quad (3.11)$$

con

$$\lambda_{\pm} = \frac{-1}{2} \left(\mu_F + \alpha_P x_4^0 + \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} + \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} + \kappa_R \pm \left(-4\mu_F (\alpha_P x_4^0 + \kappa_R + \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2}) + \left(\mu_F + \alpha_P x_4^0 + \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} + \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} + \kappa_R \right)^2 \right)^{1/2} \right).$$

Se hace notar que cuando el radical es negativo (valores propios complejos) la parte real de λ_{\pm} es negativa. Por otro lado cuando el radical es positivo su raíz es menor al término fuera de la raíz cuadrada y por lo tanto λ_+ y λ_- son negativos.

Así que σ_A tiene solo un elemento cero mientras que los demás elementos son reales y negativos, verificando así la hipótesis del teorema 3.4.

4. Matrices de proyección y de cambio de base.

En esta parte se calculan las matrices P (proyección sobre $Ker(A)$), Q (proyección sobre $Ker(A^t)$) y R (cambio de coordenadas sobre $Ker(A)$ y $Col(A^t)$), que se mencionaron en el esquema general de la reducción LS.

Del lema 3.5 se tiene que $Ker(A^t) = span\{e_6\}$ por lo que $Q := diag(0, 0, 0, 0, 0, 1, 0)$. Luego $(Id - Q) := diag(1, 1, 1, 1, 1, 0, 1)$ es la matriz de proyección sobre $Col(A)$.

La matriz R se obtiene también del mismo lema:

$$R := \begin{bmatrix} \gamma_1 \|p_0\|^{-1} & C & \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} & 0 & 0 & \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} & 0 \\ \gamma_2 \|p_0\|^{-1} & 0 & \sigma & 0 & 0 & 0 & \rho \mu_X \\ \gamma_3 \|p_0\|^{-1} & \frac{\beta_T F_0}{\kappa_T + F_0} & 0 & -\mu_T & 0 & 0 & 0 \\ \gamma_4 \|p_0\|^{-1} & -\alpha_P x_1^0 & 0 & 0 & -\mu_P & 0 & 0 \\ \gamma_5 \|p_0\|^{-1} & \mu_F & 0 & 0 & 0 & -\mu_F & 0 \\ \gamma_6 \|p_0\|^{-1} & \frac{\beta_F x_1^0}{(\kappa_F + x_6^0)^2} & 0 & \frac{\alpha_T \kappa'_T}{(\kappa'_T + x_6^0)^2} & \frac{-\beta_P}{(\kappa_P + x_6^0)^2} & \frac{-\beta_F x_1^0}{(\kappa_F + x_6^0)^2} & 0 \\ \gamma_7 \|p_0\|^{-1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_S \end{bmatrix}.$$

Substituyendo $X = R\xi$, con $\xi = (x, w_1, \dots, w_6)$ en $F(X; \alpha) = 0$, el siguiente paso en la descomposición LS es proyectar el sistema homogéneo en las nuevas variables sobre $Col(A)$ y $Ker(A^t)$, para luego resolver cada proyección por separado.

5. Ecuación $(Id - Q)F = 0$.

En el esquema general se explicó cómo bajo la hipótesis $dim(Ker(A)) = 1$ es posible resolver el sistema $(Id - Q)F(x, w, \alpha) = 0$ para w en función de x y de α , en una vecindad de (X_0, α_0) . En este caso sin embargo y *en principio*, es posible derivar expresiones explícitas para las coordenadas de las componentes del mapa $W(x, \alpha)$ (ver sección del esquema general).

Más precisamente, tómesese como ejemplo la segunda ecuación del sistema $(Id - Q)F(x, w, \alpha) = 0$. En tal caso es posible despejar w_2 en términos de x , w_6 y α :

$$w_2 = \frac{(\gamma_2 \rho \mu_X - \gamma_7 \mu_S) x + \|p_0\| (\rho^2 \mu_X^2 + \mu_S^2) w_6(x, w_1; \alpha)}{\|p_0\| (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) \rho \mu_X}.$$

No obstante, si bien es posible en principio seguir un esquema de sustitución sistemático para el resto de las variables, las expresiones para el resto de las coordenadas de w se vuelven rápidamente inmanejables y por tal razón no se incluyen en este trabajo. Es interesante sin embargo señalar la posibilidad en este caso de obtener explícitamente la mayoría de las coordenadas del mapa $W(x, \alpha)$.

La razón de escribir “la mayoría de las coordenadas” y no “todas las coordenadas,” obedece al hecho de que la variable w_1 satisfecerá, en general, un polinomio de grado no menor que seis cuyos coeficientes dependen de x y de α . Al menos una de estas raíces dará lugar a un equilibrio positivo $X = P\xi$ con $\xi = (x, W(x, \alpha), \alpha)$.

6. Ecuación reducida.

Al tomar la ecuación proyectada $QF = 0$, el resultado es un vector cuya única componente distinta de cero es la sexta. Dicha componente distinta de cero es el lado derecho de la (1.18). En tal caso la ecuación reducida (escalar), $g(x, \alpha) = e_6^t QF = 0$, es precisamente el lado derecho (1.18) después de hacer el cambio de coordenadas $X = P\xi$.

Eliminando denominadores en la ecuación reducida $g = 0$, se llega a una ecuación de la forma $P(x, \alpha) = 0$ en donde P es un polinomio en x con coeficientes que dependen de α . Cada una de las soluciones de este polinomio genera un punto de equilibrio. De esta manera, si los valores de los parámetros del sistema cambian, el número de raíces de P puede también cambiar y por lo tanto el número de puntos de equilibrio; es decir que puede en principio ocurrir bifurcación. Por esta razón la ecuación reducida g es llamada también ecuación de bifurcación. No se ha escrito aquí más explícitamente la ecuación escalar $g(x, \alpha) = 0$, pues aún dejando en forma implícita las componentes de $W(x, \alpha)$, la expresión tiene poco sentido práctico.

7. Estabilidad asintótica.

Como se establece en el teorema 3.4 del esquema general, la estabilidad asintótica de cada punto de equilibrio generado a través de la metodología LS, queda determinada verificando que en cada punto g_x es negativa. Se recuerda que $g(x, \alpha) = q_0^t F(x, W(x, \alpha), \alpha)$, entonces si $W(x, \alpha) = (w_1(x, \alpha), \dots, w_6(x, \alpha))$ se tiene que

$$g_x = q_0^t (\partial_X F) R \xi_x = q_0^t (\partial_X F) R \begin{bmatrix} 1 \\ \partial_x w_1 \\ \vdots \\ \partial_x w_6 \end{bmatrix}. \quad (3.12)$$

Las derivadas $\partial_x w_i$ se calculan derivando implícitamente la ecuación $(Id - Q)F(x, W(x, \alpha)) = 0$:

$$(Id - Q)(\partial_X F) R \begin{bmatrix} 1 \\ \partial_x w_1 \\ \vdots \\ \partial_x w_6 \end{bmatrix} = 0,$$

de donde se sigue que

$$H[e_2 \cdots e_7]W_x = -He_1, \quad (3.13)$$

con $H = (Id - Q)(\partial_X F)R$ y e_i la i -ésima columna de la matriz identidad Id . Para (x, w, α) en una vecindad de (x_0, w_0, α_0) , la transformación lineal $w \mapsto H[e_2 \cdots e_7]w$, con $w \in \mathbb{R}^6$, es invertible y por lo tanto W_x puede calcularse, en principio. Sin embargo, la inversión de la transformación lineal involucrada en el cálculo de W_x y la substitución $X = R\xi$ en el sistema $F(X; \alpha) = 0$, hacen de el cálculo a mano de g_x una tarea prácticamente imposible sin la ayuda de un software especializado, por lo que aquí no se presentó.

Capítulo 4

Estudio numérico

Suponiendo que todos los parámetros del sistema (1.13)-(1.19) son positivos, en la Sección 2.3 se estableció la existencia de al menos un punto de equilibrio positivo. También se estableció que existe una biyección entre el conjunto de equilibrios positivos y el conjunto de raíces positivas de un polinomio de grado seis, P_6 . La tarea de establecer la *unicidad* de puntos de equilibrio positivos no es sencilla por dos razones: (1) P_6 es polinomio de grado seis cuya factorización depende de los valores de los parámetros, (2) la regla de los signos de Descartes, que es la herramienta usual para este tipo de tarea, es de poca utilidad práctica dado que los coeficientes de P_6 tienen, en general, expresiones complicadas.

Con el propósito de investigar la posibilidad de la existencia de más de un punto de equilibrio positivo, y siguiendo el trabajo en [5], en este capítulo se detalla el diseño de un experimento numérico cuyo propósito es no solamente el de detectar varios puntos de equilibrio, sino también el de determinar su estabilidad. En las siguientes dos secciones se describe el experimento numérico y posteriormente los resultados obtenidos.

4.1. Metodología

El experimento numérico consta de dos partes. El objetivo de la primera parte es el de verificar si es posible que el espectro de la matriz jacobiana del sistema (1.13)-(1.19) interseque el semiplano complejo positivo, es decir, si es factible

la ocurrencia de equilibrios positivos inestables. El objetivo de la segunda parte depende de los resultados de la primera y básicamente pretende determinar el comportamiento del sistema cerca de un punto de equilibrio positivo, cuando los parámetros del sistema asumen valores especiales los cuales se indican más adelante.

4.1.1. Parte 1.

El procedimiento de esta parte fue diseñado de forma tal que corroborara los resultados que se obtuvieron en experimentos numéricos preliminares, los cuales indicaban que el espectro de la matriz jacobiana está ubicado en el semiplano complejo izquierdo. El procedimiento fue el siguiente:

1. Se generaron de manera aleatoria y como se indica más abajo, valores para los veinticinco parámetros del sistema y estos se guardaron en las columnas de una matriz R .
2. Con los valores de los parámetros generados, se calcularon numéricamente las raíces positivas de P_6 . Para cada una de estas raíces, se utilizaron las fórmulas (2.1)-(2.4), (2.6), (2.8) para calcular las coordenadas de puntos de equilibrio positivos. Estos puntos se guardaron en las columnas de una matriz Q .
3. Para cada uno de los puntos de equilibrio positivos obtenidos anteriormente, se escribió la matriz jacobiana $A = L + \partial N / \partial X$ (cf. Secciones 2.4 y 2.5) y se calcularon numéricamente sus valores propios. Estos valores se almacenaron en las columnas de una matriz Λ la cual tiene siete renglones. Se observa que los valores propios de A con parte imaginaria distinta de cero siempre vienen en pares conjugados.
4. Para cada columna de Λ se escogió el valor propio con parte real más grande y se almacenó en un vector λ_{max} .
5. Se repitieron los pasos anteriores $N = 10,000$ veces¹.
6. Al término del procedimiento anterior se imprimió el vector $\lambda_{max} \in \mathbb{C}^N$ y se escogió entre sus componentes aquella con parte real más grande, ℓ . Es decir que entre todos los valores propios que se generaron durante los N ensayos, ℓ es el

¹Este es un número que representa una cantidad de operaciones aún realizable con una computadora portátil en un tiempo razonable

valor propio de A con parte real más grande. Este valor será importante en la segunda parte de la metodología.

7. Se graficaron las componentes del vector λ_{max} en el plano complejo. Esta figura representa qué tan cerca del eje imaginario se encontró el espectro de A en cada ensayo.

Generación de parámetros. Los valores de los parámetros fueron elegidos de manera aleatoria empleando una distribución uniforme como se indica en el resto de este apartado.

Como se vió en la Sección 2.1 los parámetros F_0 , κ_F y κ_I tienen un rango definido de valores (cf. tabla 2.2). Los valores para estas constantes se escogieron de forma aleatoria dentro de sus respectivos rangos.

En la Sección 2.1 también se señaló que los parámetros κ_T , κ_m , κ_P y α_T , además de sus valores nominales establecidos en la tabla 2.1, con menos frecuencia se les encontró en la literatura asumiendo los valores indicados en la tabla 2.3. Para estos cuatro parámetros sus valores se escogieron en intervalos definidos por sus valores nominales y los valores de la tabla 2.3. Por ejemplo, si el valor nominal de κ_T es a y su valor en la tabla 2.3 es b , y $a < b$, entonces el valor de κ_T se escogió de manera aleatoria en el intervalo $[a, b]$.

Los valores del resto de los parámetros se escogieron en un intervalo centrado alrededor de sus valores nominales de la siguiente manera: por ejemplo, a cada uno de estos parámetros π con valor nominal π_0 se le asignó de manera aleatoria uniforme un valor en el intervalo $[\pi_0/2, 3\pi_0/2]$.

4.1.2. Parte 2.

Anticipando los resultados de la parte 1, en esta parte se hizo lo siguiente:

1. Se escogió la columna de R asociada con ℓ , es decir, se seleccionó el juego de parámetros que produjo el valor propio con parte real más grande que se obtuvo en los N ensayos.
2. Se seleccionó la columna de la matriz Q correspondiente con ℓ , es decir, el punto de equilibrio asociado X_0 .

3. Se resolvió el sistema (1.13)-(1.19) numéricamente, empleando dos tipos de condiciones iniciales. El primer tipo de condición inicial, Y , se escogió $Y = X_0$. Este es el caso control (si X_0 es un punto de equilibrio entonces la solución numérica del sistema debe ser constante $X(t) \equiv X_0$). El segundo tipo de condición inicial $Y = (y_1, \dots, y_7)$ se escogió perturbando aleatoriamente el punto de equilibrio $X_0 = (x_1^0, \dots, x_7^0)$ de la siguiente manera: a la componente y_i se le asignó de manera aleatoria uniforme un valor en el intervalo $[0, 2x_i^0]$. Se generaron siete condiciones de este segundo tipo.

4. Para cada una de las condiciones iniciales del punto 3 se obtuvieron las siguientes gráficas: $(x_i(t), t)$, $i = 1, \dots, 7$; $(x_i(t), x_{i+1}(t))$, $(x_i(t), x_{i+1}(t), t)$, $i = 1, \dots, 6$.

Con el objeto de reforzar nuestras conclusiones más adelante, el experimento cuyas dos partes se acaban de describir se repitió M veces.

4.2. Resultados

4.2.1. Parte 1.

Después de haber realizado $M = 6$ experimentos se llegó a la conclusión de que los resultados eran cualitativamente muy similares, razón por la cual sólo se reportan los resultados de un solo experimento. La gráfica que se presenta a continuación corresponde al tercer experimento y a la primera parte de la metodología. En la gráfica se incluye además el valor propio más grande de la matriz L (recuerde que la matriz jacobiana es de la forma $A = L + \partial N / \partial X$, en donde L es una matriz real diagonalizable cuyos valores propios son siempre reales negativos).

En cada uno de los N ensayos se encontró exactamente un punto de equilibrio positivo. Más aún, como se ilustra en la gráfica anterior, el espectro de la matriz jacobiana se encontró siempre en el interior del semiplano izquierdo complejo; es decir, que el punto de equilibrio positivo correspondiente es linealmente estable.

En los seis experimentos realizados se observó que los valores de ℓ coincidían hasta tres cifras significativas, es decir $\ell \approx -0,025$, y más específicamente $-0,026 < \ell < -0,02536$. Por otra parte en todos los ensayos se observó que el valor propio más grande de la matriz L se encontraba siempre a la derecha del valor propio más grande de la matriz jacobiana. Lo anterior sugiere que el espectro de la matriz jacobiana no solamente se encuentra en el interior del semiplano izquierdo

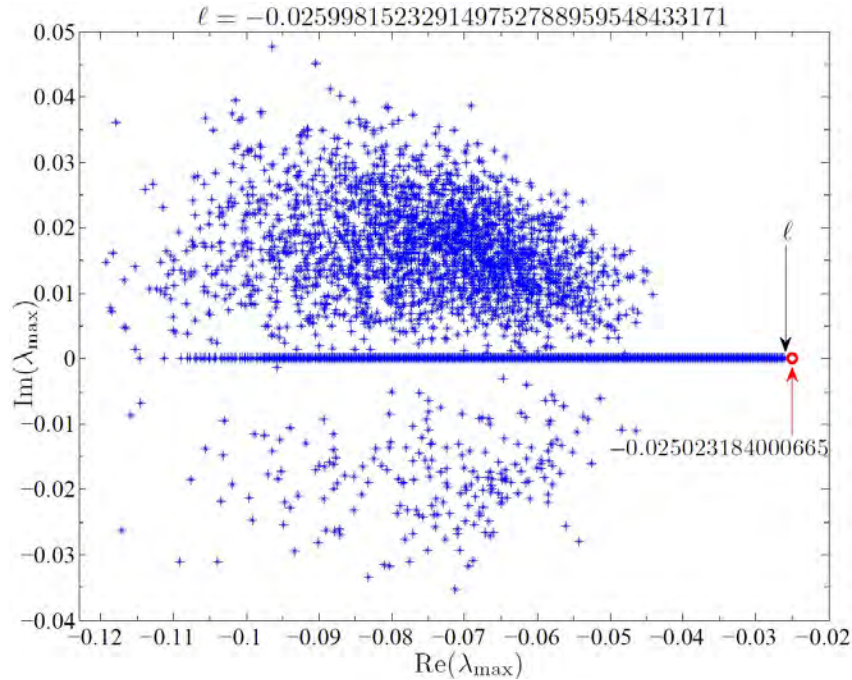


FIGURA 4.1: Gráfica de los valores propios con parte real más grande, del experimento 3

complejo, sino que además se encuentra a una distancia δ no inferior a 2×10^{-2} del eje imaginario. Se conjetura que δ debe estar determinada por el valor propio más grande de L y que el efecto de la matriz $B = \partial N / \partial X$ sobre el espectro de L es el de desplazar a este último hacia la izquierda, contribuyendo a la estabilidad lineal del punto de equilibrio positivo.

4.2.2. Parte 2.

Como se mencionó en la metodología, en esta parte se calcularon numéricamente las soluciones del sistema para siete condiciones iniciales distintas. Esto se hizo en cada uno de los seis experimentos. En términos generales, el análisis de los resultados arrojó los siguientes comportamientos para las variables $x_i(t)$: (1) Una tendencia asintótica esencialmente monótona al valor de equilibrio x_i^0 . (2) Una tendencia asintótica no monótona al valor de equilibrio, durante la cual la variable $x_i(t)$ atraviesa dicho valor un número finito de veces (una a tres veces) antes de converger monótonamente a él.

Aquí se debe aclarar algo muy importante. Simulaciones numéricas preliminares indicaron que el sistema (1.13)-(1.19) posee variables rápidas y lentas. Esto quiere decir que hay una diferencia de aproximadamente dos órdenes de magnitud entre los tamaños de los valores propios de la matriz jacobiana la cual tiene a ℓ como uno de esos valores propios. Esta diferencia ocasiona que la evolución de algunas variables transcurra más rápidamente que la del resto de las variables. A este tipo de problemas se les denomina “stiff” y para ellos se tienen integradores especializados. En este trabajo se empleó el integrador `ode23t` de Matlab. `ode23t` implementa la regla del trapecoide para integrar el sistema de ecuaciones y después interpola libremente entre los valores calculados. Este integrador es usado generalmente cuando se tiene un sistema cuyas variables son sensibles a oscilaciones numéricas.

A continuación se presentan las gráficas de $(x_i(t), t)_{i=1}^7$ para el tercer experimento únicamente y con una sola condición inicial. Como ya se mencionó anteriormente la razón por la cual se han omitido las gráficas de los otros cinco experimentos con sus condiciones iniciales es que, esencialmente, presentan el mismo comportamiento que las que aquí se reportan. En este sentido, las gráficas a continuación son representativas. Las gráficas de la Figura 4.2 verifican la estabilidad asintótica del único punto de equilibrio positivo. Cabe subrayar que en todos los experimentos realizados las variables x_6 y x_7 convergieron monótonamente con mayor frecuencia que las demás a sus valores de equilibrio (cf. Figura 4.3). En contraste, en ninguno de los N ensayos de cada uno de los seis experimentos, x_1 convergió monótonamente a su valor de equilibrio. Este comportamiento es típico en sistemas no lineales con nodos linealmente estables.

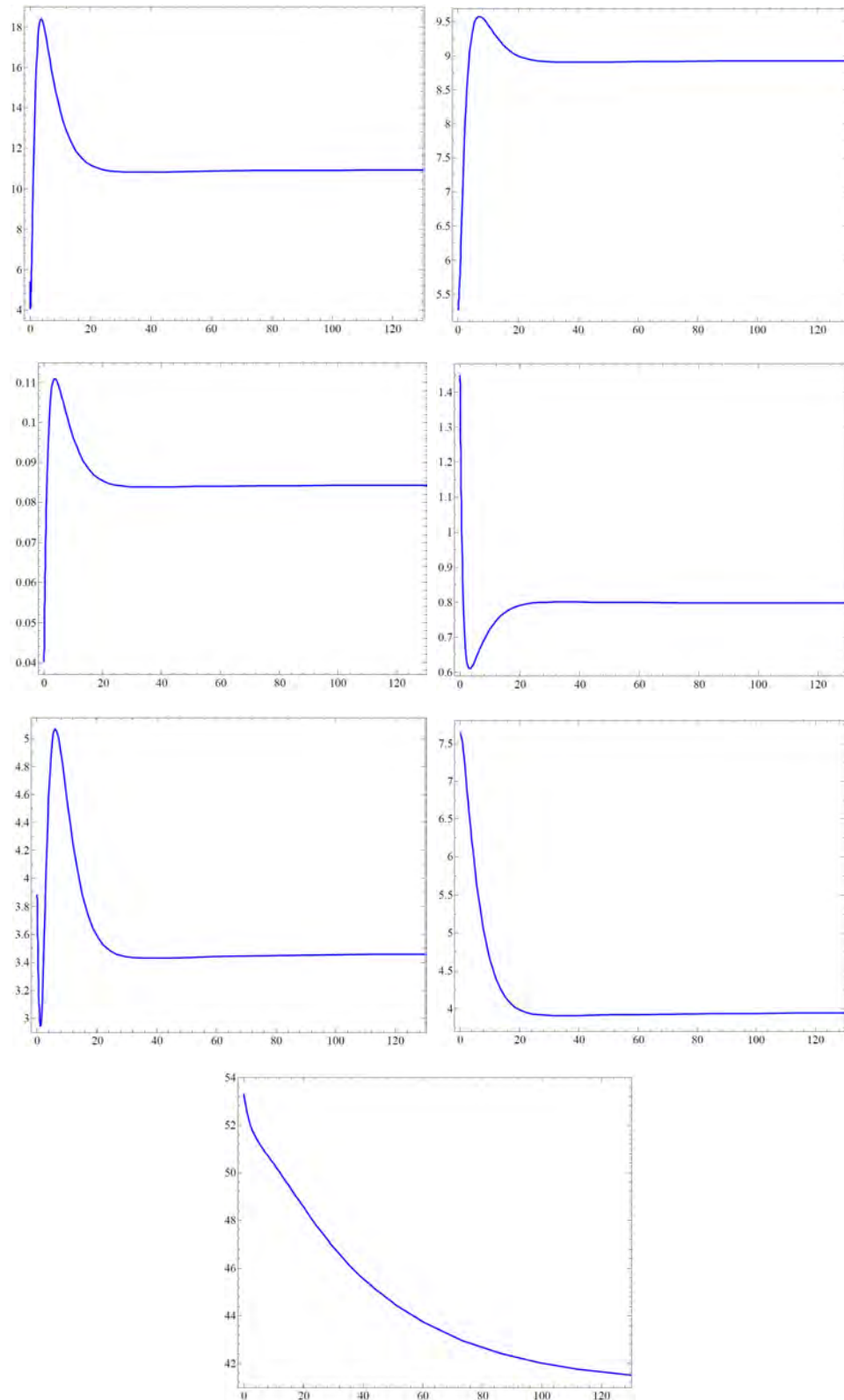


FIGURA 4.2: Gráficas de $x_i(t)$. Tercer experimento.

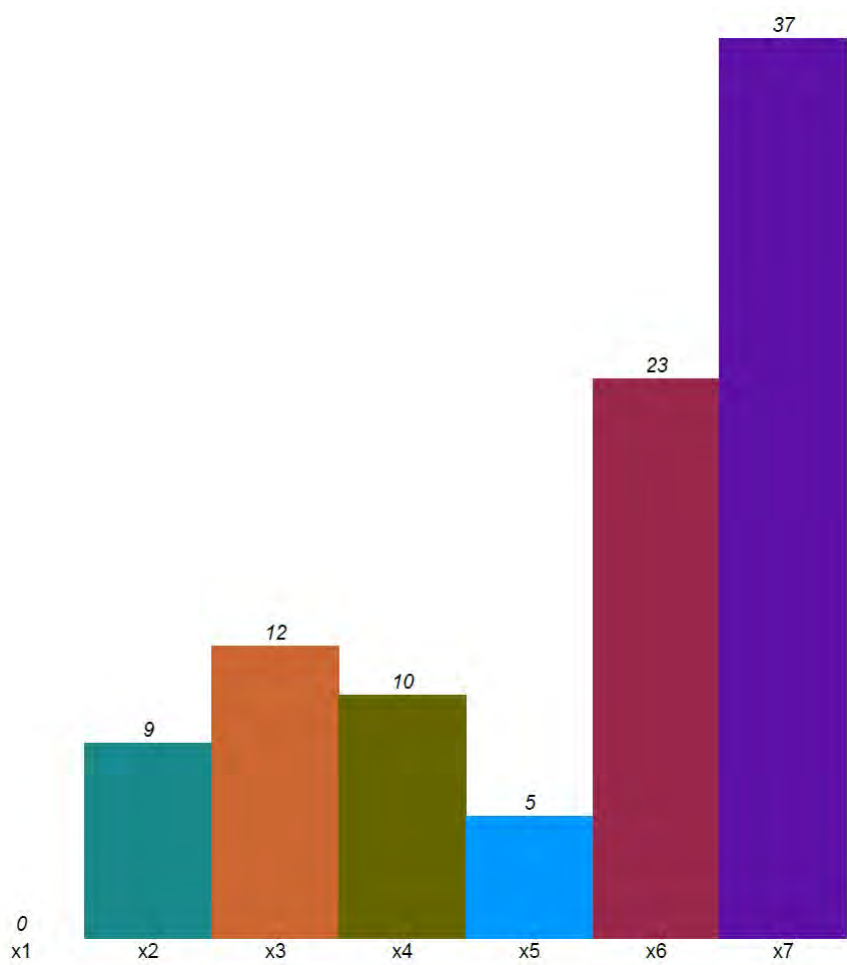


FIGURA 4.3: Histograma de frecuencias de comportamiento monótono (para los seis experimentos) de las variables, tomando como condición inicial una perturbación del punto de equilibrio positivo.

Conclusiones

1. Conclusiones de la parte numérica.

1. Existencia de puntos de equilibrio positivos. Los experimentos numéricos del capítulo cuatro verifican la existencia de al menos un punto de equilibrio positivo. De hecho en cada uno de los 60,000 ensayos numéricos se encontró un único punto de equilibrio positivo (se recuerda que un caso se refiere a la generación aleatoria de parámetros α y resolver numéricamente el sistema $F(X; \alpha) = 0$ para X). Intuitivamente la existencia de más de un punto de equilibrio positivo sugeriría una dinámica celular la cual transcurre entre dos o más estados fenomenológicamente observables. Pero este no es el caso, la dinámica de una célula animal sana no ocasiona variaciones importantes en sus funciones.

2. Estabilidad de puntos de equilibrio. En cada uno de los ensayos numéricos, el único punto de equilibrio positivo resultó ser linealmente asintóticamente estable. Más aún, considerando el tamaño de la región alrededor del equilibrio de donde se tomaron las condiciones iniciales en la segunda parte de la metodología, se infiere que la cuenca de atracción de cada punto de equilibrio es lo suficientemente grande como para considerar que la estabilidad es local.

3. Espectro de A . En todos los ensayos el espectro de la matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio ($A = L + B$ con $B = \partial N / \partial X$) se encontró siempre dentro del semiplano izquierdo complejo, sugiriendo la estabilidad asintótica de los equilibrios positivos para un amplio rango de los parámetros. Más aún, el espectro se encontró siempre a una distancia no inferior a 2×10^{-2} del eje imaginario. Los resultados de los experimentos numéricos indican que puede pensarse en el espectro de A como el resultado del efecto que tiene la matriz B sobre el espectro de L , el cual consiste en desplazar el espectro de L hacia la izquierda. En este sentido B es una perturbación de L la cual tiende a estabilizar más rápidamente a la parte lineal del sistema.

2. Conclusiones de los capítulos 2 y 3.

1. Existencia de puntos de equilibrio. En este trabajo se demostró la existencia de al menos un punto de equilibrio positivo utilizando dos argumentos más sencillos que el de [5] (regla de Descartes y la observación $P_6(0) < 0$). De hecho se estableció explícitamente una biyección entre los equilibrios positivos del sistema y las raíces del polinomio P_6 (cf. capítulo 2).

2. Unicidad de puntos de equilibrio. El problema de la unicidad de los equilibrios positivos no es trivial, esto ya lo sugerían los ejemplos de la Sección 1.2.2, en particular el tercero. En contraste con [5], en este trabajo no fue posible establecer la unicidad de los equilibrios positivos. Esto se debió a que al incorporar la dinámica de la mitocondria al modelo, la existencia de puntos de equilibrio positivos está ligada a la problema no trivial de encontrar las raíces de un polinomio de grado seis (P_6). El polinomio homólogo en [5] es de grado tres y sus coeficientes son tales que permiten establecer la unicidad de una única raíz positiva.

3. Estabilidad y bifurcación. En este trabajo se abordaron los problemas de la estabilidad lineal y la estabilidad asintótica de los puntos de equilibrio positivos. Para la estabilidad lineal se logró establecer que los valores propios de la matriz jacobiana del sistema, son raíces del determinante de una matriz M_λ . Este último determinante se calculó explícitamente y se encontró que está íntimamente ligado al polinomio característico de la matriz L (cf. 2.31). Lo anterior sugiere una relación muy cercana entre los espectros de A y de L , lo cual también puede intuirse a partir de los resultados numéricos (punto tres anterior). En cuanto a la estabilidad asintótica, en este trabajo se plantea que esta puede en principio determinarse a partir de la ecuación reducida del sistema. Así mismo, dicha ecuación se presta para el estudio de bifurcación en el caso $X \geq 0$ y $\alpha \geq 0$. Este caso es interesante pues permitiría hacer predicciones acerca del futuro de la célula cuando los niveles de uno o más de los agentes que participan en la homeostasis del hierro, es bajo. Cabe señalar que en este trabajo se demostró la ausencia de bifurcación en el caso $X > 0$ y $\alpha > 0$. Desde la perspectiva matemática este resultado es contra intuitivo, ya que la presencia de una gran cantidad de parámetros hace pensar que los escenarios de bifurcación son abundantes. Pero este no fue el caso. La ausencia de bifurcación sugiere que el modelo (1.13)-(1.19) representa un sistema con una dinámica “estable:” su comportamiento no incurre en cambios drásticos o abruptos como es típico en situaciones de bifurcación. Esto último corresponde con lo observado en la naturaleza: una célula sana no presenta variaciones importantes en su funcionamiento. Finalmente, tanto el estudio de Chifman como el de este trabajo sugieren que los modelos biológicos de regulación de naturaleza similar, deben poseer la siguiente propiedad universal: existencia de un único punto de equilibrio positivo estructuralmente y asintóticamente estable. Esta sería entonces una característica por establecer siempre que se pretenda afirmar que un modelo dado represente un sistema de regulación.

Comentarios finales

Durante la investigación de este trabajo surgieron algunas ideas que parecieron importantes y que no se abordaron por cuestión de tiempo. A continuación aparecen enumeradas.

1. Sistema integral. En el apéndice C.1 se demostró que el sistema (1.13)-(1.19) define un escenario de punto fijo para la variable x_1 ; más aún, hay una biyección entre las soluciones del problema de punto fijo y las soluciones del sistema diferencial. Las demostraciones de los teoremas de la Sección C.2 pueden adaptarse al sistema integral definido en esa sección. La ventaja de hacer eso sería la de extraer información específica acerca de las soluciones del sistema diferencial (e.g., intervalo de existencia, continuación de soluciones, dominio de continuidad y diferenciabilidad de las soluciones, etc.). En este trabajo no se abordó el estudio del sistema integral, no obstante este sistema es en sí mismo de interés teórico.

2. Derivación de un sistema no autónomo. En este apartado se demuestra que con un cambio de variables que involucra factores integrantes, es posible eliminar del sistema (1.13)-(1.19) términos de la forma cx_i al precio de pasar a un sistema no autónomo. La relevancia de este nuevo sistema es no solamente que posee menos términos, sino que abre la posibilidad a estudiar la estabilidad del sistema utilizando la teoría de estabilidad de sistemas no autónomos.

Sean $\xi_1 = e^{\kappa_R t} x_1$, $\xi_2 = e^{(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)t} x_2$, $\xi_3 = e^{\mu_T t} x_3$, $\xi_4 = e^{\mu_P t} x_4$, $\xi_5 = e^{\mu_F t} x_5$, $\xi_6 = e^{\mu_I t} x_6$, $\xi_7 = e^{\mu_S t} x_7$. Entonces el sistema se transforma en el siguiente:

$$\begin{aligned}\dot{\xi}_1 &= (\beta_T F_0 \xi_3)(\kappa_T + F_0)^{-1} e^{(\kappa_R - \mu_T)t} - \alpha_P e^{-\mu_P t} \xi_1 \xi_4 + \mu_F e^{(\kappa_R - \mu_F)t} \xi_5; + \\ &\quad - (\beta_F \xi_1)(\kappa_F e^{\mu_I t} + \xi_6)^{-1} e^{\mu_I t} - (\beta_m \xi_1)(\kappa_m e^{\kappa_R t} + \xi_1)^{-1} e^{\kappa_R t} \\ \dot{\xi}_2 &= (\beta_m \xi_1)(\kappa_m e^{\kappa_R t} + \xi_1)^{-1} e^{(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)t} \\ \dot{\xi}_3 &= (\alpha_T \xi_6)(\kappa'_T e^{\mu_I t} + \xi_6)^{-1} e^{\mu_T t} \\ \dot{\xi}_4 &= (\beta_P)(\kappa_P e^{\mu_I t} + \xi_6)^{-1} e^{(\mu_P + \mu_I)t} \\ \dot{\xi}_5 &= (\beta_F \xi_1)(\kappa_F e^{\mu_I t} + \xi_6)^{-1} e^{(\mu_F + \mu_I - \kappa_R)t} \\ \dot{\xi}_6 &= (\beta_I \kappa_I)(\kappa_I e^{\kappa_R t} + \xi_1)^{-1} e^{(\mu_I + \kappa_R)t} + (\beta_S \kappa'_I)(\kappa'_I e^{\mu_S t} + \xi_7)^{-1} e^{(\mu_I + \mu_S)t} \\ \dot{\xi}_7 &= \rho \mu_X e^{-(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)t} \xi_2 e^{\mu_S t}\end{aligned}$$

Fijando los valores de los parámetros en sus valores nominales (cf. 2.1) se tiene que $\kappa_R - \mu_T < 0$, $\kappa_R - \mu_F = 0$, $\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R - \mu_S > 0$, $\mu_F + \mu_I - \kappa_R > 0$.

Suponiendo que el sistema anterior tiene soluciones acotadas (ξ_1, \dots, ξ_7) , entonces el comportamiento asintótico cuando $t \rightarrow \infty$ de las variables ξ_2, ξ_3 y ξ_4 está determinado por las variables ξ_1, ξ_5 y ξ_6 , mientras que $\xi_7 = c_0$ (constante). El sistema reducido es el siguiente:

$$\begin{aligned}\dot{\xi}_1 &= \mu_F \xi_5 - \beta_F \xi_1 (\kappa_F e^{\mu_I t} + \xi_6)^{-1} e^{\mu_I t} - \beta_m \xi_1 (\kappa_m e^{\kappa_R t} + \xi_1)^{-1} e^{\kappa_R t}, \\ \dot{\xi}_5 &= \beta_F \xi_1 e^{(\mu_F + \mu_I - \kappa_R)t} (\kappa_F e^{\mu_I t} + \xi_6)^{-1} \\ \dot{\xi}_6 &= \beta_I \kappa_I e^{(\mu_I + \kappa_R)t} (\kappa_I e^{\kappa_R t} + \xi_1)^{-1} + \beta_S \kappa'_I e^{(\mu_I + \mu_S)t} (\kappa'_I e^{\mu_S t} + c_0)^{-1}.\end{aligned}$$

3. Un problema de control. Suponiendo que los valores de los parámetros α en el sistema (1.13)-(1.19) han sido asignados, es posible plantear un problema de control tomando a las variables x_1 y x_6 como los controles.

Sea $Z := (x_2, x_3, x_4, x_5, x_7)$, entonces $\dot{Z} = J[Z] + G[x_1, x_6]$, en donde

$$\begin{aligned}J[Z] &= (-\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)x_2, -\mu_T x_3, -\mu_P x_4, -\mu_F x_5, \rho\mu_X x_2 - \mu_S x_7, \\ G[Z] &= \left(\frac{\beta_m x_1}{\kappa_m + x_1}, \frac{\alpha_T x_6}{\kappa'_T + x_6}, \frac{\beta_P}{\kappa_P + x_6}, \frac{\beta_F x_1}{\kappa_F + x_6} \right).\end{aligned}$$

Sea $H[Z; x_1, \dot{x}_1, x_6, \dot{x}_6] := (\dot{x}_1 - f_1, \dot{x}_6 - f_6)$, en donde

$$\begin{aligned}f_1 &:= \beta_T \frac{F_0}{\kappa_T + F_0} x_3 - \alpha_P x_1 x_4 + \mu_F x_5 - \beta_F \frac{1}{\kappa_F + x_6} x_1 - \beta_m \frac{x_1}{\kappa_m + x_1} - \kappa_R x_1, \\ f_6 &:= \frac{\beta_I \kappa_I}{\kappa_I + x_1} - \mu_I x_6 + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\kappa'_I + x_7}.\end{aligned}$$

El problema de control consiste en llevar H a cero, en ese momento (x_1, \dots, x_7) son soluciones del sistema (1.13)-(1.19).

Apéndice A

Demostración del lema 2.2

En la Sección 2.3 se demostró que si \bar{x} es tal que $A(\bar{x}) = B(\bar{x})$, entonces \bar{x} es raíz de un polinomio el cual se denota por $P_6(x)$. También en esa sección se demostró cómo obtener dicho polinomio. Aquí se calculan sus coeficientes porque estos se necesitaron para establecer condiciones suficientes para la unicidad de un punto de equilibrio positivo (lema 2.2). Se demostrarán esas condiciones.

A.1. Regla de los signos de Descartes

Teorema A.1 (Regla de los signos de Descartes (cf. [23] p. 13)). *Sea $p(x)$ un polinomio de grado n tal que*

$$p(x) = a_n x^n + a_{n-1} x^{n-1} + \cdots + a_1 x + a_0 \quad a_i \in \mathbb{R}, a_n \neq 0.$$

Considérese la sucesión $(a_i)_{i=0}^n$ y sea k el número de cambios de signo entre coeficientes consecutivos en la sucesión. Entonces el número de raíces reales positivas del polinomio $p(x)$ es igual a k , o $k - 2r$ para algún entero positivo r . Si $k = 1$ entonces existe exactamente una raíz real positiva.

Demostración. La demostración de este resultado se puede consultar en [22] pp. 138-140. □

A.2. Coeficientes del polinomio P_6

En la Sección 2.3 se estableció que el polinomio $P_6(x)$ se obtiene multiplicando los términos en la expresión (2.19) y recolectando términos en x de la misma potencia. Esto último se puede hacer de manera ordenada como se indica a continuación.

Defínanse los siguientes términos

$$\begin{aligned} T_1 &= (\kappa_P \Pi_2(x) + \Pi_1(x)) , \\ T_2 &= \left[\frac{1}{2} (\beta_m x + \kappa_R x (\kappa_m + x)) (\kappa'_T \Pi_2(x) + \Pi_1(x)) - C_1 (\kappa_m + x) \Pi_1(x) \right] , \\ T_3 &= (\kappa'_T \Pi_2(x) + \Pi_1(x)) , \\ T_4 &= \left[C_2 x (\kappa_m + x) \Pi_2(x) + \frac{1}{2} (\beta_m x + \kappa_R x (\kappa_m + x)) (\kappa_P \Pi_2(x) + \Pi_1(x)) \right] . \end{aligned}$$

Inspeccionando cada término se concluye que se trata de polinomios cuyos grados se indican a continuación:

$$T_1 = b_2 x^2 + b_1 x + b_0 ,$$

en donde

$$\begin{aligned} b_2 &:= \kappa_P (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} , & b_0 &:= \kappa_m \kappa_I \kappa'_I \left(\kappa_P + \frac{\beta_I}{\mu_I} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \right) , \\ b_1 &:= \kappa_P \kappa_I (\kappa'_I + C_3) + \kappa'_I \kappa_m + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I} (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} (\kappa_m + \kappa_I) . \end{aligned}$$

$$T_2 = d_4 x^4 + d_3 x^3 + d_2 x^2 + d_1 x + d_0 ,$$

en donde

$$\begin{aligned} d_4 &:= \frac{1}{2} \kappa_R \left(\kappa'_T (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} \right) , \\ d_3 &:= \frac{1}{2} \left[\kappa_R \left(\kappa'_T \kappa_I (\kappa'_I + C_3) + \kappa'_T \kappa'_I \kappa_m + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I} (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} (\kappa_I + \kappa_m) \right) \right. \\ &\quad \left. + (\beta_m + \kappa_R \kappa_m) \left(\kappa'_T (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} \right) \right] - C_1 \left(\frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} \right) , \end{aligned}$$

$$d_2 := -C_1 \left(\frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I} (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} (\kappa_I + 2\kappa_m) \right) + \frac{1}{2} \left[\kappa_R \kappa_m \kappa_I \kappa'_I \left(\kappa'_T + \frac{\beta_I}{\mu_I} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \right) \right. \\ \left. + (\beta_m + \kappa_R \kappa_m) \left(\kappa'_T \kappa_I (\kappa'_I + C_3) + \kappa'_T \kappa'_I \kappa_m + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I} (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} (\kappa_I + \kappa_m) \right) \right],$$

$$d_1 := \frac{1}{2} \left[(\beta_m + \kappa_R \kappa_m) (\kappa_I \kappa'_I \kappa_m) \left(\kappa'_T + \frac{\beta_I}{\mu_I} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \right) \right] \\ - C_1 \left(\frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I} (2\kappa'_I \kappa_m + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} (2\kappa_I \kappa_m + \kappa_m^2) \right),$$

$$d_0 := -C_1 \kappa_m^2 \kappa_I \kappa'_I \left(\frac{\beta_I}{\mu_I} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \right).$$

$$T_3 = e_2 x^2 + e_1 x + e_0,$$

en donde

$$e_2 := \kappa'_T (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I}, \quad e_0 := \kappa_m \kappa_I \kappa'_I \left(\kappa'_T + \frac{\beta_I}{\mu_I} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \right),$$

$$e_1 := \kappa'_T \kappa_I (\kappa'_I + C_3) + \kappa'_I \kappa_m + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I} (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} (\kappa_m + \kappa_I).$$

$$T_4 = f_4 x^4 + f_3 x^3 + f_2 x^2 + f_1 x + f_0,$$

en donde

$$f_4 := C_2 (C_3 + \kappa'_I) + \frac{1}{2} \kappa_R \left[\kappa_P (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} \right],$$

$$f_3 := \frac{1}{2} \left[\kappa_R \left(\kappa_P \kappa_I (\kappa'_I + C_3) + \kappa_P \kappa'_I \kappa_m + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I} (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} (\kappa_m + \kappa_I) \right) \right. \\ \left. + (\beta_m + \kappa_R \kappa_m) \left(\kappa_P (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} \right) \right] + C_2 (\kappa'_I \kappa_m + (\kappa'_I + C_3) (\kappa_m + \kappa_I)),$$

$$f_2 := C_2 (\kappa_I \kappa'_I \kappa_m + \kappa'_I \kappa_m^2 + \kappa_I \kappa_m (\kappa'_I + C_3)) + \frac{1}{2} \left[\kappa_R \kappa_I \kappa'_I \kappa_m \left(\kappa_P + \frac{\beta_S}{\mu_I} + \frac{\beta_I}{\mu_I} \right) \right. \\ \left. + (\beta_m + \kappa_R \kappa_m) \left(\kappa_P \kappa_I (\kappa'_I + C_3) + \kappa_P \kappa'_I \kappa_m + \frac{\beta_I \kappa_I}{\mu_I} (\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} (\kappa_m + \kappa_I) \right) \right],$$

$$f_1 := C_2 (\kappa_I \kappa'_I \kappa_m^2) + \frac{1}{2} \left[(\beta_m + \kappa_R \kappa_m) (\kappa_I \kappa'_I \kappa_m) \left(\kappa_P + \frac{\beta_I}{\mu_I} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \right) \right],$$

$$f_0 := 0.$$

Con la notación anterior se tiene de (2.19) que

$$P_6(x) = (b_2x^2 + b_1x + b_0) [d_4x^4 + d_3x^3 + d_2x^2 + d_1x + d_0] \\ + (e_2x^2 + e_1x + e_0) [f_4x^4 + f_3x^3 + f_2x^2 + f_1x] ,$$

de donde se sigue de manera directa que

$$a_6 = \left(\kappa_P(\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} \right) \left(\frac{\kappa_R}{2} \right) \left(\kappa'_T(\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} \right) + \quad (\text{A.1}) \\ \left(\kappa'_T(\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} \right) \left(C_2(\kappa'_I + C_3) + \frac{1}{2} \left(\kappa_P(\kappa'_I + C_3) + \frac{\beta_S \kappa'_I}{\mu_I} \right) \right) ,$$

$$a_5 = b_1d_4 + b_2d_3 + e_1f_4 + e_2f_3 , \quad (\text{A.2})$$

$$a_4 = b_0d_4 + b_1d_3 + b_2d_2 + e_0f_4 + e_1f_3 + e_2f_2 , \quad (\text{A.3})$$

$$a_3 = b_0d_3 + b_1d_2 + b_2d_1 + e_0f_3 + e_1f_2 + e_2f_1 , \quad (\text{A.4})$$

$$a_2 = b_0d_2 + b_1d_1 + b_2d_0 + e_0f_2 + e_1f_1 , \quad (\text{A.5})$$

$$a_1 = b_0d_1 + b_1d_0 + e_0f_1 , \quad (\text{A.6})$$

$$a_0 = -C_1 \kappa_m^3 \kappa_I^2 \kappa_I'^2 \left(\frac{\beta_I}{\mu_I} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \right) \left(\kappa_P + \frac{\beta_I}{\mu_I} + \frac{\beta_S}{\mu_I} \right) . \quad (\text{A.7})$$

La demostración de la primera parte del lema 2.2 se sigue de observar que a_0 y a_6 tienen signos opuestos (recuerde que este lema supone que todos los parámetros del sistema son positivos) y por lo tanto la regla de los signos de Descartes garantiza la existencia de al menos una raíz positiva.

Para la demostración de la segunda parte obsérvese que en la expresión (2.19) aparece un signo negativo en el término T_2 , pero bajo las condiciones (2.20)-(2.22) todos los coeficientes de este polinomio son positivos salvo d_0 que es negativo (véase las expresiones anteriores para d_0 , d_1 , d_2 , d_3 y d_4). Así la sucesión $(a_i)_{i=0}^6$ de los coeficientes de P_6 ((A.1)-(A.6)) presenta un solo cambio de signo y por lo tanto dicho polinomio tiene una única raíz positiva.

Apéndice B

Demostración del lema 3.5

En este apéndice se demuestra el lema 3.5 de la Sección 3.2.2 concerniente a la matriz jacobiana.

Lema 3.5 Si X_0 es un punto de equilibrio positivo cuando $\beta_I = \beta_S = \mu_I = 0$ y todos los demás parámetros del sistema son positivos, entonces en (X_0, α_0) se tiene que $\dim(Ker(A)) = 1$ (es decir $\dim(Col(A^t)) = 6$) y $\dim(Ker(A^t)) = 1$ (es decir $\dim(Col(A)) = 6$). De hecho,

$$\begin{aligned} Ker(A^t) &= span\{e_6\}, & Col(A) &= span\{e_1, e_2, e_3, e_4, e_5, e_7\}, \\ Ker(A) &= span\{p_0\}, & Col(A^t) &= span\{r_1, r_2, r_3, r_4, r_5, r_7\}, \end{aligned}$$

en donde e_i es el i -ésimo elemento de la base canónica de \mathbb{R}^7 , r_j es el renglón j de A y $p_0 = (\gamma_1, \gamma_2, \dots, \gamma_7)^t$ con

$$\begin{aligned} \gamma_1 &:= \left(\alpha_P \beta_P \mu_T x_1^0 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 + \alpha_T \kappa'_T \beta_T F_0 \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2 \right) \mu_F \mu_S \times \\ &\quad (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) (\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_m + x_1^0)^2, \\ \gamma_2 &:= \left(\beta_T F_0 \alpha_T \kappa'_T \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2 + \beta_P \alpha_P \mu_T x_1^0 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 \right) \times \\ &\quad \mu_F \mu_S \beta_m \kappa_m (\kappa_F + x_6^0)^2, \\ \gamma_3 &:= (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) \mu_F \mu_S \mu_P \alpha_T \kappa'_T (\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_T + F_0) (\kappa_P + x_6^0)^2 \times \\ &\quad \left((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m \right), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \gamma_4 &:= -\beta_P(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)\mu_F\mu_S\mu_T (\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 \times \\ &\quad \left((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m \right), \\ \gamma_5 &:= (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)\mu_S\beta_F \left(\beta_T F_0 \alpha_T \kappa'_T \mu_P (\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_P + x_6^0)^2 (\kappa_m + x_1^0)^2 + \right. \\ &\quad \left(-\mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2 (\kappa_F + x_6^0) \left((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m \right) + \right. \\ &\quad \left. \left. \alpha_P \beta_P (\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_m + x_1^0)^2 \right) \mu_T x_1^0 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 \right), \\ \gamma_6 &:= (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)\mu_F (\kappa_F + x_6^0)^2 \mu_S (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 (\kappa_P + x_6^0)^2 \mu_T \mu_P \times \\ &\quad \left((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m \right), \\ \gamma_7 &:= \left(\beta_T F_0 \alpha_T \kappa'_T \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2 + \alpha_P \beta_P x_1^0 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 \mu_T \right) \times \\ &\quad (\kappa_F + x_6^0)^2 \mu_F \beta_m \kappa_m \rho \mu_X. \end{aligned}$$

Demostración. Supóngase que $X_0 > 0$ es un equilibrio para un vector de parámetros α_0 en donde $\mu_I = \beta_S = \beta_I = 0$ y los demás parámetros positivos. Entonces la matriz jacobiana del sistema (1.13)-(1.19) es la siguiente

$$A = \begin{bmatrix} C & 0 & \frac{\beta_T F_0}{\kappa_T + F_0} & -\alpha_P x_1^0 & \mu_F & \frac{\beta_F x_1^0}{(\kappa_F + x_6^0)^2} & 0 \\ \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} & \sigma & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_T & 0 & 0 & \frac{\alpha_T \kappa'_T}{(\kappa'_T + x_6^0)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_P & 0 & \frac{-\beta_P}{(\kappa_P + x_6^0)^2} & 0 \\ \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} & 0 & 0 & 0 & -\mu_F & \frac{-\beta_F x_1^0}{(\kappa_F + x_6^0)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \rho \mu_X & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_S \end{bmatrix}$$

donde $C := -\alpha_P x_4^0 - \frac{\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} - \frac{\beta_m \kappa_m}{(\kappa_m + x_1^0)^2} - \kappa_R$ y $\sigma := -\mu_X - \mu_{mF} - \kappa_R$, aplicando eliminación Gaussiana sobre A se obtiene $Z =$

$$\begin{bmatrix} C & 0 & \frac{\beta_T F_0}{\kappa_T + F_0} & -\alpha_P x_1^0 & \mu_F & \frac{\beta_F x_1^0}{(\kappa_F + x_6^0)^2} & 0 \\ 0 & \sigma & \frac{-\beta_m \kappa_m \beta_T F_0}{C(\kappa_m + x_1^0)^2 (\kappa_T + F_0)} & \frac{\beta_m \kappa_m \alpha_P x_1^0}{C(\kappa_m + x_1^0)^2} & \frac{-\beta_m \kappa_m \mu_F}{C(\kappa_m + x_1^0)^2} & \frac{-\beta_m \kappa_m \beta_F x_1^0}{C(\kappa_m + x_1^0)^2 (\kappa_F + x_6^0)^2} & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_T & 0 & 0 & \frac{\alpha_T \kappa'_T}{(\kappa'_T + x_6^0)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_P & 0 & \frac{-\beta_P}{(\kappa_P + x_6^0)^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-\mu_F (C(\kappa_F + x_6^0) + \beta_F)}{C(\kappa_F + x_6^0)} & \epsilon_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \epsilon_2 & -\mu_S \end{bmatrix}$$

con

$$\begin{aligned} \epsilon_1 &:= \frac{-\beta_F}{\kappa_F + x_6^0} \left(\frac{\beta_T F_0 \alpha_T \kappa'_T}{C \mu_T (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)} + \frac{x_1^0}{\kappa_F + x_6^0} + \frac{\beta_F x_1^0}{C (\kappa_F + x_6^0)^2} + \frac{\alpha_P \beta_P x_1^0}{C \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2} \right), \\ \epsilon_2 &:= \frac{\beta_m \kappa_m \rho \mu_X}{C \sigma (\kappa_m + x_1^0)^2} \left(\frac{\beta_F x_1^0}{(\kappa_F + x_6^0)^2} + \frac{\beta_T F_0 \alpha_T \kappa'_T}{\mu_T (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2} + \frac{\alpha_P \beta_P x_1^0}{\mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2} + \right. \\ &\quad \left. - \left(\frac{\beta_T F_0 \alpha_T \kappa'_T}{C \mu_T (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)} + \frac{x_1^0}{\kappa_F + x_6^0} + \frac{\beta_F x_1^0}{C (\kappa_F + x_6^0)^2} + \frac{\alpha_P \beta_P x_1^0}{C \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2} \right) \times \right. \\ &\quad \left. \frac{C \beta_F}{C (\kappa_F + x_6^0) + \beta_F} \right). \end{aligned}$$

La matriz Z tiene seis pivotes y por lo tanto las dimensiones del espacio columna y del espacio renglón de A son ambas seis, mientras que el espacio nulo y el espacio nulo izquierdo de A tienen ambos dimensión igual a uno.

Las bases para el espacio nulo izquierdo, el espacio renglón y el espacio columna pueden obtenerse por inspección. Para el espacio nulo izquierdo se hace notar que el vector canónico e_6 es tal que $e_6^t A = 0$, es decir que e_6 es un elemento en este subespacio, y como dicho subespacio tiene dimensión uno se tiene que $Ker(A^t) = span\{e_6\}$. Para el espacio renglón se recuerda que la matriz jacobiana tiene un renglón de ceros y como este subespacio tiene dimensión seis, se puede tomar como base los seis renglones restantes, es decir $Col(A^t) = span\{r_1, r_2, r_3, r_4, r_5, r_7\}$. Finalmente, para el espacio columna observe que la sexta entrada en todas las columnas de la matriz jacobiana es cero, por lo tanto el espacio columna es tal que $Col(A) = span\{e_1, e_2, e_3, e_4, e_5, e_7\}$.

Para obtener una base para el espacio nulo se resuelve el sistema $ZX = 0$. De la séptima ecuación de este sistema se obtiene

$$\begin{aligned} x_7(x_6) &:= \beta_m \kappa_m \rho \mu_X \left(\beta_T F_0 \alpha_T \kappa'_T \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2 + \alpha_P \beta_P \mu_T x_1^0 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 \right) \times \\ &\quad \left[\mu_S \mu_T \mu_P (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 (\kappa_P + x_6^0)^2 \right]^{-1} \times \\ &\quad \left[(\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m \right] x_6. \end{aligned} \tag{B.1}$$

De la quinta ecuación del sistema $ZX = 0$ se obtiene

$$x_5(x_6) := [\beta_F (\beta_T F_0 \alpha_T \kappa'_T \mu_P (\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_P + x_6^0)^2 (\kappa_m + x_1^0)^2 + \mu_T x_1^0 (\kappa_T + F_0) \times (\kappa'_T + x_6^0)^2 (\alpha_P \beta_P (\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_m + x_1^0)^2 - \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2 (\kappa_F + x_6^0) \times ((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m)))] [\mu_F \mu_T \mu_P (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2]^{-1} \times [(\kappa_F + x_6^0)^2 (\kappa_P + x_6^0)^2 ((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m)]^{-1} x_6. \quad (\text{B.2})$$

De manera análoga, de la cuarta y tercera ecuaciones se obtiene

$$x_3(x_6) := \frac{\alpha_T \kappa'_T}{\mu_T (\kappa'_T + x_6^0)^2} x_6, \quad x_4(x_6) := \frac{-\beta_P}{\mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2} x_6. \quad (\text{B.3})$$

De la segunda ecuación se resuelve para x_2 en términos de x_3 , x_4 , x_5 y x_6 . Substituyendo los valores en (B.1)-(B.3) se obtiene

$$x_2(x_6) := [\beta_m \kappa_m (\beta_T F_0 \alpha_T \kappa'_T \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2 + \beta_P \alpha_P \mu_T x_1^0 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2)] \times [((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m) \mu_T \mu_P (\kappa'_T + x_6^0)^2 (\kappa_P + x_6^0)^2]^{-1} \times ((\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) (\kappa_T + F_0))^{-1} x_6. \quad (\text{B.4})$$

Finalmente de la primer ecuación se resuelve para x_1 en términos de x_3 , x_4 , x_5 y x_6 . Substituyendo los valores en (B.2)-(B.3) se obtiene

$$x_1(x_6) := \frac{(\kappa_m + x_1^0)^2 (\alpha_P \beta_P \mu_T x_1^0 (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 + \alpha_T \kappa'_T \beta_T F_0 \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2)}{((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m) (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 \mu_T \mu_P (\kappa_P + x_6^0)^2} x_6. \quad (\text{B.5})$$

Entonces $X = (x_1(x_6), x_2(x_6), x_3(x_6), x_4(x_6), x_5(x_6), x_6, x_7(x_6))$ es un vector en $\text{Ker}(A)$ el cual tiene dimensión uno y por lo tanto X es un generador de dicho espacio. Más aún si $x_6 = \gamma_6$, en donde

$$\gamma_6 := (\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R) \mu_F (\kappa_F + x_6^0)^2 \mu_S (\kappa_T + F_0) (\kappa'_T + x_6^0)^2 (\kappa_P + x_6^0)^2 \mu_T \mu_P \times \left((\alpha_P x_4^0 + \kappa_R) (\kappa_m + x_1^0)^2 + \beta_m \kappa_m \right), \quad (\text{B.6})$$

se tiene que $X = p_0$. □

Apéndice C

Herramientas matemáticas

Este apéndice se divide en tres partes. En la primera parte, asumiendo la existencia y unicidad de soluciones del sistema (1.13)-(1.19), se deriva un sistema integral a partir de (1.13)-(1.19). El sistema integral hace evidente una relación jerárquica entre las variables, precisamente, se demuestra que x_1 y x_6 gobiernan de manera directa la dinámica de las demás variables. Posteriormente se muestra explícitamente que de hecho es la variable x_1 la que gobierna la dinámica del sistema completo. Finalmente se argumenta de manera informal la posibilidad de definir un problema de punto fijo para la variable x_1 , la solución del sistema de punto fijo se traduce en encontrar la solución para el sistema (1.13)-(1.19). En la segunda parte se enuncian los teoremas de existencia, unicidad y diferenciabilidad de sistemas de EDO's, y se argumenta que estos son aplicables en el caso del (1.13)-(1.19). Por último, y por completitud, en la tercera parte se enuncian el teorema de la función implícita, el teorema de Hartman-Grobman y se demuestra que la propiedad de Lipschitz para campos diferenciables en \mathbb{R}^n .

C.1. Reducción a un sistema integral

En esta sección se demuestra que existe una relación de interdependencia muy específica entre las variables del sistema (1.13)-(1.19). También se demuestra que la variable x_1 gobierna la dinámica del sistema de una manera que se hará explícita a continuación. Finalmente se define un escenario de punto fijo para la variable x_1 .

Suponiendo $x_1(t)$ conocida la ecuación (1.14) es lineal y puede integrarse por el método del factor integrante:

$$x_2(t) = e^{-(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)t} \left(x_2^0 + \beta_m \int_0^t e^{(\mu_X + \mu_{mF} + \kappa_R)s} \frac{x_1(s)}{\kappa_m + x_1(s)} ds \right). \quad (\text{C.1})$$

La anterior es una expresión de la forma

$$x_2 = X_2[x_1; x_2^0], \quad (\text{C.2})$$

en donde $X_2[x_1; x_2^0](t)$ es el lado derecho de (C.1).

Similarmente (1.15) y (1.16) pueden integrarse suponiendo x_6 conocida:

$$x_3(t) = e^{-\mu_T t} \left(x_3^0 + \alpha_T \int_0^t e^{\mu_T s} \frac{x_6(s)}{\kappa'_T + x_6(s)} ds \right) =: X_3[x_6; x_3^0](t), \quad (\text{C.3})$$

$$x_4(t) = e^{-\mu_P t} \left(x_4^0 + \beta_P \int_0^t \frac{e^{\mu_P s}}{\kappa_P + x_6(s)} ds \right) =: X_4[x_6; x_4^0](t). \quad (\text{C.4})$$

Por otra parte (1.17) puede integrarse si suponemos x_1 y x_6 conocidas:

$$x_5(t) = e^{-\mu_F t} \left(x_5^0 + \beta_F \int_0^t e^{\mu_F s} \frac{x_1(s)}{\kappa_F + x_6(s)} ds \right) =: X_5[x_1, x_6; x_5^0](t). \quad (\text{C.5})$$

Finalmente,

$$x_7(t) = e^{-\mu_S t} (x_7^0 + \rho \mu_X \int_0^t e^{\mu_S s} x_2(s) ds) =: \tilde{X}_7[x_2; x_7^0](t). \quad (\text{C.6})$$

Substituyendo (C.2) en (C.6) se obtiene

$$x_7 = \tilde{X}_7[X_2[x_1; x_2^0]; x_7^0] =: X_7[x_1; x_2^0, x_7^0]. \quad (\text{C.7})$$

Lo anterior establece que x_2, x_3, x_4, x_5 y x_7 dependen funcionalmente de las variables x_1 y x_6 ; es decir, estas últimas gobiernan la dinámica del sistema completo. De hecho se tiene la relación jerárquica de dependencia entre las variables que se muestra en la Figura C.1.

Substituyendo (C.2), (C.3), (C.4), (C.5) y (C.7) en las ecuaciones para x_1 y x_6 se

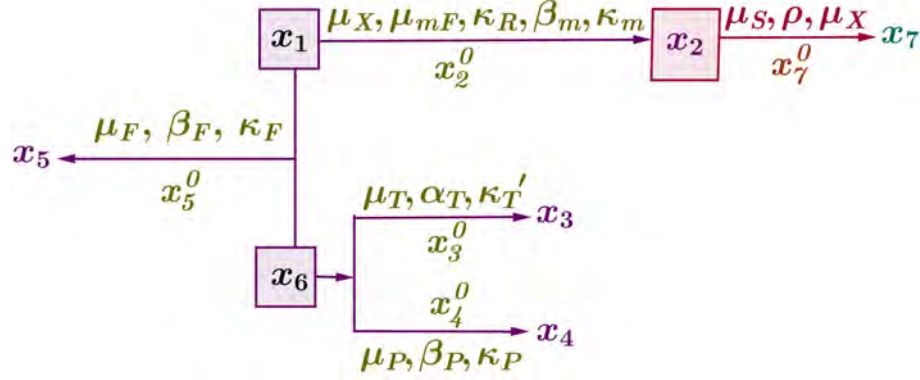


FIGURA C.1: Jerarquía de dependencia entre las variables

obtiene

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -\kappa_R x_1 + G_1[x_1, x_6; x_3^0, x_4^0, x_5^0], \\ \dot{x}_6 &= -\mu_I x_6 + G_2[x_1; x_2^0, x_7^0], \end{aligned} \quad (\text{C.8})$$

en donde

$$G_1[x_1, x_6; x_3^0, x_4^0, x_5^0] := \tilde{G}_1[x_1, X_3[x_6; x_3^0], X_4[x_6; x_4^0], X_5[x_1, x_6; x_5^0], x_6],$$

con

$$\tilde{G}_1[x_1, x_3, x_4, x_5, x_6] := \beta_T \frac{F_0}{\kappa_T + F_0} x_3 - \alpha_P x_1 x_4 + \mu_F x_5 - \beta_F \frac{1}{\kappa_F + x_6} x_1 - \beta_m \frac{x_1}{\kappa_m + x_1}.$$

Similarmente

$$G_2[x_1; x_2^0, x_7^0] := \tilde{G}_2[x_1, X_7[x_1; x_2^0, x_7^0]],$$

con

$$\tilde{G}_2[x_1, x_7] := \beta_I \frac{\kappa_I}{\kappa_I + x_1} + \beta_S \frac{\kappa_I'}{\kappa_I' + x_7}.$$

Observe que G_2 no depende de x_6 . El sistema (C.8) puede ser integrado implícitamente para obtener,

$$x_1(t) = e^{-\kappa_R t} \left(x_1^0 + \int_0^t e^{\kappa_R s} G_1[x_1, x_6; x_3^0, x_4^0, x_5^0](s) ds \right), \quad (\text{C.9})$$

$$x_6(t) = e^{-\mu_I t} \left(x_6^0 + \int_0^t e^{\mu_I s} G_2[x_1; x_2^0, x_7^0](s) ds \right). \quad (\text{C.10})$$

Omitiendo las condiciones iniciales de momento, (C.9) y (C.10) son un sistema de la forma

$$x_1 = \mathcal{G}_1[x_1, x_6], \quad (\text{C.11})$$

$$x_6 = \mathcal{G}_2[x_1]. \quad (\text{C.12})$$

Suponiendo que se conoce $\mathcal{G}_2[x_1]$ entonces, substituyendo en (C.11) se tiene

$$x_1 = H[x_1], \quad (\text{C.13})$$

en donde

$$H[x_1] := \mathcal{G}_1[x_1, \mathcal{G}_2[x_1]].$$

(C.13) define un problema de punto fijo sobre un espacio de funciones \mathcal{E} de dimensión infinita. Este es un problema no trivial, ya que el espacio \mathcal{E} debe definirse de manera adecuada. Por ejemplo, en este caso los elementos de \mathcal{E} deben ser funciones continuamente diferenciables y definidas en un intervalo $I = [0, a)$ (a posiblemente infinito). Además se desea que H tenga un punto fijo en un subconjunto de \mathcal{E} que consiste en funciones no negativas y acotadas en I . Por otro lado, no es inmediato que la solución de (C.13) sea una función continuamente diferenciable, esto debido a que por lo regular la solución de un problema de punto fijo se define como el límite de una sucesión de funciones en \mathcal{E} . Para garantizar la convergencia en \mathcal{E} de tal sucesión (lo cual involucra una cuidadosa selección de la norma), suele pedirse que este espacio sea además completo (un espacio de Banach).

Independientemente de la cuestión de existencia de soluciones del sistema (1.13)-(1.19) y del problema de punto fijo (C.13), es sencillo demostrar con un cálculo directo que los conjuntos solución de ambos problemas son el mismo. Por ejemplo, ya se demostró que si el sistema (1.13)-(1.19) tiene solución entonces sus soluciones también son solución del problema de punto fijo (C.13); es decir, que la variable x_1 satisface un problema de punto fijo mientras que las otras variables satisfacen una relación de dependencia con x_1 como se detalló arriba. Recíprocamente, si x_1 es solución de (C.13) es diferenciable y $x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7$ satisfacen las relaciones de dependencia que se establecieron arriba entonces también satisfacen el sistema de ecuaciones (1.13)-(1.19).

C.2. Existencia, unicidad y continuidad de soluciones

En ésta sección se establece la existencia y unicidad de soluciones del problema de valores iniciales asociado con el sistema (1.13)-(1.19). También se establece la continuidad de las soluciones con respecto de los datos iniciales y los parámetros del sistema.

Primero se observa que el sistema (1.13)-(1.19) es de la forma

$$\dot{X} = F(X; \alpha), \quad (\text{C.14})$$

en donde $F : \mathbb{R}^7 \times \mathbb{R}^{25} \rightarrow \mathbb{R}^7$ es un campo vectorial autónomo el cual depende de manera no lineal de las componentes del vector X a través de términos de la forma: $x_i x_j$, $(\kappa + x)^{-1}$ y $x(\kappa + x)^{-1}$. Ahora, el contexto biológico del modelo impone las restricciones $X \geq 0$ y $\alpha \geq 0$. En el interior del primer ortante de $\mathbb{R}^7 \times \mathbb{R}^{25}$ ($\mathbb{R}_+^7 \times \mathbb{R}_+^{25}$, es decir $X > 0$ y $\alpha > 0$), los términos no lineales mencionados antes son continuos e infinitamente diferenciables. Todo lo anterior es suficiente para garantizar la existencia de soluciones.

Teorema C.1 (Teorema de existencia de Peano (cf. [10] p. 14)). *Sea $\tilde{D} \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ abierto, y $F : \tilde{D} \rightarrow \mathbb{R}^n$ una aplicación continua en \tilde{D} . Entonces, para cada $(t_0, X_0) \in \tilde{D}$ el problema de valores iniciales*

$$dX/dt = F(t, X), \quad (\text{C.15})$$

$$X(t_0) = X_0, \quad (\text{C.16})$$

posee al menos una solución.

Corolario C.2. *Para cada $\alpha_0 \in \mathbb{R}^{25}$, $\alpha_0 > 0$, el problema de valores iniciales que consiste en (1.13)-(1.19) y $X(t_0) = X_0 > 0$, posee al menos una solución, para cualquier $t_0 \in \mathbb{R}$.*

Se hace notar que las restricciones $X_0 > 0$ y $\alpha_0 > 0$ no son necesarias, basta con pedir que en $t = t_0$ los términos $(\kappa + x)^{-1}$ y $x(\kappa + x)^{-1}$ estén bien definidos.

Dado que el sistema (1.13)-(1.19) es autónomo, si $X(t)$ es solución del problema de valores iniciales con condición inicial $X(t_0) = X_0$, es sencillo demostrar que $U(t) := X(t + t_0)$ satisface el mismo sistema de ecuaciones diferenciales,

con condición inicial $U(0) = X_0$. Por lo anterior, sin pérdida de generalidad se tomará siempre $t_0 = 0$.

En el caso del sistema (1.13)-(1.19) el campo vectorial es continuamente diferenciable en $\mathbb{R}_+^7 \times \mathbb{R}_+^{25}$, es entonces de esperarse que las soluciones al problema de valores iniciales posean propiedades de continuidad y diferenciabilidad. A continuación demostraremos esto.

Definición C.3. Sea $\tilde{D} \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ abierto y $F : \tilde{D} \rightarrow \mathbb{R}^n$, $(t, x) \mapsto F(t, x)$. F es localmente Lipschitz en x si para cualquier conjunto $K \subseteq \tilde{D}$ compacto, existe una constante L (que depende de K) tal que $\|F(t, x) - F(t, y)\| \leq L\|x - y\|$ para cualesquier (t, x) y (t, y) en \tilde{D} .

Si F posee derivadas parciales continuas con respecto de x en \tilde{D} , entonces F es localmente Lipschitz en x . Lo anterior es una sencilla consecuencia del teorema del valor medio. De hecho puede demostrarse que en cualquier $K \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ compacto, $\|F(t, x) - F(t, y)\| \leq L\|x - y\|$, en donde $L = \sqrt{n}M$ con M una constante que depende de K y de las derivadas parciales de F en x (cf. Sección C.3.1).

Teorema C.4 (Existencia y unicidad (cf. [10] p. 18)). *Sea $\tilde{D} \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ abierto, y $F : \tilde{D} \rightarrow \mathbb{R}^n$ localmente Lipschitz con respecto de x en \tilde{D} . Entonces para cualquier $(t_0, x_0) \in \tilde{D}$, el problema de valores iniciales (C.15) y (C.16) tiene una única solución $X(t; t_0, x_0)$ tal que $X(t_0; t_0, x_0) = X_0$. Más aún, $X(t; t_0, x_0)$, es continua con respecto de sus argumentos en un dominio abierto $G \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$.*

Corolario C.5. *Para cada $\alpha_0 > 0$ y $X_0 > 0$, el problema de valores iniciales que consiste en (1.13)-(1.19) y $X(0) = X_0$, posee una única solución.*

Hasta este momento se ha considerado el caso $\alpha = \alpha_0$ fijo. En este trabajo se discutirá el caso en el que α es un vector de parámetros variables. Por esta razón es necesario contar con resultados en los que se contemple este escenario. Esto se hace a continuación.

Teorema C.6 (Continuidad con respecto de parámetros (cf. [10] p. 20)). *Sea $\tilde{D} \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ abierto, y $A \subseteq \mathbb{R}^k$ un conjunto cerrado. Sea $F : \tilde{D} \times A \rightarrow \mathbb{R}^n$, $(t, x, \alpha) \mapsto F(t, x; \alpha)$, una aplicación continua y localmente Lipschitz en x , con constante de Lipschitz independiente de α . Entonces el problema de valores iniciales (C.15) y (C.16) posee una única solución $X(t; t_0, x_0, \alpha)$, tal que $X(t_0; t_0, x_0, \alpha) = X_0$; más aún, $X(t; t_0, x_0, \alpha)$ es continua con respecto de todos sus argumentos dentro de su dominio de definición.*

Corolario C.7. *Sea $A \subseteq \mathbb{R}_+^{25}$ cerrado, entonces para cada $\alpha \in A$ y para cualquier $X_0 > 0$ el problema de valores iniciales que consiste en (1.13)-(1.19) y $X(0) = X_0$, tiene una única solución $X(t; x_0, \alpha)$ tal que $X(0; x_0, \alpha) = X_0$; más aún, esta solución es continua en cada uno de sus argumentos.*

Teorema C.8 (Diferenciabilidad de soluciones (cf. [10] p. 21)). *Sea $\tilde{D} \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ abierto, y $A' \subseteq \mathbb{R}^k$ abierto. Sea $F : \tilde{D} \times A' \rightarrow \mathbb{R}^n$, $(t, x, \alpha) \mapsto F(t, x; \alpha)$, una aplicación continua en cada uno de sus argumentos y continuamente diferenciable en x y en α , dentro de su dominio de definición. Entonces (C.15) y (C.16) tiene una única solución $X(t; t_0, x_0, \alpha)$ tal que $X(t_0; t_0, x_0, \alpha) = X_0$; más aún, X es continuamente diferenciable en cada uno de sus argumentos, dentro de su dominio de definición.*

Corolario C.9. *El problema de valores iniciales que consiste en (1.13)-(1.19) y $X(0) = X_0 > 0$, tiene una única solución para cada $\alpha > 0$, $X(t; x_0, \alpha)$ con $X(0; x_0, \alpha) = X_0$; más aún, X es continuamente diferenciable en cada uno de sus argumentos, dentro de su dominio de definición.*

C.3. Teoremas y lemas técnicos

C.3.1. Propiedad de Lipschitz

En este apartado se demuestra que si F es un campo en \mathbb{R}^n cuyas componentes poseen derivadas parciales continuas con respecto de x en un conjunto abierto $\tilde{D} \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$, entonces F es localmente Lipschitz en x . Para esto primero se necesitarán algunas estimaciones.

Sea $X = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$, su norma Euclidiana ($\|X\|$) y su norma ℓ_1 ($|X|_1$) se definen de la siguiente manera:

$$\|X\| := (x_1^2 + \dots + x_n^2)^{1/2}, \quad |X|_1 := \sum_{i=1}^n |x_i|.$$

Las demostraciones de que $\|X\|$ y $|X|_1$ satisfacen las propiedades de una norma pueden consultarse en [14] capítulo 2. Ahora, dado que para cualesquier números reales $a \geq 0$ y $b \geq 0$ se tiene que $(a + b)^2 = a^2 + b^2 + 2ab \geq a^2 + b^2$, es sencillo demostrar utilizando un argumento inductivo que para cualquier $X \in \mathbb{R}^n$

$$\|X\| \leq |X|_1. \tag{C.17}$$

Por otro lado, si ahora a y b son cualesquier números reales entonces $0 \leq (a-b)^2 = a^2 + b^2 - 2ab$, de donde se tiene que $2ab \leq a^2 + b^2$. Por lo tanto, si $X \in \mathbb{R}^n$

$$|X|_1^2 = \left(\sum_i |x_i| \right)^2 = \sum_i x_i^2 + 2 \sum_{i < j} x_i x_j \leq n \sum_{i=1}^n x_i^2 = n \|X\|^2.$$

Tomando raíces en ambos lados de la desigualdad anterior se tiene que

$$|X|_1 \leq \sqrt{n} \|X\|. \quad (\text{C.18})$$

(C.17) y (C.18) establecen la equivalencia entre las normas Euclidiana y ℓ_1 .

Ahora, para fijar ideas, consideremos un campo $F = (F_1, F_2, F_3)$ tal que F_i es continuamente diferenciable en $\tilde{D} \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^3$. Entonces

$$\begin{aligned} F_i(t, x_1, x_2, x_3) - F_i(t, y_1, y_2, y_3) &= \\ &F_i(t, x_1, x_2, x_3) - F_i(t, y_1, x_2, x_3) + F_i(t, y_1, x_2, x_3) - F_i(t, y_1, y_2, x_3) + \\ &F_i(t, y_1, y_2, x_3) - F_i(t, y_1, y_2, y_3) \\ &= \frac{\partial}{\partial x_1} F_i(t, c_1, x_2, x_3)(x_1 - y_1) + \frac{\partial}{\partial x_2} F_i(t, y_1, c_2, x_3)(x_2 - y_2) + \\ &\frac{\partial}{\partial x_3} F_i(t, y_1, y_2, c_3)(x_3 - y_3). \end{aligned}$$

Luego,

$$\begin{aligned} |F_i(t, X) - F_i(t, Y)| &\leq \\ &\left| \frac{\partial}{\partial x_1} F_i(t, c_1, x_2, x_3) \right| |x_1 - y_1| + \left| \frac{\partial}{\partial x_2} F_i(t, y_1, c_2, x_3) \right| |x_2 - y_2| + \\ &\left| \frac{\partial}{\partial x_3} F_i(t, y_1, y_2, c_3) \right| |x_3 - y_3|. \end{aligned}$$

Sea $K \subset \tilde{D}$ cerrado y acotado y X y Y elementos en K . Sea $M_j^{(i)}$ el máximo de $\left| \frac{\partial F_i}{\partial x_j} \right|$ en K y $M^{(i)} = \max \{ M_j^{(i)} : j \in \{1, 2, 3\} \}$. Entonces

$$\begin{aligned} |F_i(t, X) - F_i(t, Y)| &\leq M_1^{(i)} |x_1 - y_1| + M_2^{(i)} |x_2 - y_2| + M_3^{(i)} |x_3 - y_3| \\ &\leq M^{(i)} (|x_1 - y_1| + |x_2 - y_2| + |x_3 - y_3|). \end{aligned}$$

De lo anterior, (C.17) y (C.18) se tiene que

$$\begin{aligned} \|F(t, X) - F(t, Y)\| &\leq \sum_{i=1}^3 |F_i(t, X) - F_i(t, Y)| \leq \sum_{i=1}^3 M^{(i)} |X - Y|_1 \\ &\leq \sqrt{3} \sum_{i=1}^3 M^{(i)} \|X - Y\|. \end{aligned}$$

Se ha demostrado la propiedad de Lipschitz para campos diferenciables en \mathbb{R}^n con $n = 3$ con constante de Lipschitz $L = \sqrt{3} \sum_{i=1}^3 M^{(i)}$ que depende de K .

Lema C.10.

$$\|F(t, X) - F(t, Y)\| \leq \sqrt{n} \sum_{i=1}^n M^{(i)} \|X - Y\|.$$

C.3.2. Teorema de Hartman-Grobman

En este apéndice se enuncia el teorema de Hartman-Grobman y se proveen algunas definiciones necesarias para entender su significado.

Definición C.11 (Homeomorfismo (cf. [8] p. 9)). Sean G y G' conjuntos abiertos en \mathbb{R}^n , y $f : G \rightarrow G'$ una biyección continua cuya inversa f^{-1} también es continua. Entonces f se denomina un homeomorfismo de G en G' , y estos conjuntos se dicen homeomorfos.

Definición C.12 (C^r difeomorfismo (cf. [8] pp. 9, 170)). Sea f como en la definición anterior. Si además f y f^{-1} son r veces continuamente diferenciables ($r \geq 1$), entonces f se dice un C^r difeomorfismo.

Definición C.13 (C^0 conjugado (cf. [23] p. 152)). Sean f y g C^r difeomorfismos de \mathbb{R}^n en sí mismo. Se dice que f y g son C^k conjugados ($k \leq r$), si existe un C^k difeomorfismo $h : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ tal que $g \circ h = h \circ f$. Cuando $k = 0$ se dice que f y g son topológicamente conjugados. Cuando f y g no están definidos en todo \mathbb{R}^n , entonces h está definida localmente y en tal caso se dice que f y g son localmente topológicamente conjugados.

Definición C.14 (Punto hiperbólico (cf. [21] p. 155)). Sea $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ un campo vectorial r veces continuamente diferenciable ($f \in C^r(\mathbb{R}^n)$), con $r \geq 1$.

Sea X_0 tal que $f(X_0) = 0$, y considere el sistema

$$\dot{X} = f(X) \tag{C.19}$$

(es decir, X_0 es un punto de equilibrio). Se dice que X_0 es un punto de equilibrio hiperbólico si los valores propios de la matriz jacobiana $\partial f/\partial X$, evaluada en X_0 , no se encuentran sobre el eje imaginario del plano complejo.

Teorema C.15 (Teorema de Hartman-Grobman (cf. [23] p. 350, [21] p. 155)). *Considere el sistema (C.19) con X_0 un punto de equilibrio hiperbólico y sea Φ_t el flujo generado por dicho sistema; es decir, $\Phi_t(Y) := X(t; Y)$. Entonces Φ_t es localmente topológicamente conjugado al flujo Ψ_t del campo vectorial lineal asociado, $\dot{\xi} = A\xi$ con $A = \partial f/\partial X$ evaluada en X_0 (es decir, existe un homeomorfismo h tal que $\Phi_t \circ h = h \circ \Psi_t$, en donde $\Psi_t(Y) := e^{At}Y$).*

Demostración. (cf. [19] pp. 60-63) □

C.3.3. Teorema de la función implícita

El teorema de la función implícita aborda el problema de resolver un sistema no lineal homogéneo: $F(x, y) = 0$. F es un mapa de $\mathbb{R}^p \times \mathbb{R}^q$ en \mathbb{R}^p suficientemente diferenciable. Dicho teorema establece condiciones suficientes para que el sistema pueda resolverse localmente para las coordenadas x en función de la variable y .

Teorema C.16 (Teorema de la función implícita (cf. [9] p. 44)). *Sea $F : \mathbb{R}^p \times \mathbb{R}^q \rightarrow \mathbb{R}^p$ un mapa s veces continuamente diferenciable, $1 \leq s \leq \infty$. Supóngase que existe un punto (x_0, y_0) tal que $F(x_0, y_0) = 0$ y con la propiedad de que la matriz $F_x(x_0, y_0)$ es invertible. Entonces existen vecindades $U \subseteq \mathbb{R}^p$ y $V \subseteq \mathbb{R}^q$ de x_0 y y_0 respectivamente, y un mapa $X : V \rightarrow U$ tal que $X(y_0) = x_0$ y con la propiedad de que $F(X(y), y) = 0$ para cualquier y en V . Más aún, X es s veces continuamente diferenciable.*

Demostración. (cf. [17] pp. 74-75) □

Bibliografía

- [1] Andrews N. C. *Forging a field: the golden age of iron biology*. Blood Journal **112** (2008), no. 2, 219-230.
- [2] Andrews, N. C.; Schmidt, P. J. *Iron Homeostasis*. Annual Review of Physiology **69** (2007), 69-85.
- [3] Andrews, S.C. et al. *Bacterial iron homeostasis*. FEMS Microbiology Reviews **27** (2003), no. (2-3), 215-237.
- [4] Campbell, Neil A., et al. *Biology*. 8th edition. Pearson Benjamin Cummings. San Francisco, CA, 2008.
- [5] Chifman, J. et al. *The core control system of intracellular iron homeostasis: A mathematical model*. Journal of Theoretical Biology **300** (2012), 91-99.
- [6] Cordovez-Álvarez, J. M. Departamento de Ingeniería Civil y Ambiental. Universidad de los Andes. Comunicación personal.
- [7] Dawes, J. H. P.; Souza, M. O. *A derivation of Holling's type I, II and III functional responses in predator-prey systems*. Journal of Theoretical Biology **327** (2013), 11-22.
- [8] Devaney, R. L. *An Introduction to Chaotic Dynamical Systems, 2nd edition*. Addison-Wesley. 1989.
- [9] Golubitsky, M.; Schaeffer, D.G. *Singularities and Groups in Bifurcation Theory*. Vol. I, Applied Mathematical Sciences 51. Springer-Verlag, New York, NY, 1988.
- [10] Hale, Jack K. *Ordinary differential equations, 2nd edition*. Krieger. Huntington, NY, 1980.

-
- [11] Hentze, M. W. et al. *Balancing Acts: Molecular Control of Mammalian Iron Metabolism*. Cell **117** (2004), no. 3, 285-297.
- [12] Horn, R. A.; Johnson, Charles R. *Matrix Analysis, vol 2*. Cambridge University Press. Cambridge, MA, 1991.
- [13] Horowitz, M. et al. *Mitochondrial Iron Metabolism and its role in Neurodegeneration*, NIH Public Access Author Manuscript, Journal of Alzheimers Disease **20** (2010), Suppl. 2, S551-S568.
- [14] Kreyzsig, E. *Introductory Functional Analysis with Applications*. Wiley Classics Library. 1989.
- [15] Lunsford, J. et al. *Mitochondrial Iron: a Mathematical Model for Iron Regulatory Disease*. Research Report, Mathematical and Theoretical Biology Institute. Tempe, Arizona. (2012)
- [16] Marmolino, D. *Friedreich's ataxia: Past, present and future*. Brain Research Reviews **67** (2011), no. 1, 311-330.
- [17] Munkres, James R. *Analysis on Manifolds*. Addison-Wesley. 1990.
- [18] Omholt, S. W. et al. *Description and Analysis of Switchlike Regulatory Networks Exemplified by a Model of Cellular Iron Homeostasis*. Journal of Theoretical Biology **195** (1998), no. 3, 339-350.
- [19] Palis, J.; de Melo, W. *Geometric Theory of Dynamical Systems: An Introduction*. Springer-Verlag. New York, NY, 1982.
- [20] Semsey, S. et al. *Genetic regulation of fluxes: iron homeostasis of Escherichia coli*. Nucleic Acid Research **34** (2006), no. 17, 4960-4967.
- [21] Strogatz, S. H. *Nonlinear dynamics and chaos with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. Studies in nonlinearity, Westview Press. Boulder, CO, 2000.
- [22] Uspensky, J. V. *Teoría de ecuaciones*. Editorial Limusa, México, 2005.
- [23] Wiggins, S. *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*, 2nd edition. Texts in applied mathematics 2, Springer-Verlag. New York, NY, 2003.