



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Departamento de Matemática

Estudio de sistemas de ecuaciones diferenciales con retardo aplicados a modelos bioquímicos

Tesis presentada para optar al título de Doctor de la
Universidad de Buenos Aires en el área Ciencias Matemáticas

Carlos Héctor Daniel Alliera

Consejero de estudios: Dr. Pablo Amster

Director de Tesis: Dr. Pablo Amster

Lugar de Trabajo: Departamento de Matemática- FCEyN (UBA)

Buenos Aires, 25 de noviembre de 2018.

Fecha de defensa: 22 de noviembre de 2018.

Si nos espera el olvido, tratemos de no merecerlo.

Alejandro Dolina

Resumen

Estudio de sistemas de ecuaciones diferenciales con retardo aplicados a modelos bioquímicos

En la naturaleza existen procesos cuya evolución depende de estadíos previos. Estos procesos no pueden ser estudiados a través de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) sino mediante ecuaciones diferenciales con retardo (EDR). El nivel de complejidad de las EDR generalmente es superior al de las EDO.

En este trabajo analizamos varios modelos aplicados a la biología, bioquímica y fisiología que pueden representarse mediante EDR.

Nos proponemos dar nuevos enfoques a algunos sistemas clásicos con control, así como a ecuaciones específicas que modelan procesos determinados. Algunas de las herramientas que encontraremos en esta tesis fueron empleadas con éxito en aplicaciones a la física, biología y la ingeniería. En muchos casos nos ayudará hacer un estudio de las bifurcaciones del sistema observando sus parámetros. Por otro lado, también buscamos condiciones para determinar la estabilidad de modelos con control a fin de probar el efecto que tienen éstos en los modelos en cuestión. Además emplearemos herramientas de la topología como el grado de Leray-Schauder para analizar la existencia de soluciones periódicas en modelos no autónomos para varios de estos sistemas. Nos vamos a valer de métodos alternativos cuando se trate de probar la existencia de soluciones casi periódicas.

Palabras Clave: Ecuaciones diferenciales no lineales con retardo; Teoría de grado; Teoría de control; Soluciones periódicas positivas; Soluciones casi periódicas positivas; Teoremas de punto fijo; Modelos biológicos; Parámetros críticos.

Clasificación AMS 2010: 34K13, 34K14, 34K18, 34K20, 34K23, 37G10

Abstract

Study of systems of delay differential equations applied to biochemical models.

In nature there are processes whose evolution depends on previous stages. These processes can not be studied through ordinary differential equations (ODE) but through differential equations with delay (DDR). In general, the level of complexity of the DDR is higher than that of the ODE.

In this thesis we analyze several models applied to biology, biochemistry and physiology that can be represented by EDR.

We propose to give new approaches to some classical systems with control, as well as to specific equations that model certain processes. Some of the tools that we will find in this thesis were used successfully in applications to physics, biology and engineering. For example the use of numerical methods for the control of unstable orbits or in the search of periodic solutions. In many cases it will help us to make a study of the bifurcations of the system observing its parameters. On the other hand, we also look for conditions to determine the stability of models with control in order to test the effect that these models have on the models in question. In addition, we will use topology tools such as the Leray-Schauder degree to analyze the existence of periodic solutions in non-autonomous models in several of these systems. We are going to use alternative tools when it comes to proving the existence of almost periodic solutions.

Key words: Nonlinear delay differential equations; Degree Theory; Control theory; Positive periodic solutions; Almost periodic positive solutions; Fixed point theorems; Biological models; critical parameters.

Classification AMS 2010: 34K13, 34K14, 34K18, 34K20, 34K23, 37G10

Agradecimientos

Primeramente, agradezco a Lidia Vila, mi compañera de la vida. A mis viejos, Dora y Pichón, quienes siempre creyeron en mi educación. A mis tías Cata, Susana, Elvira, Lina y Ángela, así como a mis primos.

Le agradezco a mi director, el Doctor Pablo Amster, quien me ofreció la oportunidad de hacer este doctorado cuando ya *no sabía que trole hay que tomar*. Agradezco su tiempo, y sobre todo su paciencia...

A mis hermanos doctorales como Paula, Rocío, Carolina y Alberto con quienes no solo compartí director, sino inquietudes y hasta algunos congresos.

A los *contactos bahienses*, el doctor Walter Reartes, Romina Cobiaga y Andrea Bel, quienes le dedicaron tiempo a responder mis consultas y a recibirme cordialmente en mis viajes a Bahía Blanca.

A los compañeros que me prestaron el oído en circunstancias especiales como Sebas, Germán, Diego y Nelson. A Alberto Formica quien siempre mostró buena disposición a escucharme, como también Paula y Silvina quienes además de su buena onda les valoro la sensatez y comprensión. Al Doctor Javier Santos quien siempre se muestra dispuesto a darme una mano.

A viejos amigos como Roberto Sicardi, Miguel Acevedo y Cesar *el karateca* Alvis. A la *mafia infotecaria* representada por Mateo, Andrés y Tula con quienes disfruto compartiendo charlas de lo más variadas.

A los jurados de esta tesis por sus constructivas correcciones y sugerencias.

Y finalmente, un agradecimiento al estado argentino. Soy el primer doctor en mi familia y no hubiera alcanzado esta meta de no ser por la universidad pública. En momentos donde alguna gente que nunca careció de nada critica la cantidad de universidades públicas que se crearon y cuestionan la llegada de los pobres a la universidad, debo decir que poco hubiera logrado de no ser por la beca de ayuda económica que recibí durante mi carrera de licenciatura y de los informes que firmaron los doctores Adrián Paenza, Guillermo Cortiñas y Diego Rial para mantener esta beca. Ojalá que se multipliquen las universidades públicas para que casos como el mío no sean una rareza dando lugar a prejuicios insensibles.

Introducción

Las ecuaciones diferenciales que hoy conocemos como ordinarias conforman una rama importante de la matemática, su teoría se ha desarrollado vastamente desde los primeros trabajos realizados por Leibniz y Newton en el siglo XVII. Por aquellos tiempos los modelos propuestos respondían a problemas planteados de la Física fundamentalmente: Termodinámica, ondas y mecánica.

Las ecuaciones diferenciales de primer orden que denominaremos ordinarias son de la forma:

$$x'(t) = f(t, x). \quad (0.0.1)$$

En el caso escalar, la función $f : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$, $t_0 \in \mathbb{R}$.

Hablamos de un *sistema* de ecuaciones diferenciales de primer orden cuando

$$X'(t) = f(t, X) \quad (0.0.2)$$

donde $X : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$, $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$.

Si a estos problemas les agregamos una condición inicial $x(t_0) = x_0 \in \mathbb{R}$ en el caso escalar (0.0.1), $X(t_0) = X_0 \in \mathbb{R}^n$ en el caso vectorial (0.0.2) para algún $t_0 \in \mathbb{R}$, tenemos un **Problema de Valores Iniciales**.

En el caso que $f(t, X)$ sea independiente de t , es decir $f(t, X) = g(X)$ se dice que la ecuación escalar (0.0.1), o (0.0.2) en el caso vectorial, es autónoma, caso contrario se la denomina no autónoma.

Con los años, las aplicaciones de esta importante herramienta matemática se fueron diversificando. Durante los siglos XIX y XX los modelos de crecimiento poblacional fueron intensamente estudiados desde puntos de vista biológicos (Verhulst, predador-presa de Lotka Volterra, Nicholson) como económicos (Malthus, Gompertz) con el fin de analizar el crecimiento poblacional humano y el limitante en la disponibilidad de bienes. Sin embargo, las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) no reflejan completamente el comportamiento de ciertos procesos que se ven afectados por instancias pasadas de estos procesos. Esto es claro si nos referimos a modelos biológicos, ecológicos o incluso económicos.

Las ecuaciones diferenciales con retardo (EDR) suelen representar mejor ciertos procesos donde las condiciones a un tiempo determinado dependen de estados previos. En el caso de un problema de valores iniciales la condición inicial no es un número o un vector en \mathbb{R}^n , sino una función continua en cierto intervalo $[t_0 - \tau, t_0]$. Esto le agrega una complejidad extra a las ecuaciones diferenciales con retardo dado que se trata de un problema de dimensión infinita, hecho que no se observa en las ecuaciones diferenciales ordinarias, puesto que el espacio al que pertenece la condición inicial, el espacio de funciones $C([t_0 - \tau, t_0], \mathbb{R})$, es de dimensión infinita. Si bien los primeros esbozos de ecuación diferencial con retardo se reconocen en algunos trabajos de Bernoulli y Condorcet, el estudio profundo de este tipo de ecuaciones diferenciales se desarrolló durante la segunda mitad del siglo XX e implicó un notable cambio de enfoque con respecto a lo que se conocía para EDO puesto que ciertos resultados válidos para éstas no siempre se verifican en las EDR y aquellos resultados directos para las EDO se pueden tornar dificultosos en los casos de ecuaciones diferenciales con retardo.

En esta tesis vamos a estudiar sistemas con retardos constantes fijos $\tau > 0$, una ecuación diferencial escalar de primer orden con retardo fijo se puede representar de esta forma:

$$x'(t) = f(t, x(t), x(t - \tau)).$$

También en este caso se puede plantear un sistema de ecuaciones diferenciales con retardo considerando, como antes en (0.0.2),

$$X'(t) = f(t, X(t), X(t - \tau)) .$$

y $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$.

A pesar de que existe la costumbre muy difundida de emplear ecuaciones diferenciales ordinarias para modelar procesos naturales, en muchos casos es razonable considerar cierto retardo. Por ejemplo, al estudiar una epidemia en una cierta región, no basta con conocer la cantidad de infectados en un tiempo dado, sino observar como fue la evolución en el tiempo de la enfermedad, para predecir mejor su futuro comportamiento. O bien, si un paciente decide iniciar un tratamiento contra una enfermedad, es conveniente saber cómo progresó esta antes de iniciar el tratamiento durante cierto lapso de tiempo.

En las reacciones químicas, se sabe que hay ciertos productos cuya concentración elevada reprime (inhibidores o catalizadores negativos) o potencia (catalizadores positivos) la producción de ciertos sustratos que los generaron. Estos procesos de *feedback* positivo (retroalimentación) o negativo (*feedforward*, retro-represión) no se observan simultáneamente; la catalización de sustratos y productos primarios comienza cuando la concentración del catalizador alcanzó cierto valor umbral en el pasado.

El objetivo de este trabajo es mostrar algunos modelos biológicos, fisiológicos y bioquímicos cuyas ecuaciones diferenciales sean analizadas con herramientas matemáticas que nos permitan establecer condiciones de estabilidad, uso de términos de control para alterar equilibrios o para *corregir* órbitas aperiódicas, existencia de soluciones periódicas o casi periódicas y alguna aproximación de las mismas.

Otro aspecto que caracteriza nuestro trabajo es la aplicación de términos de control, es decir, procesos que se añaden a una ecuación diferencial, o sistema de ecuaciones diferenciales (ver [72]). La teoría de control en ecuaciones diferenciales se ha desarrollado con el fin de analizar modelos donde aparece un término adicional (el control) que altera al modelo original tornándolo estable su solución o bien modificando su equilibrio. Obviamente se deben establecer condiciones para conocer el efecto que el término de control tiene sobre el sistema. Por ejemplo en el caso de un tratamiento contra una enfermedad, se añade una nueva ecuación que alterará el modelo original, y por ende, el desarrollo normal que tendría la enfermedad en caso de no ser tratada. Obviamente se espera que esta alteración devenga en una mejora del paciente; el control afectará a la solución del modelo estudiado.

A veces estos controles aplicados a EDO agregan un término de retardo que influye en la estabilidad de la ecuación controlada.

También nos proponemos determinar los parámetros del control a agregar, para lo cual serán necesarias ciertas condiciones que nos permitan establecer la estabilidad de la solución del modelo controlado. También se verá la aplicación de controles con una finalidad meramente matemática, por ejemplo para lograr la estabilidad de soluciones inestables.

La tesis está organizada en cuatro partes, siendo la segunda y tercera las que contienen los temas centrales de este trabajo. La primera parte se compone del primer capítulo que consiste en definiciones básicas de ecuaciones diferenciales con retardo y de las herramientas a utilizar en los capítulos siguientes para su mejor comprensión.

La segunda parte abarca los capítulos 2, 3 y 4 y comprende uno de los temas centrales de la tesis: Control y Estabilidad. El capítulo segundo refiere a la aplicación de un control con retardo para sincronizar la solución aparentemente caótica (inestable) de un sistema sin retardo que modela las oscilaciones glucolíticas. Estas oscilaciones fueron estudiadas en los años '80 y se ha observado que el proceso de la glucólisis (oxidación de la glucosa) en la levadura puede mostrar un desarrollo aperiódico como muestran los trabajos de [32, 91] en los que basamos nuestros resultados. El control en cuestión ha sido desarrollado por Kestutis Pyragas en [74] donde se agrega un término con retardo que sirve a su vez de parámetro de bifurcación.

El control de Pyragas añade un retardo τ a un sistema de EDO propuesto por [32]. cuando $\tau = 0$ se tiene el sistema original, y para cierto valor $\tau_c > 0$ la solución se torna estable para $\tau \geq \tau_c$. Un análisis similar se propone para otro modelo de la glucólisis propuesto por Yue-xian Li, Da-fu Ding y Jing-hua Xu [91].

Los resultados de este capítulo son parte del trabajo Control of Pyragas applied to a Coupled System with Unstable Periodic Orbits, publicado en Bulletin of Mathematical Biology, DOI 10.1007/s11538-018-0492-5. Disponible en internet desde el 10 de septiembre de 2018 (ver [3]).

El tercer capítulo trata sobre la clásica ecuación diferencial de Gompertz para el crecimiento tumoral:

$$N'(t) = rN(t) \ln \left(\frac{K}{N(t - \tau)} \right). \quad (0.0.3)$$

En este caso aplicaremos un control para alterar el valor del equilibrio. Por ello buscaremos un retardo máximo en el cual aseguramos que existe estabilidad en el modelo controlado. El estudio está basado en el contexto del crecimiento tumoral y se emplea el control para disminuir el valor del equilibrio a uno más bajo que el tamaño tumoral $N(t)$ promedio al momento de la muerte del paciente, que generalmente es mucho menor al valor de equilibrio de (0.0.3). Este control puede interpretarse como una terapia o tratamiento contra el tumor. Además, analizaremos un ejemplo con datos experimentales para determinar el valor de los parámetros de control.

El cuarto capítulo está dedicado a otro modelo clásico, el de Nicholson:

$$N'(t) = -\delta N(t) + pN(t - \tau)e^{-\alpha N(t - \tau)} \quad (0.0.4)$$

En este caso, $N(t)$ representa la población de cierta especie bajo estudio a tiempo t . Los primeros trabajos modelados según (0.0.4) remiten al comportamiento de la población de ciertas moscas que afectan a las ovejas en Australia.

A esta ecuación también se le aplicarán diferentes tipos de control y estableceremos condiciones para la estabilidad de las soluciones. A diferencia del capítulo precedente vamos a observar controles que representen feedbacks tanto positivos como negativos a fin de alterar los equilibrios.

La tercera parte de la tesis contiene los capítulos 5 y 6 donde nos proponemos probar la existencia de soluciones en ciclos biológicos y bioquímicos. Vamos a buscar determinado tipo de soluciones (periódicas o casi periódicas) en diferentes modelos. En algunos vamos a tener en cuenta la variabilidad en el tiempo de los parámetros para probar la existencia de este tipo de soluciones en sistemas no autónomos.

Comenzamos en el quinto capítulo con la aplicación de teoría de grado topológico a un modelo con retardo acoplado no autónomo para probar la existencia de soluciones periódicas, veremos algunas aplicaciones en ciclos hormonales (testosterona) y circadianos (mosca de la fruta).

Algunos resultados de este capítulo fueron publicados en la revista de Asociación Argentina de Matemática Aplicada, Computacional e Industrial (ASAMACI), ver [8]:

<http://asamaci.org.ar/wp-content/uploads/2012/03/MACI-Vol-5-2015-rev9.pdf> y en la revista *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*.

Disponible en el Volumen 65 a publicarse en diciembre de 2018 (ver [2]).

El capítulo sexto trata sobre la existencia de soluciones casi periódicas en modelos biológicos. En este caso vamos a utilizar herramientas alternativas a la teoría de grado. Observaremos tres ejemplos, los dos primeros vinculados también a ciclos hormonales. En el primero de ellos retomamos el modelo simplificado de la testosterona considerando la dinámica estudiada en el capítulo 5, en el segundo analizaremos el ciclo menstrual. En ambos casos utilizaremos el concepto de dicotomía exponencial analizado por distintos métodos para probar la existencia de soluciones casi periódicas.

El último ejemplo es el ciclo celular de Nazarenko-Sel'kov donde emplearemos un resultado clásico, el Teorema de la Función Implícita, para probar la existencia de este tipo de soluciones.

Por último, la parte final de la tesis compuesta por el capítulo séptimo muestra las líneas de investigación actuales y algunos proyectos que surgieron recientemente y que conformarán nuestras investigaciones futuras.

Índice general

Resumen	III
Abstract	V
Agradecimientos	VII
Introducción	IX
I Conceptos Básicos	1
1. Definiciones necesarias	3
1.1. Conceptos Previos	3
1.2. Ecuaciones Diferenciales con Retardo	4
1.2.1. Existencia y unicidad de soluciones	7
1.2.1.1. Estabilidad de soluciones	7
1.3. Las Bifurcaciones en los sistemas dinámicos	10
1.3.1. Tipos de Bifurcación	11
1.4. Funciones de Lyapunov	13
1.4.1. Análisis de estabilidad	13
1.4.2. Los funcionales de Lyapunov	14
1.5. La Teoría de Grado	15
1.5.1. El concepto de grado	15
1.5.2. El grado de Brouwer	16
1.5.3. El grado de Leray Schauder	16
1.5.4. Teoremas de Continuación	17
1.6. Funciones casi periódicas	19
1.6.1. Algunas definiciones y resultados	20
II Control y Estabilidad	25
2. El Ciclo de la Glucólisis: Control de órbitas inestables	27
2.1. Sistemas Inestables	27
2.1.1. El modelo Glucolítico	27
2.1.2. Los modelos a analizar	28
2.1.2.1. El modelo $M1$	28
2.1.2.2. El modelo $M2$	29
2.2. El Método de Pyragas	30
2.2.1. Aplicación del control	30
2.3. Modelo acoplado de Decroly-Goldbeter ($M1$)	31
2.3.1. Un Modelo Caótico	31
2.3.1.1. Un análisis previo de la matriz \mathcal{K}	32

2.3.1.2. Aplicación de un control tipo Pyragas	33
2.4. Un segundo modelo acoplado de enzimas catalizadas	36
2.4.1. Algunas conclusiones	40
3. La Ecuación de Gompertz	41
3.1. Un poco de historia	41
3.2. Ecuación de Gompertz para el crecimiento tumoral	41
3.2.1. Análisis cuantitativo del modelo de Gompertz con control indirecto	42
3.2.2. Estabilidad asintótica	43
3.3. Planteo Numérico	46
4. La Ecuación de Nicholson con control	51
4.1. Introducción	51
4.2. Un control para la ecuación de Nicholson con retardo.	52
4.2.1. Existencia Global	53
4.3. La Ecuación de Nicholson con un <i>feedback</i> positivo	54
4.3.1. Estabilidad Local	54
4.3.2. Estabilidad Global	58
4.3.3. Análisis en un sistema no autónomo	59
III Existencia de soluciones	61
5. Soluciones periódicas en ciclos biológicos	63
5.1. Introducción	63
5.2. Un caso de ciclo hormonal	64
5.2.1. Existencia de soluciones positivas y T -periódicas	65
5.3. Modelos de la Testosterona	67
5.3.0.1. Algunos modelos alternativos	68
5.3.1. Un modelo con una nueva concentración: Las células de Leydig	68
5.3.1.1. Un ejemplo basado en observaciones	70
5.4. Represión de enzimas	72
5.5. Oscilaciones circadianas en la mosca de la fruta	72
5.5.1. Características generales del modelo	73
5.5.2. Existencia de soluciones periódicas	74
5.5.2.1. Cotas a priori	74
5.5.3. Cálculo del Grado	77
5.6. Conclusión	78
6. Soluciones casi periódicas en sistemas	79
6.1. Introducción	79
6.2. Versión casi periódica del ciclo hormonal	79
6.2.1. El Ciclo menstrual en mamíferos	79
6.2.1.1. Datos experimentales	81
6.2.2. Casi periodicidad del ciclo de la Testosterona	82
6.3. El modelo de Nazarenko-Sel'kov	86
6.3.1. Un modelo para representar el ciclo de las células madre	86
6.4. Conclusiones	89
IV Epílogo	91
7. Líneas de trabajo actuales y futuras	93
7.1. Investigación en desarrollo	93
7.2. Líneas de trabajo futuras	94

7.2.1. Método en el dominio de frecuencia 94

Parte I

Conceptos Básicos

Capítulo 1

Definiciones necesarias

1.1. Conceptos Previos

Antes de comenzar con la teoría de ecuaciones diferenciales con retardo, vamos a referirnos a algunos conceptos generales que son necesarios para el desarrollo del trabajo.

Primero comenzaremos con algunos enunciados propios del análisis complejo.

Definición 1.1.1. Dada una función de variable compleja f , diremos que es **holomorfa** en un subconjunto abierto $D \subset \mathbb{C}$ si es complejo-diferenciable en cada punto $z \in D$. Se dice que f es **meromorfa** en un subconjunto abierto D si es holomorfa en D , salvo en un conjunto de puntos aislados $z_1, z_2, \dots \in D$ tales que $\lim_{z \rightarrow z_j} f(z) = \infty$. A estos puntos se los denomina **polos** de f en D .

Teorema 1.1.1 (Principio de Argumento). Sean $\Omega \subset \mathbb{C}$ abierto acotado y f una función meromorfa en un entorno de $\bar{\Omega}$. La frontera de Ω está delimitada por un camino cerrado $\partial\Omega$ tal que f no tiene ceros ni polos en esta frontera, entonces se cumple la relación:

$$\oint_{\partial\Omega} \frac{f'(z)}{f(z)} dz = 2\pi i(Z - P),$$

donde $Z = \text{número de ceros de } f \text{ en } \Omega$ y $P = \text{número de polos de } f \text{ en } \Omega$, contados con su multiplicidad.

Por otra parte, emplearemos algunos conceptos y definiciones relativos a sistemas dinámicos. Estos sistemas representan procesos que se observan en disciplinas tan variadas como física, economía o biología y se los suele plantear con sistemas ecuaciones diferenciales para representar su evolución en el tiempo. Se clasifican en discretos y continuos, en el presente trabajo estudiaremos particularmente estos últimos.

Ahora enunciaremos algunos resultados clásicos de ecuaciones diferenciales ordinarias y otras definiciones que nos serán de utilidad.

Lema 1.1.2. (de Gronwall) Sean $u, v : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ continuas tales que

$$u(t) \leq \alpha + \int_a^t u(s)v(s)ds$$

para todo t y cierto $\alpha \geq 0$. Entonces

$$u(t) \leq \alpha e^{\int_a^t v(s)ds}.$$

Definición 1.1.2. Sean \mathbb{X}, \mathbb{Y} espacios normados y sea $U \subset \mathbb{X}$ un subconjunto abierto. Una función $f : U \rightarrow \mathbb{Y}$ se dice **diferenciable Fréchet** en $x_0 \in U$ si existe una transformación lineal continua $T : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{Y}$ tal que

$$R(x) := f(x) - f(x_0) - T(x - x_0)$$

satisface que

$$\lim_{x \rightarrow x_0} \frac{R(x)}{\|x - x_0\|} = 0.$$

Al operador lineal T se lo denomina el *diferencial* de f en x_0 y su notación es: $T = Df(x_0)$.

Definición 1.1.3. Sean X, Y espacios de Banach y $A \subset X$. Decimos que una función $f : A \rightarrow Y$ es de **Clase C^1** , si es derivable para todo $x_0 \in A$ y si $Df : A \rightarrow L(X, Y)$ es continua, donde $L(X; Y)$ es el espacio de las funciones lineales continuas con dominio en X e imagen en Y .

Este concepto se generaliza al caso en que f es C^k cuando existen y son continuos los diferenciales hasta orden $k \in \mathbb{N}$ en $x_0 \in A$ y el operador diferencial de orden k , $D^k f$ es continuo.

Otro resultado clásico para probar existencia de soluciones es el siguiente.

Teorema 1.1.3 (de la Función Implícita). Sean \mathbb{X}, \mathbb{Y} y \mathbb{W} espacios de Banach, sean $U \subset \mathbb{X}, V \subset \mathbb{Y}$ conjuntos abiertos y sea $f : U \times V \rightarrow \mathbb{W}$ una aplicación C^k . Además, se supone que $f(x_0, y_0) = 0$ y que $\frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0) : \mathbb{Y} \rightarrow \mathbb{W}$ es un isomorfismo, entonces existe un entorno U_0 de x_0 y una única función $\phi : U_0 \rightarrow V$ de clase C^k tal que $\phi(x_0) = y_0$ y $f(x, \phi(x)) = 0 \forall x \in U_0$.

Definición 1.1.4. Un operador $F : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{Y}$ se dice **compacto** cuando es continuo y $F(C)$ es precompacto en \mathbb{Y} (o sea, la clausura $\overline{F(C)} \subset \mathbb{Y}$ es compacta) para cualquier conjunto acotado $C \subset \mathbb{X}$.

Este último resultado general, también será útil.

Definición 1.1.5. Sean \mathbb{X}, \mathbb{Y} espacios topológicos y sea $f : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{Y}$. Se dice que la función f es **abierto** si para cada subconjunto A abierto en \mathbb{X} , su imagen $f(A)$ es un conjunto abierto en \mathbb{Y} .

Teorema 1.1.4 (de la Función Abierta). Sean \mathbb{X}, \mathbb{Y} espacios de Banach y $T : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{Y}$ una función lineal, suryectiva y continua, entonces T es abierta.

Corolario 1.1.5. Si $T : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{Y}$ es lineal, biyectiva y continua, los espacios \mathbb{X}, \mathbb{Y} como en el Teorema 1.1.4, entonces $T^{-1} : \mathbb{Y} \rightarrow \mathbb{X}$ es continua.

Definición 1.1.6. Muchos problemas en análisis no lineal pueden escribirse en la forma:

$$Lu = Nu, \tag{1.1.1}$$

donde L es un operador diferencial lineal, definido en algún espacio funcional adecuado, y N es un operador no lineal que por lo general involucra los términos de orden menor. Se dice que el problema (1.1.1) es **No Resonante** cuando el operador lineal L es inversible, de esta forma el problema pasa a ser de punto fijo:

$$u = L^{-1}Nu.$$

Cuando el operador lineal L no es inversible, el problema (1.1.1) se dice **Resonante**.

1.2. Ecuaciones Diferenciales con Retardo

Consideremos el espacio de Banach $\mathcal{C} = C([-\tau, 0], \mathbb{R}^n)$ conformado por las funciones continuas de $[-\tau, 0]$ en \mathbb{R}^n equipado con la norma

$$\|\varphi\|_\tau = \sup_{-\tau \leq t \leq 0} \|\varphi(t)\| \tag{1.2.1}$$

donde $\|\cdot\|$ es la norma euclideana usual en \mathbb{R}^n .

Para cualquier conjunto $A \subseteq \mathbb{R}^n$ se define $\mathcal{C}_A = C([-\tau, 0], A)$. Cuando A es cerrado, el espacio $(\mathcal{C}_A, \|\cdot\|_\tau)$ es de Banach y $\|\cdot\|_\tau$ es una norma en \mathcal{C}_A , sin embargo si A no es un subespacio vectorial, $\|\cdot\|_\tau$ define una métrica en \mathcal{C}_A .

Definición 1.2.1. Sea $J = [a, b] \subset \mathbb{R}$ un intervalo, la función $F : J \times \mathcal{C}_A \rightarrow \mathbb{R}^n$ y el conjunto $\mathcal{B} \subset J \times \mathcal{C}_A$. Decimos que F es **Lipschitz** en la segunda variable sobre \mathcal{B} con constante $K > 0$ si

$$\|F(t, \psi) - F(t, \varphi)\| \leq K\|\psi - \varphi\|_\tau,$$

para alguna constante $K > 0$ y cualquier par $(t, \psi), (t, \varphi) \in \mathcal{B}$.

Se dice que F es **Localmente Lipschitz** si para cualquier $(t, \psi) \in J \times \mathcal{C}_A$ existe un entorno U de (t, ψ) tal que $\tilde{F} = F|_U$ es Lipschitz. En este caso, la constante K depende del entorno U .

Notación 1. Dada X función continua, $X : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ definimos $X_t \in \mathcal{C}$ como la función definida por:

$$X_t(s) = X(t + s), \quad s \in [-\tau, 0].$$

Definición 1.2.2. Sea $F : J \times \mathcal{C}_A \rightarrow \mathbb{R}^n$, decimos que la ecuación

$$X'(t) = F(t, X_t) \tag{1.2.2}$$

es una **Ecuación Diferencial Funcional con Retardo (EDFR)**.

Se puede ver que la definición anterior incluye a las ecuaciones diferenciales ordinarias tomando el caso $\tau = 0$ e identificando \mathbb{R}^n con $C(\{0\}, \mathbb{R}^n)$:

$$X'(t) = F(t, X(t)),$$

y también las ecuaciones integro-diferenciales:

$$X'(t) = \int_{-\tau}^0 G(t, s, X_t(s)) ds.$$

Y si consideramos el operador $F(\psi; \mu) = f(\psi(0), \psi(-\tau), \mu)$ donde $f : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}^n$ y μ es un vector de parámetros en \mathbb{R}^k , entonces de acuerdo a (1.2.2) se tiene la siguiente ecuación diferencial no lineal con retardo:

$$X'(t) = f(X(t), X(t - \tau), \mu).$$

En esta tesis estudiaremos casos donde exista un solo retardo fijo y también sistemas de EDFR donde se analizará el comportamiento de las soluciones ante distintos valores de parámetros del sistema.

A pesar de que las EDFR se pueden plantear de manera muy sencilla, presentan muchas complicaciones a la hora de hallar soluciones y el comportamiento que éstas pueden tener. A diferencia de las EDO, la condición inicial de ecuaciones de la familia de (1.2.2) con $\tau > 0$ debe ser una función:

$$X(t) = \varphi, \quad \varphi \in \mathcal{C}, \quad -\tau \leq t \leq 0. \tag{1.2.3}$$

Las EDFR pueden presentar comportamiento periódico [10], casi-periódico [12], biestable [33], o caótico como muestra [77], son muy sensibles a las condiciones iniciales y una pequeña alteración de éstas puede influir en el comportamiento de la solución.

Definición 1.2.3. Dada una constante q tal que $t_0 < q \leq \infty$ y $F : [t_0, q) \times \mathcal{C}_A \subset \mathbb{R} \times \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$ el sistema definido por

$$\begin{cases} X'(t) = F(t, X_t), & t \in [t_0, q) \\ X(t) = \varphi, \quad \varphi \in \mathcal{C}_A, & t_0 - \tau \leq t \leq t_0 \end{cases} \tag{1.2.4}$$

es el denominado **Problema de Valores Iniciales** de (1.2.2).

Definición 1.2.4. Una función $X : [t_0 - \tau, q) \rightarrow \mathbb{R}^n$ es una solución del problema de valores iniciales (1.2.4) si existe $t_M \in (t_0, q)$ para el que se verifican las siguientes condiciones:

1. $X \in C([t_0 - \tau, t_M], \mathbb{R}^n)$.
2. $X(t) = \varphi, \quad -\tau \leq t \leq 0$.
3. $(t, X_t) \in \text{Dom}(F) \subseteq \mathbb{R} \times \mathcal{C}$ y X satisface la ecuación (1.2.2) para todo $t \in [t_0, t_M)$

Definición 1.2.5. Un funcional $F : [t_0, q) \times \mathcal{C}_A \rightarrow \mathbb{R}^n$ se dice casi acotado si para cada conjunto $D \subset A$ cerrado y acotado y $t < t_M < q$, F es acotado en $[t_0, t_M) \times \mathcal{C}_D$.

Observación 1. Dada una EDR lineal

$$x'(t) = ax(t) + bx(t - \tau), \quad a, b \in \mathbb{R}$$

al reemplazar $x(t) = e^{\lambda t}$, entonces se obtiene:

$$e^{\lambda t} \lambda = ae^{\lambda t} + be^{\lambda(t-\tau)} \iff \lambda - a - be^{-\lambda\tau} = 0. \quad (1.2.5)$$

En consecuencia se buscan aquellos valores de $\lambda \in \mathbb{C}$ que sean solución de la ecuación (1.2.5) que se denomina la **Ecuación Característica**.

En el caso de un sistema lineal

$$X'(t) = AX(t) + BX(t - \tau),$$

la ecuación característica adquiere la forma:

$$\det(\lambda I - A - e^{-\lambda\tau} B) = 0. \quad (1.2.6)$$

A los valores $\lambda \in \mathbb{C}$ que verifican (1.2.6) son los **Valores Característicos**.

Definición 1.2.6. Sea la EDFR:

$$\begin{cases} X'(t) = F(X_t) \\ X(t) = \phi(t), \quad t \in [-\tau, 0] \end{cases} \quad (1.2.7)$$

con F localmente Lipschitz, para la cual existe una solución $X : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$. La ecuación anterior se puede escribir en relación al semiflujo asociado a (1.2.7), definido como:

$$\Phi(t, t_0, \phi) := X_t(\phi)$$

que está bien definido para todo $t \geq t_0$. Se supone que el estado de la solución a tiempo inicial t_0 es ϕ . Este semi flujo es continuo y verifica:

1. $\Phi(t_0, t_0, \phi) = \phi$
2. $\Phi(t, t_1, \phi(t_1, t, \phi)) = \Phi(t, t_0, \phi)$

Con el concepto anterior, se puede definir la solución de un sistema semi-dinámico a través de un flujo Φ .

Definición 1.2.7. (Amster [7], Hale [48]) Una solución de un sistema semi-dinámico continuo Φ es una función $s : \mathcal{I} \subset \mathbb{R} \rightarrow C([- \tau, 0], \mathbb{R}^n)$, donde \mathcal{I} es un intervalo no trivial, tal que para todos los valores $t, t \in \mathcal{I}$ tales que $t \geq t_0$ se cumple

$$s(t) := \Phi(t, t_0, s(t_0)).$$

Como se trata de sistemas semi-dinámicos, las órbitas o trayectorias siempre van a ser positivas: dado $X \in C([- \tau, 0], \mathbb{R}^n)$, definimos

$$\mathcal{O}^+(X) := \{\Phi(t, X), : t \geq 0\}.$$

Observación 2. En este contexto, se puede decir que todo punto de equilibrio $x^* \in C([- \tau, 0], \mathbb{R}^n)$ es la solución constante

$$\Phi(t, x^*) = x^* \quad \forall \quad t \geq 0.$$

Además $\mathcal{O}^+(x^*) = \{x^*\}$.

Definición 1.2.8. El conjunto de puntos límite para cierto X se define como el ω -límite:

$$\omega(X) := \{Y \in C([- \tau, 0], \mathbb{R}^n) : \phi(t_n, X) \rightarrow Y \text{ para ciertos } t_n \rightarrow +\infty\},$$

o bien

$$\omega(X) := \bigcap_{s>0} \overline{\{\Phi(t, X) : t \geq s\}}.$$

Definición 1.2.9. Sea un conjunto $E \subset C([- \tau, 0], \mathbb{R}^n)$ entonces

1. E es un conjunto positivamente invariante si $\mathcal{O}^+(X) \subset E$ para todo $X \in E$.
2. E es invariante si $\Phi(t, E) = E$ para todo $t \geq 0$.

En particular, los ω -límites son conjuntos invariantes.

1.2.1. Existencia y unicidad de soluciones

Una vez planteado el problema de valores iniciales (1.2.4) debemos encontrar condiciones para asegurar la existencia y unicidad de soluciones.

La siguiente condición es útil para probar la unicidad de las soluciones:

Definición 1.2.10. Condición (C): Se dice que $F(t, X_t)$ satisface la Condición (C) si es continua con respecto a $t \in [t_0, q)$ para cada función continua $X : [t_0 - r, q) \rightarrow A$.

Teorema 1.2.1 (Unicidad). *Sea $F : [t_0, q) \times \mathcal{C}_A \rightarrow \mathbb{R}^n$ localmente Lipschitz que satisface la condición (C). Entonces para cualquier $\varphi \in \mathcal{C}_A$, (1.2.2)-(1.2.3) tiene a lo sumo una solución en $[t_0 - r, t_M)$ para cualquier $t_0 - r < t_M \leq q$*

Demostración. Página 296 [34]. □

En muchos textos, en lugar de la condición (C) se supone directamente la continuidad de F en $J \times \mathcal{C}_A$, dicha continuidad implica la condición (C).

Teorema 1.2.2 (Existencia Local). *Sea $F : [t_0, q) \times \mathcal{C}_A \rightarrow \mathbb{R}^n$ localmente Lipschitz que satisface la condición (C). Entonces para cada $\varphi \in \mathcal{C}_A$, el problema (1.2.4) tiene una única solución $X(t)$ definida en $[t_0, t_0 + \delta]$ para algún $\delta > 0$*

Demostración. Página 301 [34]. □

Teorema 1.2.3 (Solución Maximal). *Sea $F : [t_0, q) \times \mathcal{C}_A \rightarrow \mathbb{R}^n$ localmente Lipschitz, casi acotada que satisface la condición (C). Entonces para cada $\varphi \in \mathcal{C}_A$, el problema (1.2.4) tiene una única solución que no se puede extender $X(t)$ definida en $[t_0 - \tau, r)$; y si $r < q$ entonces para todo compacto $D \subset A$:*

$$X(t) \notin D \text{ para algún } t \in (t_0, r).$$

Demostración. Página 306 [34]. □

El siguiente resultado es una consecuencia del Lema 1.1.2 de Gronwall

Corolario 1.2.4 (Existencia Global). *Sea $A = \mathbb{R}^n$ y $F : [t_0, q) \times \mathcal{C}_A \rightarrow \mathbb{R}^n$ localmente Lipschitz y que satisface la condición (C), además*

$$\|F(t, \psi)\| < M(t) + N(t)\|\psi\|_\tau \text{ en } [t_0, q) \times \mathcal{C}_A,$$

donde M y N son funciones continuas y positivas en $[t_0, q)$. Entonces existe una única solución no extensible del problema (1.2.4) en $[t_0 - \tau, q)$.

1.2.1.1. Estabilidad de soluciones

Definición 1.2.11. Dada una EDR como (1.2.2), si existe algún $X^* \in \mathbb{R}^n$ tal que $F(t, X^*) = 0 \forall t \in \mathbb{R}$, entonces se dice que X^* es un **punto de equilibrio** de la ecuación (1.2.2).

Diremos que el equilibrio X^* es estable si para cualquier $t_0 \in \mathbb{R}$, $\varepsilon > 0$, existe $\delta = \delta(\varepsilon, t_0)$ tal que si $\phi \in C([-\tau, t_0], \mathbb{R}^n)$ y $\|\phi - X^*\| < \delta$ implica que $\|X(t_0, \phi) - X^*\| < \varepsilon$ para $t \geq t_0$ donde $X(t_0, \phi)$ es la solución de (1.2.2) con condición inicial $\phi(t)$, $t \in [-\tau, t_0]$. El equilibrio X^* es uniformemente estable si δ no depende de t_0 .

El equilibrio X^* es asintóticamente estable si es estable y existe $\delta_0 = \delta_0(t_0) > 0$, tal que si $\|\phi - X^*\| < \delta_0$ implica que $X(t_0, \phi) \rightarrow X^*$ cuando $t \rightarrow +\infty$. Cuando el equilibrio no es estable se lo denomina *inestable*.

Definición 1.2.12. Consideremos un espacio \mathcal{C} , y la ecuación (1.2.2) con F verificando las condiciones de existencia y unicidad. Supongamos que $F(t, 0_{\mathcal{C}}) = 0 \forall t \in \mathbb{R}$. Se define un **entorno del equilibrio** $\hat{X} = 0_{\mathcal{C}}$ en el espacio como

$$B(\hat{X}, \delta) = \{\phi \in \mathcal{C} : \|\hat{X} - \phi\| < \delta\}, \text{ con } \delta > 0.$$

Ahora analizaremos la estabilidad de sistemas lineales. Consideremos el caso general de una EDR escalar lineal:

$$x'(t) = ax(t) + bx(t - \tau), \quad (1.2.8)$$

donde $a, b \in \mathbb{R}$.

Al analizar la ecuación característica en (1), hemos visto que la misma es de la forma

$$h(\lambda) = \lambda - a - be^{-\lambda\tau} = 0.$$

Haciendo el reemplazo

$$z := \lambda\tau, \quad \alpha := a\tau, \quad \beta := b\tau,$$

la ecuación característica resulta equivalente a

$$F(z, \alpha, \beta) = z - \alpha - \beta e^{-z} = 0.$$

Al escribir $z = x + iy$, tales raíces se caracterizan por las siguientes ecuaciones

$$x = \alpha + \beta e^{-x} \cos y$$

$$y = -\beta e^{-x} \sin y.$$

Nos podemos limitar al caso $y \geq 0$. En primer lugar, podemos buscar las raíces de parte real nula, es decir aquellas donde $x = 0$. Si $y = 0$, se tiene solución solo si $\alpha + \beta = 0$. En cambio, si $y > 0$, $z = \pm iy$ es solución solo cuando

$$y = -\beta \sin y, \quad \alpha = -\beta \cos y,$$

lo que implica que $y \neq k\pi$ para todo $k \in \mathbb{Z}$. En este caso, queda un único par (α, β) determinado por las ecuaciones

$$\alpha = \frac{y \cos y}{\sin y}, \quad \beta = \frac{-y}{\sin y}.$$

Esto define curvas suaves, disjuntas y sin autointersecciones en el plano (α, β) :

$$\mathcal{C} = \{(\alpha(y), \beta(y)) : y \in (k\pi, (k+1)\pi)\}.$$

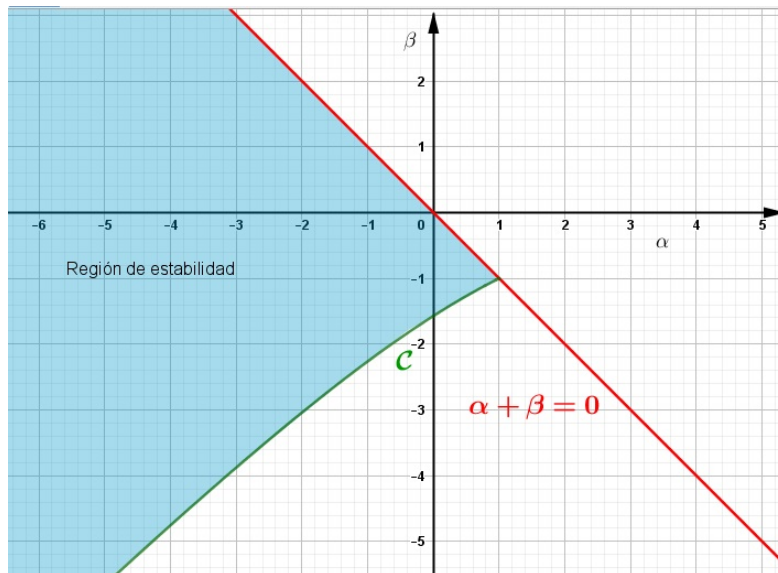


Figura 1.1: Región de Estabilidad para un sistema lineal.

Los sistemas dinámicos no lineales presentan amplia variedad en el comportamiento de las soluciones.

Definición 1.2.13. Ahora definimos algunos conceptos a los que nos referiremos en el transcurso de la tesis.

- Dada una ecuación de la forma (1.2.2), una solución es una función suave que verifica esta ecuación. Esta solución define una *trayectoria*. Se denomina *órbita* a la imagen de esta trayectoria.
- En la definición de Strogatz [82], no hay una manera rigurosa de describir un **Atractor**. En términos generales se puede decir que es un conjunto A al cual converge toda trayectoria en un entorno B que lo incluye. Por ejemplo, los puntos de equilibrio asintóticamente estables son atractores de la forma $A = \{x^*\}$. Más precisamente diremos que un atractor $A \subset \mathbb{R}^n$ para EDR cumple con las siguientes propiedades:
 1. El conjunto A es *invariante*, cualquier trayectoria que comienza en A , permanece en A todo el tiempo.
 2. El conjunto A atrae un conjunto abierto de condiciones iniciales: Existe un abierto $U \subset C([-\tau, 0], \mathbb{R}^n)$ tal que $A \subset U|_{\mathbb{R}^n} := U \cap \mathbb{R}^n$, tal que si $x(t) \in U \forall t \in [-\tau, 0]$ entonces la distancia entre $x(t)$ y A tiende a 0 cuando $t \rightarrow +\infty$. El conjunto maximal U que verifica lo anterior se lo llama la **Cuenca de atracción del atractor A** .
 3. A es minimal, es decir, no existe ningún subconjunto propio de A que verifique las condiciones 1 y 2.

En algunos textos al conjunto atractor también se lo llama *Sumidero*.

Ahora describiremos otros tipos de estados estacionarios.

- Se dice que un sistema de la forma (1.2.2) presenta *Biestabilidad* cuando tiene dos equilibrios estables y las trayectorias pueden converger a cualquiera de los dos, dependiendo de las condiciones iniciales. Cuando hay más de dos equilibrios estables se dice que el sistema es *multiestable*.
- Un *ciclo límite* es una órbita cerrada aislada, es decir, no existen otras trayectorias cerradas en la vecindad de ésta. Cuando existe un ciclo límite único, el sistema siempre evoluciona hacia la misma curva cerrada caracterizada por una amplitud y un período fijos, para un conjunto dado de valores de parámetros, independientemente del estado inicial del sistema (ver Goldbeter [45]).
- La *Biritmicidad* es la coexistencia de dos ciclo límites dependiendo de las condiciones iniciales. Goldbeter [45] menciona que este tipo de comportamiento asintótico puede verse en sistemas neuronales y en reacciones químicas donde la variación de la velocidad en que un sustrato del sistema ingresa al mismo puede hacer que el estado estacionario cambie de un ciclo límite estable a otro.

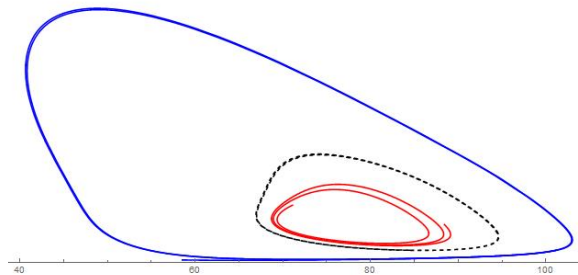


Figura 1.2: Ejemplo de biritmicidad, dos ciclos límites separados por una trayectoria separatriz (trazo entrecortado).

En la figura (1.2) vemos que las trayectorias con puntos dentro de la región delimitada por la separatriz, convergen a un ciclo límite en el interior de esta región. Aquellas que contienen puntos externos a esta región, convergen a un ciclo límite atractor también externo a la región delimitada por la separatriz.

- Las *oscilaciones duras* se dan cuando el sistema tiene un equilibrio estable y un ciclo límite (como mínimo). Dependiendo de las condiciones iniciales la solución puede acercarse a este equilibrio o converger al ciclo límite.
- Existen oscilaciones complejas donde no existe convergencia al equilibrio ni periodicidad alguna, entonces se habla de una trayectoria *caótica*. Los atractores asociados a este comportamiento se los denomina *Atractores Extraños* (ver [52, 53, 57, 82])

1.3. Las Bifurcaciones en los sistemas dinámicos

La estructura de órbitas de un sistema dinámico puede cambiar cualitativamente al variar algunos de sus parámetros. Es decir, existe algún parámetro μ de un sistema no lineal que según el valor que tome puede hacer que el equilibrio sea estable, inestable, o punto silla (*saddle point*, que atrae trayectorias en cierta dirección y las repele en otras) o incluso eliminar equilibrios o crear nuevos.

Para comenzar, supongamos que tenemos un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias como el que sigue,

$$X'(t) = F(X(t), \mu) \tag{1.3.1}$$

donde $X(t) = (x_1(t), x_2(t))$, μ es un parámetro del sistema al que se deja como variable. La función $F : \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^2$ es Lipschitz en x y C^1 en μ . Supongamos además que este sistema tiene un equilibrio $X_0 \in \mathbb{R}^2 \forall \mu$, o sea:

$$F(X_0, \mu) = 0. \tag{1.3.2}$$

Si bien la resolución de ecuaciones como ésta puede ser difícil, es evidente que existe un conjunto inicial de soluciones de (1.3.2) (las llamadas triviales). Sin embargo a partir de cierto valor de $\mu = \mu_0$ pueden aparecer nuevas soluciones (no triviales) emanadas de la rama de las soluciones triviales. A este fenómeno se lo llama *bifurcación*.

Cabe preguntarse, ¿cómo se comporta la estabilidad de este equilibrio según el valor que tome el parámetro μ ? La clave está en los autovalores de la matriz jacobiana (o matriz diferencial) de la función F del sistema (1.3.1), como lo menciona Strogatz [82]: Cuando el equilibrio es estable, los autovalores $\lambda_1, \lambda_2 \in \mathbb{C}$ se ubican en el semiplano izquierdo del plano complejo, es decir $Re\{\lambda_j(\mu)\} < 0$, $j = 1, 2$. Claramente estos autovalores dependen del parámetro μ y nada asegura que esta condición de estabilidad se verifique para cualquier valor de μ , pues esto depende de la función F . En el caso que $Re\{\lambda_j(\mu)\} > 0$ para $j = 1$ o $j = 2$, el equilibrio se torna inestable.

Existen muchos casos donde la estabilidad del sistema se altera al variar el parámetro μ .

Un resultado que sirve para estudiar este aspecto es el siguiente teorema.

Teorema 1.3.1. *de Rouché.* Sea $A \subset \mathbb{R}^2$ abierto y $F : A \times \mathbb{C} \rightarrow \mathbb{R}^2$ función continua tal que para cada $\mu \in \mathbb{C}$, $F(\cdot, \mu)$ es analítica en A . Sea un abierto B acotado, $\bar{B} \subset A$ cuya clausura es compacta, y sea $\mu_0 \in \mathbb{C}$ tal que ningún cero de $F(z, \mu_0)$ está en ∂B .

Entonces existe un entorno U de μ_0 en \mathbb{C} para cual vale que:

1. Para todo $\mu \in U$, $F(z, \mu) \neq 0 \forall z \in \partial B$.
2. Para cualquier $\mu \in U$, la suma de las multiplicidades de los ceros de $F(z, \mu)$ pertenecientes a B es independiente de μ .

Según la definición de Erneux [36], las bifurcaciones de Hopf son un caso particular de bifurcaciones que representan la aparición de una solución periódica en el entorno de un equilibrio cuya estabilidad cambia debido al cruce del eje imaginario de un par de autovalores, es por esto que nos interesa analizar aquellos valores de $\mu = \mu_c$ donde los autovalores son puramente imaginarios, o sea $\lambda = \pm i\omega_0$. Al valor del parámetro μ donde se cumple esta condición se lo denomina *valor crítico* o *valor de bifurcación* y lo simbolizaremos con $\mu = \mu_c$.

Si consideramos el sistema

$$x'(t) = F(x(t), \mu_c), \tag{1.3.3}$$

hay una bifurcación cuando en un entorno de x_0 existe una familia de soluciones $T(\varepsilon)$ –periódicas que llamaremos $x(t, \varepsilon)$ donde

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} T(\varepsilon) = \frac{2\pi}{\omega_0}$$

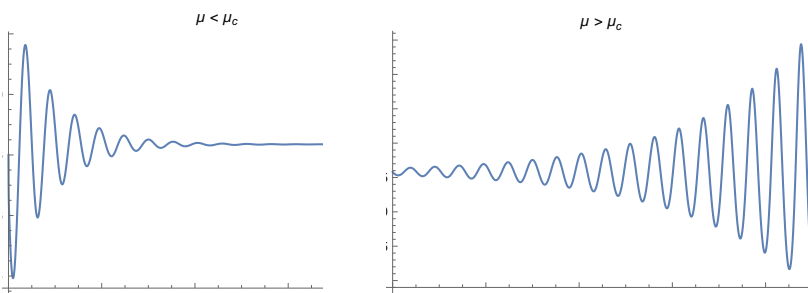
y

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} x(t, \varepsilon) = x_0.$$

Ahora veamos una definición más general y formal.

Definición 1.3.1. Consideremos el sistema (1.3.3) donde $F : \Omega \subset \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$ continua y Lipschitz en el abierto Ω . Sea $(x^*, \mu_0) \in \Omega$ tal que $F(x^*, \mu_0) = 0$, diremos que (x^*, μ_0) es un punto de bifurcación de (1.3.3) si para todo entorno $U \subset \Omega$ de (x^*, μ_0) contiene algún punto $(\tilde{x}, \tilde{\mu})$, $\tilde{x} \neq x^*$ que es solución de $F(x, \mu) = 0$.

1.3.1. Tipos de Bifurcación



Al variar el valor de μ , el comportamiento de la solución en relación al equilibrio también se puede ver afectado. Supongamos que el sistema (1.3.1) tiene un equilibrio estable en X_0 , lo que en el diagrama de flujo se observa como una espiral convergente al equilibrio, si dicho sistema tiene un valor crítico μ_c , se puede ver como esta convergencia se va tornando cada vez más lenta a medida que los valores $\mu \rightarrow \mu_c^-$ (Figura 1.3 izquierda). Cuando se alcanza el valor de bifurcación, el equilibrio pierde estabilidad y aparece una trayectoria pe-

Figura 1.3: Comportamiento de una solución en una bifurcación supercrítica al variar μ

riódica (Figura 1.3 derecha). En estos casos se dice que el sistema tiene una **Bifurcación Supercrítica**. Al aumentar el valor de $\mu > \mu_c$ se puede observar una espiral inestable, mostrando que la trayectoria se aleja de X_0 . En este caso suele apreciarse una órbita estable en torno a X_0 que atrae la trayectoria (ver Figura 1.5 derecha).

Supongamos por ejemplo que existen un ciclo límite estable γ_e y un equilibrio estable X_0 en el interior de la región que el primero delimita, entre ellos hay un ciclo inestable γ_i que los separa (Ver figura 1.3.1), a medida que μ crece las trayectorias se aproximan al equilibrio X_0 . Para cierto parámetro crítico μ_c lo suficientemente grande, la trayectoria inestable γ_i se *colapsa* en X_0 tornando inestable a este equilibrio (Ver Strogatz [82]).

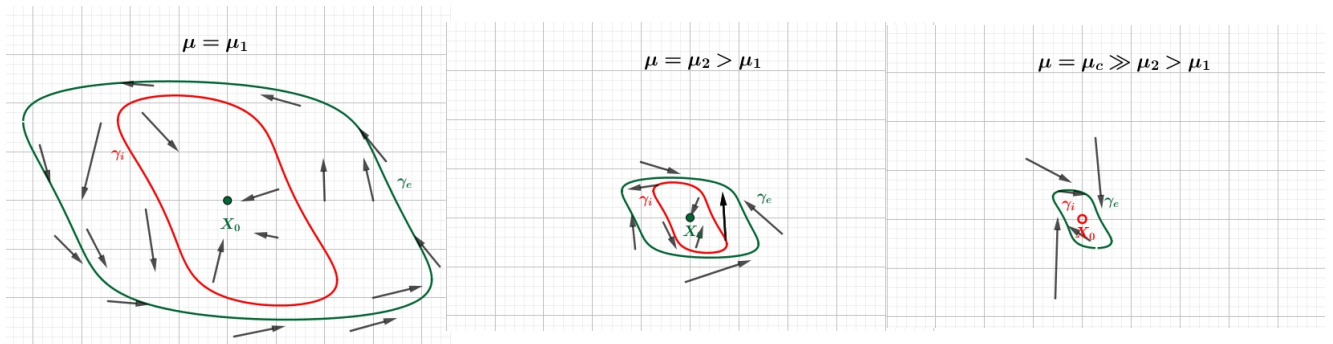
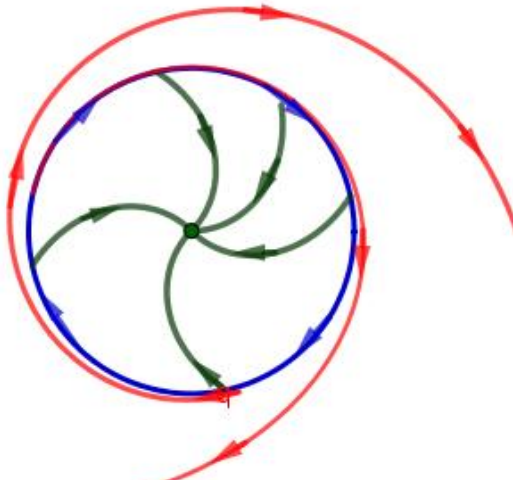


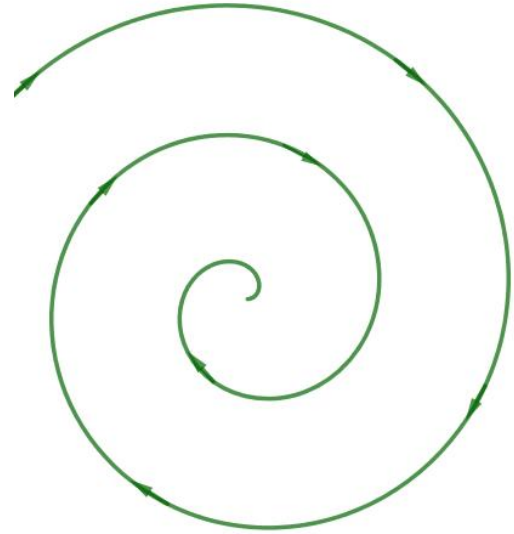
Figura 1.4: Colapso de trayectorias al equilibrio al variar el valor de un parámetro μ .

Una **Bifurcación Subcrítica** ocurre en el caso que al variar el parámetro μ , cuando éste toma el valor $\mu = \mu_c$, la órbita γ_i se encuentra con X_0 . Esta *colisión* torna inestable al equilibrio, para valores $\mu > \mu_c$, las trayectorias que comienzan cerca del equilibrio oscilan con mucha amplitud (ver Figura 1.5 izquierda).

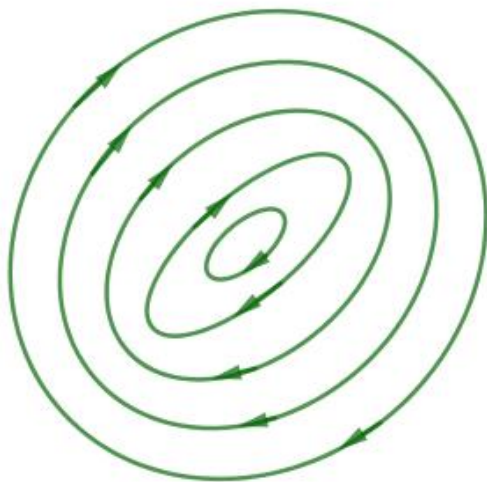
$\mu < \mu_0$



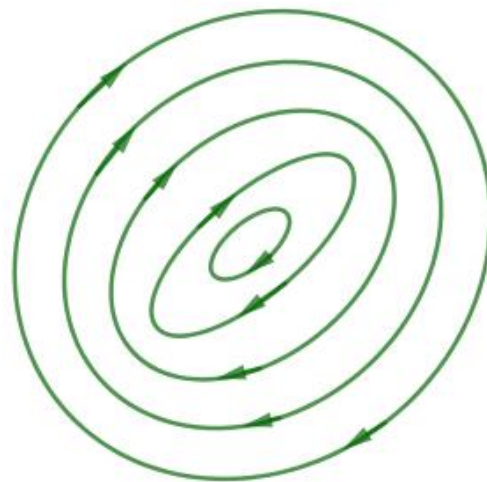
$\mu < \mu_0$



$\mu = \mu_0$



$\mu = \mu_0$



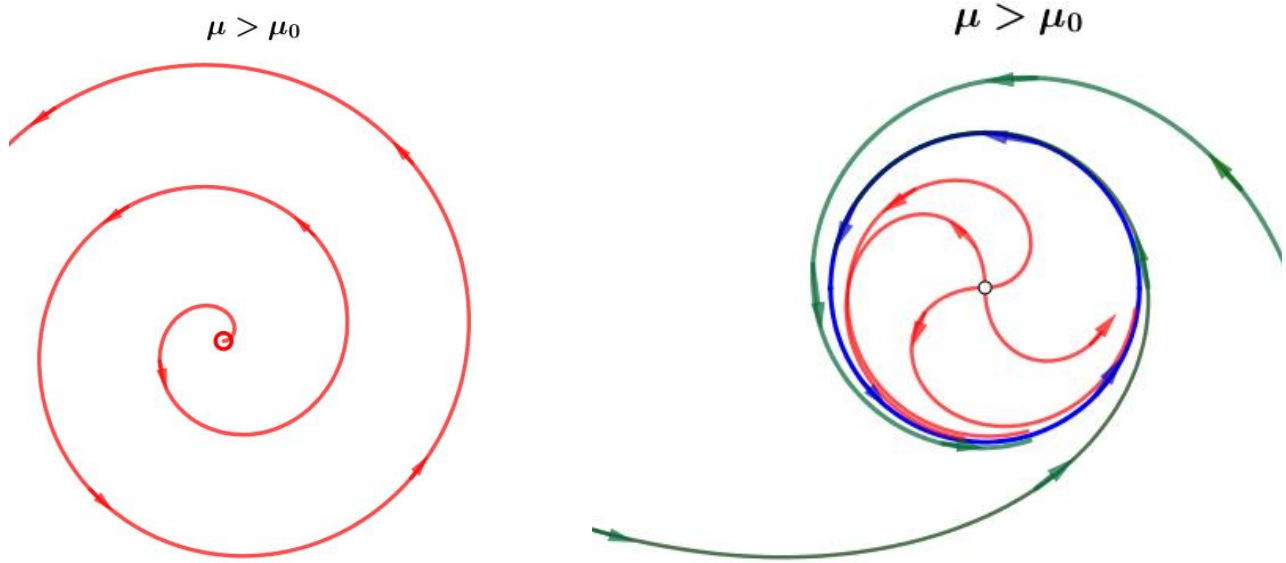


Figura 1.5: Bifurcaciones en el diagrama de fases. Izquierda, bifurcación subcrítica. Derecha, bifurcación súpercrítica.

1.4. Funciones de Lyapunov

1.4.1. Análisis de estabilidad

El uso de funciones de Lyapunov es una herramienta clásica en el estudio de estabilidad de equilibrios en ecuaciones diferenciales ordinarias. Enunciaremos un resumen de la definición y utilidad de las mismas.

En un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias autónomo:

$$y'(t) = g(y(t)) \quad (1.4.1)$$

donde existe un equilibrio y^* , el siguiente paso es determinar la naturaleza de este equilibrio. Bajo el supuesto de que $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es localmente Lipschitz, se puede analizar el sistema (1.4.1) mediante el cambio de variable $x = y - y^*$, $f(x) := g(y - y^*)$ para analizar la estabilidad del equilibrio $x^* = 0$.

Si se supone que f verifica, para cierto $R > 0$:

$$f(x) \cdot x < 0, \quad \forall |x| < R, \quad (1.4.2)$$

entonces las soluciones cuya condición inicial están en una bola de radio R con centro en 0 deben quedarse en esa bola ya que el campo definido por f apunta hacia adentro de $\partial B_R(0)$. Como esto ocurre en todos los puntos de esta bola, las soluciones deben converger al origen.

Consideramos la derivada total de cierta función V de esta manera:

$$\dot{V}(t) = \frac{dV}{dt}(t).$$

Por ejemplo si tomamos una función $V(x) = \|x\|^2$, $x \in B_R(0)$, por regla de la cadena:

$$\frac{dV}{dt} = \nabla V(x) \cdot x'(t) = \nabla V(x) \cdot f(x) = 2x \cdot f(x) < 0.$$

Considerando el sistema (1.4.1) en la bola $B_R(0)$, se observa que podemos definir una función *tipo paraboloides* que *guía* la trayectoria hacia el origen.

Las **funciones de Lyapunov** se definen con el espíritu del ejemplo anterior:

Definición 1.4.1. Se define una función de Lyapunov sobre un entorno abierto U del origen a $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ diferenciable que verifica:

- $V(0) = 0$
- $V(x) > 0 \forall x \in U - \{0\}$

Entonces, para un sistema como (1.4.1), se pueden clasificar sus equilibrios a través de este tipo de funciones apropiadamente elegidas según el siguiente criterio:

Teorema 1.4.1 (de estabilidad de Lyapunov). *Para un sistema con equilibrio trivial*

$$x'(t) = f(x(t)), \quad f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n \text{ localmente Lipschitz}$$

y una función que V verifica los supuestos de la definición anterior sobre un entorno U del origen vale:

1. Si $\dot{V}(x) \leq 0 \forall x \in U$ entonces el equilibrio es estable;
2. Si $\dot{V}(x) < 0 \forall x \in U$ entonces el equilibrio es asintóticamente estable;
3. Si $\dot{V}(x) > 0 \forall x \in U$ entonces el equilibrio es inestable;

donde \dot{V} es la derivada de V .

Lamentablemente no existe una regla fija que permita determinar la función de Lyapunov más indicada para un sistema determinado.

1.4.2. Los funcionales de Lyapunov

Ahora consideremos el sistema con retardo:

$$\begin{cases} X'(t) = F(X_t) \\ X(t) = \phi(t), \quad t \in [-\tau, 0] \end{cases} \quad (1.4.3)$$

donde F es localmente Lipschitz y compacta.

Por lo general, para aplicar el método de Lyapunov en EDR se requiere ya no de una función, sino de un funcional $V : \bar{D} \rightarrow \mathbb{R}^n$ definido sobre un subconjunto $D \subset C([-\tau, 0], \mathbb{R}^n)$. La definición apela a un estado inicial X y al flujo Φ del sistema en cuestión (1.4.3).

Por comodidad en la escritura, denominaremos a la solución de (1.4.3) $X(\phi)(t) = X(t, \phi)$ en relación a la condición inicial del sistema.

Un resultado que permite implementar funcionales de Lyapunov para analizar la estabilidad en EDFR es el siguiente:

Teorema 1.4.2. (*Principio de Invariancia de LaSalle*) *Sea F compacta y $V : \bar{D} \rightarrow \mathbb{R}$ un funcional diferenciable. Si se supone que para toda $\phi \in D$ la trayectoria $X_t(\phi)$ está acotada y se mantiene dentro de D para todo $t \geq 0$, entonces $\emptyset \neq \omega(\phi) \subset \mathcal{I}$, donde \mathcal{I} es el subconjunto invariante maximal de $S := \{\psi \in \bar{D} : \dot{V}(\psi) = 0\}$*

Este funcional de Lyapunov debe verificar estas condiciones:

1. $V : \bar{D} \rightarrow \mathbb{R}$ es continua.
2. La derivada

$$\dot{V}(X) = \left. \frac{\partial}{\partial t} V(\Phi(t, X)) \right|_{t=0} := \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{V(\Phi(h, X)) - V(X)}{h} \quad (1.4.4)$$

está definida y vale $\dot{V}(\phi) \leq 0 \forall \phi \in D$.

Sea $X_h(\phi) := X(t+h, \phi) \forall t \in [-\tau, 0]$. El cociente incremental 1.4.4 se puede escribir como:

$$\frac{V(X_h(\phi)) - V(\phi)}{h} = \frac{V(\Phi(h, \phi)) - V(\Phi(0, \phi))}{h} = \frac{\rho(h) - \rho(0)}{h} \rightarrow \rho'(0)$$

donde $\rho(t) := V(\Phi(t, \phi))$. Por otro lado, si se aplica la regla de la cadena:

$$\dot{V}(\phi) = DV(\Phi(0, \phi))D\Phi(\cdot, \phi)|_{t=0}$$

se obtiene lo que se llama la *derivada orbital*.

Dado que la derivada del flujo Φ es un elemento del espacio $C([-\tau, 0], \mathbb{R}^n)$, para que sea cierto que

$$D\Phi(\cdot, \phi)|_{t=0} = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\Phi(h, \phi) - \Phi(0, \phi)}{h} = \left. \frac{\partial \Phi}{\partial t} \right|_{t=0} = X'(s, \phi)$$

la convergencia del límite

$$\lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{X(h+s, \phi) - X(s, \phi)}{h} = X'(s, \phi)$$

debe ser uniforme en s .

Al valer lo anterior para cualquier s , podría existir algún problema cuando $-\tau \leq s \leq 0$ puesto que allí $X = \phi$, lo que acabamos de afirmar solo vale en el caso de que ϕ sea derivable.

1.5. La Teoría de Grado

Una importante herramienta de la Topología es la Teoría de Grado definida por Brouwer. Según [6], se la puede pensar en un principio como un conteo algebraico de los ceros de una función continua.

1.5.1. El concepto de grado

Comenzaremos definiendo el grado en 2 dimensiones. Primero consideremos un conjunto abierto y acotado Ω y una función $f: \Omega \rightarrow \mathbb{C}$ analítica y $\gamma: [0, 1] \rightarrow \Omega$ una curva cerrada simple, orientada positivamente que parametriza la frontera $\partial\Omega$. Si $f|_{\partial\Omega} \neq 0$, se deduce por el *Principio del Argumento de Cauchy* (o Teorema de ceros y polos, ver 1.1.1) lo siguiente:

$$\#\{x \in \Omega : f(x) = 0 \text{ con multiplicidad}\} = \frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma} \frac{f'(z)}{f(z)} dz. \quad (1.5.1)$$

Este clásico resultado del Análisis Complejo sirve para contabilizar con exactitud el número de raíces de f en el interior de Ω contadas con su multiplicidad. Con esto, se define el grado de una función.

Definición 1.5.1. El grado de f en 0 sobre Ω se define como

$$\deg(f, \Omega, 0) = \frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma} \frac{f'(z)}{f(z)} dz. \quad (1.5.2)$$

En general, si $p \notin f(\partial\Omega)$, se define

$$\deg(f, \Omega, p) = \frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma} \frac{f'(z)}{f(z) - p} dz. \quad (1.5.3)$$

El número de soluciones de la ecuación $f(x) = p$ en el interior de Ω

De la anterior definición podemos deducir lo siguiente:

1. Sea la función identidad definida como $id(x) = x \forall x$, entonces

$$\deg(Id, \Omega, p) = \begin{cases} 1 & \text{si } p \in \Omega \\ 0 & \text{si } p \notin \Omega \end{cases} \quad (1.5.4)$$

(La condición de que $p \notin \partial\Omega$ es necesaria para la buena definición del grado).

2. Propiedad de traslación: $\deg(f, \Omega, p) = \deg(f - p, \Omega, 0)$.
3. Si $\Omega_1, \Omega_2 \subset \Omega$ tales que $\Omega_1 \cup \Omega_2 = \emptyset$ y $f \neq p$ sobre $\overline{\Omega} - (\Omega_1 \cup \Omega_2)$, entonces

$$\deg(f, \Omega, p) = \deg(f, \Omega_1, p) + \deg(f, \Omega_2, p).$$

Definición 1.5.2. Sean $f, g : \Omega \rightarrow \mathbb{C}$ funciones continuas tales que $p \notin f(\partial\Omega)$ ni $p \notin g(\partial\Omega)$. Se dice que f y g son *homotópicas* (y se nota $f \sim g$) si existe una función continua $h : \overline{\Omega} \times [0, 1] \rightarrow \mathbb{C}$ tal que

$$h(x, 0) = f(x) \text{ y } h(x, 1) = g(x), \text{ para toda } x \in \Omega$$

y además

$$h(x, \lambda) \neq p \quad \forall x \in \partial\Omega \text{ y } \lambda \in [0, 1]$$

4. Invariancia por homotopías: Si $f \sim g$, entonces $\deg(f, \Omega, p) = \deg(g, \Omega, p)$. En particular, esto indica que el grado depende del valor de f sobre el borde de Ω . Si $f = g$ en $\partial\Omega$, entonces se puede definir la siguiente homotopía

$$h(x, \lambda) = \lambda g(x) + (1 - \lambda)f(x).$$

5. Si $\deg(f, \Omega, p) \neq 0$, entonces existe al menos un $x \in \Omega$ tal que $f(x) = p$.
6. $\deg(f, \emptyset, p) = 0$.
7. Si $f \neq 0$ en Ω , entonces $\deg(f, \Omega, 0) = 0$. Lo anterior se deduce de las propiedades 6 y 3 (tomando $\Omega_1 = \Omega_2 = \emptyset$).

1.5.2. El grado de Brouwer

Con las definiciones anteriores, podemos extender el concepto de grado a espacios más generales.

Definición 1.5.3. Dado $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ abierto acotado y $f : \overline{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}^m$ de clase C^1 y $m \leq n$. Decimos que $y \in \mathbb{R}^m$ es un **valor regular** de f cuando para todo $x \in f^{-1}(y)$ se verifica que $Df(x) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ es suryectiva. A los valores que no son regulares se los denomina **críticos**. De la definición se desprende que si $y \notin f(\Omega)$, entonces y es un valor regular.

Ahora observemos que si $f \in C^1(\overline{\Omega}, \mathbb{R}^n)$ cumple $f \neq p$ en $\partial\Omega$ y p es un valor regular de f , entonces el conjunto $f^{-1}(p)$ es finito. Esto, junto a las observaciones previas hechas para \mathbb{R} y \mathbb{C} nos permite definir lo siguiente:

Definición 1.5.4. Para cualquier valor regular y de una $f \in C^1(\overline{\Omega}, \mathbb{R}^n)$ se define el Grado de Brouwer como

$$\deg(f, \Omega, y) := \sum_{x \in f^{-1}(y)} \text{sgn}(J_f(x))$$

donde $J_f(x) = \det(Df(x))$ es el determinante jacobiano.

Observación 3. El concepto de grado de Brouwer se hace extensible al caso de f continua (ver Amster [6]).

1.5.3. El grado de Leray Schauder

Con la definición de grado topológico de la sección anterior, nuestro objetivo ahora es extender este concepto a aplicaciones definidas en la clausura de un abierto acotado $\Omega \subset E$ donde E es un espacio de Banach. Sin embargo, dicha definición no es posible para una aplicación cualquiera, es por esto que solo consideraremos perturbaciones compactas de la identidad Id , es decir, operadores de la forma $\mathcal{F} := Id - \mathcal{K}$, donde $\mathcal{K} : \overline{\Omega} \rightarrow E$ es un operador compacto. La ventaja que tienen este tipo de operadores se observa en el lema siguiente.

Lema 1.5.1. *Un operador compacto \mathcal{K} puede aproximarse por operadores de rango finito (pues $\overline{\Omega}$ es acotado). Dado $\varepsilon > 0$, existe un operador $\mathcal{K}_\varepsilon : \overline{\Omega} \rightarrow E$ continuo tal que $\text{Im}(\mathcal{K}_\varepsilon) \subset V_\varepsilon$ donde el espacio V_ε tiene dimensión finita, y tal que $\|\mathcal{K}(x) - \mathcal{K}_\varepsilon(x)\| < \varepsilon \quad \forall x \in \overline{\Omega}$.*

Una de las consecuencias de la compacidad es la siguiente.

Lema 1.5.2. *Sea $\Omega \subset E$ abierto y acotado y $\mathcal{K} : \overline{\Omega} \rightarrow E$ compacto. Si $\mathcal{K}x \neq x \forall x \in \partial\Omega$, entonces*

$$\inf_{x \in \partial\Omega} \|x - \mathcal{K}x\| > 0.$$

Demostración. Ver página 132 de [6]. □

Ahora estamos en condiciones de definir el grado de Leray-Schauder.

Definición 1.5.5. Sean E un espacio de Banach, $\Omega \subset E$ abierto y acotado, $\mathcal{K} : \overline{\Omega} \rightarrow E$ un operador compacto tal que $(Id - \mathcal{K})x \neq 0$ para todo $x \in \partial\Omega$ y además,

$$\varepsilon < \frac{1}{2} \inf_{x \in \partial\Omega} \|x - \mathcal{K}x\|.$$

Entonces se define el grado de Leray-Schauder como:

$$deg_{LS}(Id - \mathcal{K}, \Omega, 0) := deg_{LS}((Id - \mathcal{K}_\varepsilon)|_{V_\varepsilon}, \Omega \cap V_\varepsilon, 0),$$

donde \mathcal{K}_ε verifica que $Im(\mathcal{K}_\varepsilon) \subset V_\varepsilon$ y que $\|\mathcal{K}x - \mathcal{K}_\varepsilon(x)\| < \varepsilon \forall x \in \overline{\Omega}$ para un subespacio V_ε tal que $dim(V_\varepsilon) < \infty$.

Proposición 1.5.1. *Los grados de Brouwer y Leray-Schauder tienen propiedades análogas:*

1. *Normalización:* $deg(id, \Omega, y) = \begin{cases} 1 & \text{si } y \in \Omega \\ 0 & \text{si } y \notin \Omega \end{cases}.$

2. *Escisión:* Si $\Omega_0 \subset \Omega$ es un abierto y \mathcal{F} no se anula en $\overline{\Omega} - \Omega_0$, entonces

$$deg_{LS}(\mathcal{F}, \Omega, y) = deg_{LS}(\mathcal{F}, \Omega_0, y).$$

3. *Solución:* Si $deg_{LS}(\mathcal{F}, \Omega, 0) \neq 0$ entonces \mathcal{F} tiene alguna raíz en Ω .

4. *Invarianza por homotopías:* Si $h(\cdot, \lambda) := \mathcal{F}_\lambda = Id - \mathcal{K}_\lambda$ con $\mathcal{K}_\lambda : \overline{\Omega} \rightarrow E$ es compacto y tal que $\mathcal{K}_\lambda u \neq u$ para todo $u \in \partial\Omega$, $\lambda \in [0, 1]$ y $\mathcal{K} : \overline{\Omega} \times [0, 1] \rightarrow E$ dada por $\mathcal{K}(u, \lambda) := \mathcal{K}_\lambda(u)$ es continua, entonces $deg_{LS}(\mathcal{F}_\lambda, \Omega, 0)$ es independiente de λ .

5. Si $\mathcal{K}(\overline{\Omega}) \subset V \subset E$, $dim(V) < \infty$, entonces

$$deg_{LS}(\mathcal{F}, \Omega, 0) = deg_B(\mathcal{F}|_{\overline{\Omega} \cap V}, \Omega \cap V, 0)$$

donde deg_B simboliza al grado de Brouwer.

1.5.4. Teoremas de Continuación

Ahora nos proponemos deducir la existencia de soluciones mediante Teoría de Grado, para un problema del tipo

$$Lu = Nu, \tag{1.5.5}$$

cuyo planteo abstracto puede observarse en muchos problemas de análisis no lineal. Para ello, contamos con este resultado,

Teorema 1.5.3. *Sean E y F espacios de Banach, $L : D \subset E \rightarrow F$ es un operador lineal y $N : E \rightarrow F$ es continuo. Consideremos el caso no resonante donde L es inversible y $K = L^{-1}N : E \rightarrow E$ es compacto. Además si existe un entorno acotado de 0, $\Omega \subset E$ tal que la ecuación $Lu = \lambda Nu$ no tiene soluciones en $\partial\Omega \cap D$ para todo $\lambda \in (0, 1)$. Entonces el problema tiene al menos una solución.*

Si bien la teoría de grado nos permite obtener una gran cantidad de resultados en una amplia gama de problemas, nos focalizaremos en la búsqueda de soluciones T -periódicas de un sistema de ecuaciones diferenciales con retardo de primer orden:

$$X'(t) = f(t, X(t), X(t - \tau)), \quad (1.5.6)$$

donde $\tau \in [0, T]$ es un retardo constante y una función $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^{2n} \rightarrow \mathbb{R}^n$ continua y T -periódica en su primera variable, es decir, $f(t, u, v) = f(t + T, u, v) \forall (t, u, v) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^{2n}$. En este caso, un espacio de Banach apropiado es

$$C_T = \{u \in C(\mathbb{R}, \mathbb{R}^n) : u(t) = u(t + T) \forall t\}$$

provisto de la norma usual.

Observemos que el operador lineal $L : D = C_T \cap C^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^n) \rightarrow C_T$, $Lu := u'$ no es inversible dado que el núcleo de L es el conjunto de las funciones constantes (identificado con \mathbb{R}^n), además si $u \in D$ y $u' = \varphi$, entonces

$$\bar{\varphi} := \frac{1}{T} \int_0^T \varphi(s) ds = 0. \quad (1.5.7)$$

Por otra parte, para cualquier $\varphi \in C_T$ tal que $\bar{\varphi} = 0$, sus primitivas $c + \int_0^t \varphi(s) ds \in D$, así que $\varphi \in \text{Im}(L)$, de esta forma, se deduce que la imagen de L son las funciones de promedio 0, así que tiene sentido definir:

$$\mathfrak{C}_T := \{\varphi \in C_T : \bar{\varphi} = 0\}.$$

Además sea $K : \mathfrak{C}_T \rightarrow D$ tal que $LK\varphi = \varphi$ para todo $\varphi \in \mathfrak{C}_T$, así que K es una inversa continua por derecha de L . La definición de K puede hacerse de diversas maneras, por conveniencia optamos por la siguiente:

$$K\varphi(t) := -\frac{1}{T} \int_0^T \int_0^s \varphi(r) dr + \int_0^t \varphi(s) ds,$$

es decir, la única de las posibilidades que tiene promedio 0.

Así, $(K\varphi)' = \varphi$ y que $K\varphi(t + T) - K\varphi(t) = \int_t^{t+T} \varphi(s) ds = 0$, recordando que $\int_0^T K\varphi(s) ds = 0$. Ahora nos ocuparemos del operador $N : C_T \rightarrow C_T$ que verifica $Nu(t) = f(t, u(t), u(t - \tau))$. De esta forma, se puede observar que $u \in C_T$ es una solución sí y solo sí se verifican las siguientes igualdades:

$$\begin{cases} \overline{Nu} = 0 \\ u = \bar{u} + KNu. \end{cases} \quad (1.5.8)$$

Consideremos que si $\overline{Nu} \neq 0$ entonces Nu no pertenecería al dominio de K y la segunda ecuación no estaría bien definida. Como pretendemos expresar nuestro problema como una ecuación de punto fijo no basta con restringir las soluciones al conjunto $\{u \in C_T : \overline{Nu} = 0\}$. Ahora plantearemos este sistema equivalente:

$$\begin{cases} \overline{Nu} = 0 \\ u = \bar{u} + K(Nu - \overline{Nu}). \end{cases} \quad (1.5.9)$$

Pero si recordamos que el codominio de K es el conjunto de funciones en D de promedio nulo, podemos convertir los sistemas (1.5.8) y (1.5.9) en uno de una sola ecuación:

$$u = \bar{u} + \overline{Nu} + K(Nu - \overline{Nu}). \quad (1.5.10)$$

En particular, si $u \in C_T$ es una solución del problema original, debe satisfacer esta condición.

Por otro lado, si u satisface (1.5.10), al tomar promedio a ambos lados de la igualdad, se tiene que $\overline{Nu} = 0$ y entonces $u = \bar{u} + KNu$ lo que implica que $u' = Nu$.

Considerando lo anterior, se define una homotopía $h : C_T \times [0, 1] \rightarrow C_T$ dada por

$$h(u, \lambda) := u - (\bar{u} + \overline{Nu} + \lambda K(Nu - \overline{Nu})). \quad (1.5.11)$$

Cuando $\lambda > 0$, se ve, como antes, que $h(u, \lambda) = 0$ sí y sólo sí

$$u'(t) = \lambda f(t, u(t), u(t - \tau)). \quad (1.5.12)$$

Observación 4. Con la definición de (1.5.11), se puede ver que

$$h(u, 0) - u = -(\bar{u} + \overline{Nu}) \in \mathbb{R}^n \quad \text{para todo } u.$$

Con las propiedades del grado de Leray-Schauder en mente, si existe un abierto acotado $\Omega \subset C_T$ tal que $h(\cdot, 0)|_{\partial\Omega} \neq 0$ (lo que equivale a decir que $\overline{Nu} \neq 0$ para $u \in \partial\Omega \cap \mathbb{R}^n$), entonces

$$\deg(h(\cdot, 0), \Omega, 0) = (-1)^n \deg(\phi, \Omega \cap \mathbb{R}^n, 0)$$

donde $\phi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ está dado por $\phi(u) := -\overline{Nu} = -\frac{1}{T} \int_0^T f(t, u, u) dt$. Esto prueba el siguiente teorema.

Teorema 1.5.4. de Continuidad. *Si existe un conjunto $\Omega \subset C_T$ abierto y acotado tal que:*

- a) *El problema $Lu = \lambda Nu$ no tiene solución sobre $\partial\Omega$ para $0 < \lambda < 1$.*
- b) *$\phi(u) \neq 0$ para todo $u \in \partial\Omega \cap \mathbb{R}^n$.*
- c) *$\deg_B(\phi, \Omega \cap \mathbb{R}^n, 0) \neq 0$.*

Entonces (1.5.6) tiene al menos una solución $u \in \bar{\Omega}$.

1.6. Funciones casi periódicas

En esta sección utilizaremos por convención la norma:

$$\|x\|_\infty = \max_i |x_i|.$$

Además, se define la norma de las funciones acotadas:

$$\|f\| = \sup\{|f(t)| : t \in \mathbb{R}\}.$$

Definición 1.6.1. Un conjunto $S \subset \mathbb{R}$ se dice relativamente denso si existe un número $L > 0$ tal que

$$[a, a + L] \cap S \neq \emptyset \quad \forall a \in \mathbb{R}$$

A este número L se lo llama la **Longitud de inclusión**.

Es decir, el complemento de S no puede contener intervalos arbitrariamente largos.

Por ejemplo $S = \mathbb{Z}$ tiene $L = 1$, pues $[a, a + L] \cap \mathbb{Z} \neq \emptyset \quad \forall a \in \mathbb{R}$, entonces \mathbb{Z} es relativamente denso, en cambio \mathbb{N} no es relativamente denso porque $[a, a + L] \cap \mathbb{N} = \emptyset \quad \forall a < -L$.

Definición 1.6.2. (Bochner) Una función $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C}$ es casi periódica si para toda sucesión $(a_n)_{n \in \mathbb{N}}$ se puede extraer una subsucesión $(a_{n_k})_{k \in \mathbb{N}}$ tal que

$$\lim_{k \rightarrow \infty} f(t + a_{n_k}) \text{ existe uniformemente en toda la recta real.}$$

Ahora presentaremos la definición de Bohr. Para ello primero necesitamos la siguiente definición.

Definición 1.6.3. Para cualquier función compleja y acotada f y $\epsilon > 0$, se define la ϵ -**traslación** de f al conjunto:

$$T(f, \epsilon) := \{\tau : |f(t + \tau) - f(t)| < \epsilon \quad \forall t\}.$$

Definición 1.6.4. (Bohr, [16]) Una función $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C}$ se la llama **Casi Periódica** si para todo $\epsilon > 0$, $T(f, \epsilon)$ es relativamente denso.

Lema 1.6.1. *Sea una función $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C}$. f cumple la propiedad de la definición (1.6.2) si y solo si cumple con la propiedad enunciada en la definición (1.6.4).*

Demostración. Ver [30], página 16. □

Para funciones T -periódicas es fácil ver que $T(f, \epsilon)$ es relativamente denso porque $f(t + nT) = f(t)$ para todo $n \in \mathbb{N}$, o sea que $nT \in T(f, \epsilon)$ para todo ϵ . Así, dado $\epsilon > 0$, tomando $L(\epsilon) = T$ tal que $[a, a+T] \cap T(f, \epsilon) \neq \emptyset$. Ahora definiremos los espacios de las funciones casi periódicas. Hay cierta variedad de definiciones, por ejemplo una es la citada por Corduneanu [30] referida al espacio $CP_1(\mathbb{R}, \mathbb{C})$ de funciones casi periódicas en el sentido de Bohr [16] con series de Fourier absolutamente convergentes. Nosotros utilizaremos la primera definición de Bohr (1.6.4).

Primero consideremos el espacio de Banach con norma infinito:

$$BC = \{p : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C} : p \text{ funciones continuas y acotadas}\}.$$

Para cada $T > 0$ se define el subespacio lineal de las funciones periódicas:

$$Per_T := \{f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C} : f(t) = f(t + T) \forall t, f \text{ continua}\}.$$

La clase de las funciones periódicas

$$Per = \bigcup_{T>0} Per_T$$

no tiene estructura lineal y no es cerrada para límites uniformes. Esto da lugar a la siguiente definición.

Definición 1.6.5 (de Bohr). Se define el espacio $CP(\mathbb{C})$ como la clausura algebraica y topológica de Per en BC , esto es,

$$Per \subset CP(\mathbb{C}) \subset BC$$

donde $CP(\mathbb{C})$ es el espacio de Banach más chico que verifica esta cadena de inclusiones. Así, este espacio completo y normado contiene a todas las funciones casi periódicas y es cerrado para la suma y límites uniformes.

Definición 1.6.6. Se dice que $f \in CP^1(\mathbb{R}, \mathbb{C})$ si $f' \in CP(\mathbb{R}, \mathbb{C})$ para $f : \mathbb{C} \rightarrow \mathbb{R}$ con la norma de las funciones casi periódicas.

Notación 2. Con las definiciones anteriores consideremos

$$CP(\mathbb{R}, \mathbb{C}) := \{f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C} : f \text{ casi periódica}\}.$$

Cuando $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ simplemente notamos $CP(\mathbb{R})$.

1.6.1. Algunas definiciones y resultados

Consideremos el siguiente sistema con retardo

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = A(t)x(t) + f(t, x, x_\tau) \\ x(t) = \varphi(t), t \in [-\tau, 0] \end{cases} \quad (1.6.1)$$

donde $A(t)$ es casi periódica, $f(t, \cdot, \cdot)$ es casi periódica en t para cualquier par $x, x_\tau \in \mathfrak{K} \subset \mathbb{R}^n$ donde \mathfrak{K} es cualquier compacto de \mathbb{R}^n (ver [38]). Además suponemos que f es Lipschitz sobre \mathbb{X}^2 en su segunda y tercera variable:

$$\exists M_1, M_2 > 0 \text{ tales que } \|f(t, x_1, x_2) - f(t, y_1, y_2)\| \leq M_1 \|x_1 - y_1\| + M_2 \|x_2 - y_2\|,$$

la condición inicial $\varphi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}^n$.

Definición 1.6.7. Dado un sistema homogéneo asociado:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = A(t)X(t) \\ X(0) = I, \end{cases} \quad (1.6.2)$$

con $X, A : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^{n \times n}$. Se define el *Operador de Cauchy* $(U(t, s))_{t \geq s}$ como $U(t, s) = X(t)X^{-1}(s)$, $t, s \in \mathbb{R}$.

Definición 1.6.8. Dada $f \in CP(\mathbb{R}, \mathbb{C})$ se define su valor medio como:

$$\bar{f} = \lim_{T \rightarrow +\infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T f(t) dt.$$

Teorema 1.6.2. *El valor medio existe para cualquier función casi periódica.*

Demostración. Ver Corduneanu [30], Teorema 3.1, páginas 67-68. □

Para toda función f casi periódica en \mathbb{R} ($f \in CP(\mathbb{R})$) se define:

$$\alpha(f, \lambda) := \lim_{T \rightarrow +\infty} \frac{1}{T} \int_0^T f(t) e^{-i\lambda t} dt, \quad \Lambda := \{\lambda \in \mathbb{R} : \alpha(f, \lambda) \neq 0\}.$$

Lo que da lugar al siguiente concepto (Fink, [38]):

Definición 1.6.9. Para una $f \in CP(\mathbb{R})$, el módulo de f se define como:

$$mod(f) := \left\{ \mu \mid \mu = \sum_{i=1}^N n_i \lambda_i, n_i, N \in \mathbb{N}, \lambda_i \in \Lambda \right\}.$$

Para otra función $g \in CP(\mathbb{R})$, el módulo conjunto de f y g es

$$mod(f, g) = mod(f) \cup mod(g).$$

Proposición 1.6.1. *Para cada $f \in CP(\mathbb{R})$ existe un conjunto a lo sumo numerable de valores de $\lambda \in \mathbb{R}$ tal que*

$$\alpha(f, \lambda) \neq 0.$$

Con lo anterior, podemos definir la serie de Fourier de una $f \in CP(\mathbb{R})$:

$$f \sim \sum_{k=1}^{\infty} \alpha(f, \lambda_k) e^{i\lambda_k t}.$$

Definición 1.6.10. Los exponentes de Fourier de f determinan el conjunto $exp(f) := \{\lambda_k, k = 1, 2, \dots\}$ y los

$$a_k = \alpha(f, \lambda_k)$$

son los coeficientes de Fourier de f .

Lema 1.6.3 (Fink [38], Teorema 4.5). *Dadas $f, g \in CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+)$, entonces son equivalentes:*

1. $mod(g) \subset mod(f)$.
2. Para cualquier sucesión $\{a_n\} \subset \mathbb{R}$, si $\lim_{n \rightarrow +\infty} f(t + a_n) = f(t)$ uniformemente en $t \in \mathbb{R}$, entonces existe una subsucesión $\{a_{n_j}\} \subset \{a_n\}$ tal que $\lim_{j \rightarrow +\infty} g(t + a_{n_j}) = g(t)$ uniformemente en $t \in \mathbb{R}$.

Definición 1.6.11. El sistema homogéneo (1.6.2) presenta una dicotomía exponencial si existen constantes $c_1, c_2, K_1, K_2 \in \mathbb{R}_{>0}$ y una proyección P tal que

$$\begin{aligned} |U(t, 0)PU^{-1}(s, 0)| &\leq K_1 e^{-c_1(t-s)} \text{ si } t \geq s \\ |U(t, 0)(I - P)U^{-1}(s, 0)| &\leq K_2 e^{-c_2(t-s)} \text{ si } t \leq s \end{aligned} \tag{1.6.3}$$

donde

$$P := \begin{pmatrix} I_k & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}. \tag{1.6.4}$$

Observación 5. En Coppel [29] se considera que es suficiente con tomar el caso en que P sea ortogonal, dado que cualquier proyección es similar a una proyección ortogonal a modo de determinar unívocamente (1.6.4).

Ahora veamos este resultado de Coppel que nos servirá en el Capítulo 6, sección 2

Proposición 1.6.2. *Sea $A(t)$ una matriz de coeficientes casi periódicos y supongamos que todos los autovalores λ_j , $1 \leq j \leq n$ de su matriz valor medio:*

$$A_0 := \lim_{T \rightarrow +\infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T A(t) dt$$

tienen parte real diferente de cero. En particular, supongamos que A_0 tiene k autovalores $Re(\lambda_j) < -\alpha < 0$, $1 \leq j \leq k$ y $n - k$ autovalores con parte real $Re(\lambda_j) > \beta > 0$, $k + 1 \leq j \leq n$.

Entonces para todo $\omega > 0$ grande, la ecuación:

$$X'(t) = A(\omega t) \cdot X(t)$$

tiene una matriz fundamental $U(t)$ tal que:

$$\begin{aligned} |U(t, 0)PU^{-1}(s, 0)| &\leq K_1 e^{-\alpha(t-s)} \text{ si } t \geq s \\ |U(t, 0)(I - P)U^{-1}(s, 0)| &\leq K_2 e^{-\beta(t-s)} \text{ si } t \leq s \end{aligned} \tag{1.6.5}$$

donde K_1, K_2 son constantes positivas independientes de ω .

Teorema 1.6.4 (Coppel). *Sea $A(t)$ una matriz continua cuadrada definida en un intervalo \mathcal{J} tal que*

1. *Si $A(t)$ tiene k autovalores $\lambda(t)$ tales que $Re\{\lambda(t)\} \leq -\alpha < 0$ y $n - k$ autovalores $\nu(t)$ tales que $Re\{\nu(t)\} \geq \beta > 0$ para todo $t \in \mathcal{J}$,*
2. *$\|A(t)\| \leq \mu$ para todo $t \in \mathcal{J}$,*

. entonces para $0 < \epsilon < \min\{\alpha, \beta\}$ existe una constante $\delta = \delta(\mu, \alpha + \beta, \epsilon)$ tal que, si

$$\|A(t_2) - A(t_1)\| < \delta \text{ si } |t_2 - t_1| \leq h,$$

donde $h > 0$ es un número fijo no mayor a la longitud de \mathcal{J} , entonces la ecuación (1.6.2) tiene una matriz fundamental $X(t)$ que satisface las desigualdades:

$$\begin{aligned} |X(t)PX^{-1}(s)| &\leq K_1 e^{-(\alpha-\epsilon)(t-s)} \text{ si } t \geq s \\ |X(t)(I - P)X^{-1}(s)| &\leq K_2 e^{-(\beta-\epsilon)(t-s)} \text{ si } t \leq s \end{aligned} \tag{1.6.6}$$

donde $K_i = K_i(M, \alpha + \beta, \epsilon) > 0$, $i = 1, 2$ y

$$P = \begin{pmatrix} I_k & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Como propone [38], consideremos:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = A(t)x(t) + f(t, x(t), x(t - \tau)) \\ x(t) = \varphi(t), \quad t \in [-\tau, 0]. \end{cases} \tag{1.6.7}$$

Para calcular la solución x debemos hallar un punto fijo de una aplicación conveniente.

Teorema 1.6.5. [Teorema 7.7, [38]] Supongamos que la ecuación (1.6.2) satisface una dicotomía exponencial, y que $f \in CP(\mathbb{X})$, donde $\mathbb{X} = \mathbb{C}$ o \mathbb{R} , entonces existe una única solución casi periódica χ al problema:

$$x'(t) = A(t)x(t) + f(t)$$

y además existen c_1, c_2 como en la definición (1.6.11) tales que

$$\|x\|_\infty \leq \left(\frac{K_1}{c_1} + \frac{K_2}{c_2} \right) \|f\|_\infty.$$

Teorema 1.6.6. Supongamos que el sistema homogéneo asociado a (1.6.7) satisface una dicotomía exponencial, que f es Lipschitz en su segunda y en su tercera variable:

$$\|f(t, x_1, x_2) - f(t, y_1, y_2)\|_\infty \leq M\|(x_1, x_2) - (y_1, y_2)\|_\infty,$$

y $L > M$, donde

$$L := \frac{1}{\frac{K_1}{c_1} + \frac{K_2}{c_2}},$$

entonces (1.6.7) tiene una solución casi periódica x .

Demostración. Consideremos el espacio métrico completo $\mathcal{B} = \{f : f \in CP(\mathbb{X}) \wedge \text{mod}(g) \subset \text{mod}(f, A)\}$ con la norma uniforme. Entonces, si $\chi \in \mathcal{B} \Rightarrow f(t, \chi(t), \chi(t - \tau)) \in \mathcal{B}$ y usando el Teorema 1.6.5 para resolver (1.6.7). Sea esa solución $\mathcal{T}\chi$, por ese teorema $\text{mod}(\mathcal{T}\chi) \subset \text{mod}(f(t, \chi), A)$, entonces $\mathcal{T}\chi \in \mathcal{B}$. También, a consecuencia de ese teorema, la aplicación \mathcal{T} satisface:

$$\|\mathcal{T}\chi - \mathcal{T}\psi\|_\infty \leq \left(\frac{K_1}{c_1} + \frac{K_2}{c_2} \right) \|f(t, \chi(t), \chi(t - \tau)) - f(t, \psi(t), \psi(t - \tau))\|_\infty \leq \left(\frac{K_1}{c_1} + \frac{K_2}{c_2} \right) M\|\chi - \psi\|_\infty.$$

En el caso que

$$\frac{1}{L} = \frac{K_1}{c_1} + \frac{K_2}{c_2},$$

entonces \mathcal{T} es una contracción y por lo tanto, existe un punto fijo $\mathcal{T}x = x$.

□

Otro resultado que vamos a necesitar para el capítulo 6 es el siguiente.

Teorema 1.6.7 (Fink [38], 5.11). Consideremos el sistema

$$x'(t) = Ax(t) + f(t) \tag{1.6.8}$$

donde $f \in CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+^n)$. Supongamos que $|\mu - i\epsilon_n| \geq \rho > 0$ para todo autovalor μ de A y $\epsilon_n \in \exp(f)$.

Entonces existe una única solución casi periódica $x(f)$ de (1.6.8) con $\exp(x(f)) \subset \exp(f)$.

Más aún, existe un polinomio P de grado a lo sumo n sin término constante que depende solo de la matriz A y una constante C , tal que la aplicación $f \mapsto x(f)$, definida sobre

$$\mathcal{N}_\rho = \{f : f \in CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+^n), |\mu - i\epsilon_n| \geq \rho > 0\}$$

es una aplicación lineal con norma menor que $P(C\rho^{-1})$.

Parte II

Control y Estabilidad

Capítulo 2

El Ciclo de la Glucólisis: Control de órbitas inestables

2.1. Sistemas Inestables

En capítulos anteriores hemos hecho referencia a equilibrios estables e inestables. En sistemas dinámicos no lineales la inestabilidad de las trayectorias puede darse de maneras variadas, una de ellas es la presencia de ciclos periódicos inestables (CPI), según la definición de [39].

En muchos casos, la existencia CPI se evidencia ante la aparición de oscilaciones irregulares aperiódicas (o de período infinito) y que conforman atractores extraños. En algunos casos se puede decir que este comportamiento puede considerarse *caótico* como lo describen Montero y Morán [68].

Por caos se entiende el comportamiento dinámico aperiódico, que se presenta bajo condiciones totalmente deterministas y que presenta gran sensibilidad a las condiciones iniciales.

También así sostienen Decroly-Goldbeter en [32]:

La evolución al caos aparentemente es una manera universal para los comportamientos periódicos de perder su regularidad para tornarse impredecibles aunque estén regidos por leyes determinísticas.

De forma similar lo expresa Torres [83]: *El caos es el estudio cualitativo del comportamiento dinámico aperiódico que exhiben los sistemas determinísticos no-lineales.*

Alternativamente, el caos aparece como consecuencia de la alta dependencia de la solución a las condiciones iniciales de modelo.

Existen trayectorias clasificadas incorrectamente como caóticas, aunque a primera vista aparenten tener un comportamiento aperiódico, el comportamiento cuasiperiódico (Al que nos referiremos más adelante) se lo suele confundir con caos porque las oscilaciones de esta índole bien podrían no repetirse nunca.

El caos suele aparecer en los más variados contextos, no siempre es indicio de disfunción o *mal comportamiento* en los modelos, por ejemplo las ondas cerebrales y los latidos cardíacos presentan una tenue aperiodicidad, necesaria para la adaptación ante los cambios del entorno. Hay experimentos clásicos ampliamente citados en la literatura [11, 28, 67, 82] donde se observa caos en reacciones químicas (modelo de Belousov-Zhabotinskii), circuitos electrónicos (ver [23] el circuito de Chua o [77] para el oscilador de Ueda), el mapa de Feigenbaum o de Hénon para el caso discreto y los célebres modelos de Lorenz y Rössler.

2.1.1. El modelo Glucolítico

La glucólisis es de una antigua vía metabólica que consiste en la secuencia de reacciones que convierte una molécula de glucosa en dos de piruvato con la producción neta de dos moléculas de ATP (Adenosine Tri-Phosphate) que también reaccionan en este proceso (lo que se denomina una reacción concomitante).

Es un proceso anaeróbico, no requiere de oxígeno, puesto que data de una etapa en que la atmósfera no había acumulado suficiente O_2 y evolucionó con esta característica.

En diversos tejidos y células de mamíferos (eritrocitos, médula renal, cerebro y esperma) la glucosa es la única fuente de energía metabólica. Así también ocurre con algunos tejidos vegetales (tubérculos de papa). Las oscilaciones glucolíticas se observan en casos como los de las células β del páncreas, en la levadura o en los músculos.

El modelo simplificado de 2 reacciones enzimáticas que veremos en este trabajo representa un prototipo de ruta metabólica autorregulada. En lo que sigue, para ambos modelos $M1 - M2$, x, y, z representan las

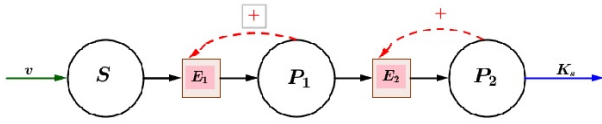


Figura 2.1: Modelo $M1$.

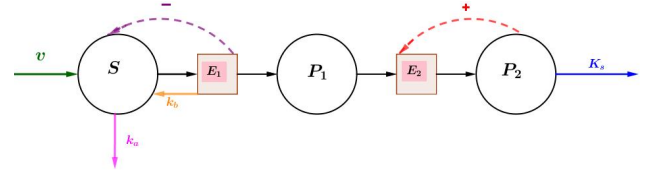


Figura 2.2: Modelo $M2$.

concentraciones rescaladas del sustrato S y los productos P_1 y P_2

$$x(t) := \frac{[S](t)}{K_{m1}}, \quad y(t) := \frac{[P_1](t)}{K_{P1}}, \quad z(t) := \frac{[P_2](t)}{K_{P2}},$$

donde K_{P_j} son las constantes de Michaelis para los productos P_j , $j = 1, 2$

2.1.2. Los modelos a analizar

2.1.2.1. El modelo $M1$

El ciclo de la glucólisis es modelo bioquímico estudiado por múltiples artículos como [31, 43, 53], en este capítulo veremos el caso particular (que simbolizamos como $M1$) analizado por Oliver Decroly y Albert Goldbeter [32] donde se observa el efecto de dos mecanismos (*feedbacks*) generadores de inestabilidad dentro del mismo sistema. Dicha inestabilidad produce una periodicidad entre las enzimas (cuyas oscilaciones pueden tener períodos de varios minutos) y los diferentes productos de la cadena de reacciones. Al estudiar este modelo acoplado en serie, se observa que la continua variación de parámetros del sistema da a lugar a una amplia gama de comportamientos auto-regulatorios que van desde oscilaciones simples, biritmicidad hasta caos.

Como breve descripción del modelo, se supone que el sustrato S es sintetizado a una tasa constante v . Como *síntesis química* se entiende al proceso por el cual se producen compuestos químicos a partir de compuestos simples, también llamados precursores. La transformación de S es catalizada por una enzima alostérica ¹ E_1 , esta enzima actúa de *catalizadora*, quiere decir que acelera la reacción química activada por el producto P_1 ; una segunda enzima alostérica E_2 toma P_1 como sustrato y es activada por su producto P_2 ; K_s es la tasa de remoción de P_2 . Este último término es usado como parámetro de bifurcación tanto en los trabajos de [32] para el modelo $M1$, como en [91] para el $M2$ que analizaremos más adelante.

El sistema de ecuaciones diferenciales es:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \kappa - \sigma_1 \Phi(x, y), \\ \frac{dy}{dt} = q_1 \sigma_1 \Phi(x, y) - \sigma_2 \eta(y, z), \\ \frac{dz}{dt} = q_2 \sigma_2 \eta(y, z) - K_s z. \end{cases} \quad (2.1.1)$$

¹Enzimas alostéricas son aquellas que cambian su conformación química por efecto del sustrato, esto implica que sus moléculas pueden variar su afinidad de unión con otras moléculas.

1. Las funciones $\Phi, \eta : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ se definen así:

$$\Phi(x, y) := \frac{x(1+x)(1+y)^2}{L_1 + (1+x)^2(1+y)^2}, \quad \eta(y, z) := \frac{y(1+dy)(1+z)^2}{L_2 + (1+dy)^2(1+z)^2},$$

tales como las definen [32, 57], donde L_1 y L_2 son las constantes alostéricas de E_1 y E_2 , respectivamente y d está definida más abajo.

2. El sustrato S ingresa al sistema con velocidad constante v .

3. K_{mi} es la constante de Michaelis¹¹ para E_i , $i = 1, 2$. En lo que sigue, consideraremos $\frac{v}{K_{m1}} = \kappa$. La constante de Michaelis de P_i es K_{P_i} para $i = 1, 2$.

4. σ_1, σ_2 son los máximos en las actividades de las enzimas E_1 y E_2 , respectivamente.

5. La constante $d = \frac{K_{P_1}}{K_{m_2}} = \frac{\Delta}{\Delta + 1}$. En el trabajo de [91] define el coeficiente de asimetría Δ para la descomposición del complejo enzima-sustrato E_2P_1 . Los autores afirman que esta descomposición se realiza mayoritariamente en el sentido de producir P_2 (o sea $K_{P_1} \ll K_{m_2}$), así que suele ser tan chica que se la toma como $\Delta = 0$ (esto implica que $d = 0$).

6. $q_1 = \frac{K_{m_1}}{K_{P_1}}$ y $q_2 = \frac{K_{P_1}}{K_{P_2}}$.

7. El parámetro K_s representa la tasa de remoción de P_2 . Decroly y Goldbeter [32] consideran a éste como un parámetro de bifurcación, tiene sentido considerar su variación porque pueden existir cambios continuos en la actividad enzimática. Consideraremos un valor de este parámetro donde se observa la existencia de un atractor extraño según los resultados de ese trabajo para el análisis que desarrollamos en este capítulo.

2.1.2.2. El modelo M2

Por otra parte, el modelo M2 fue estudiado por Li, Ding y Xu [91] quienes consideraron un sistema más factible fisiológicamente porque el acople de enzimas se produce entre un feedback negativo y otro positivo, algo mucho más habitual en la naturaleza que lo visto en el modelo M1. A diferencia del caso ya analizado de [32], se observa un feedback negativo que afecta al sustrato S , es decir que la concentración de P_1 junto con la enzima E_1 a cierto nivel pueden inhibir el ingreso de sustrato que eventualmente puede fluir al exterior del sistema a velocidad constante k_a , o sea que S no se transforma en P_1 completamente, aspecto que no se observa en M1. Esto hace de M2 un sistema más completo porque presenta todas las características de auto-organización temporal.

Además el producto intermedio P_1 puede reproducir el sustrato S a través de una reacción de primer orden con tasa constante k_b .

En este caso el sistema de ecuaciones diferenciales viene dado por:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \kappa - \sigma_1 \Psi(x) - k_a x + k_b \frac{y}{q_1}, \\ \frac{dy}{dt} = q_1 \sigma_1 \Psi(x) - k_b y - \sigma_2 \eta(y, z), \\ \frac{dz}{dt} = q_2 \sigma_2 \eta(y, z) - K_s z \end{cases} \quad (2.1.2)$$

donde

¹¹Esta constante corresponde a la concentración de sustrato con la cual la velocidad de reacción enzimática alcanza un valor igual a la mitad de la velocidad máxima. En medios con condiciones definidas de pH y temperatura, la constante tiene un valor fijo para cada enzima y sirve para caracterizarla.

1. La función $\Psi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ se define por:

$$\Psi(x) := \frac{x}{K'_A + x + K''_A x^2},$$

donde K_A , K''_A son constantes alostéricas.

2. k_a es la constante que representa la reacción de primer orden según la cual el sustrato S fluye hacia fuera del sistema.
3. La reacción por la cual P_1 puede generar el sustrato S tiene tasa constante k_b .
4. El resto de los parámetros y funciones se definen igual que en el modelo M_1 .

En este caso [91] también usan K_s como parámetro de bifurcación.

2.2. El Método de Pyragas

Se han desarrollado técnicas para controlar las órbitas inestables realizando ligeras perturbaciones dependientes del tiempo t en la forma de *feedbacks* (o *retroalimentación*^{III}). Como muchos atractores extraños contienen en su interior grandes grupos de trayectorias inestables, métodos como los desarrollados por [73, 74] permiten estabilizar estas trayectorias.

Para fijar ideas, consideremos un sistema de la forma

$$\begin{aligned} \dot{X}(t) &= F(X(t)) \\ X(t_0) &= X_0 \end{aligned} \tag{2.2.1}$$

donde $X = (x_1, \dots, x_n)$ vector de estados (que en nuestro caso va a representar cada $x_j(t)$ la concentración en función del tiempo del compuesto j en la cadena de reacciones a estudiar). Supongamos además que existe un equilibrio inestable de este sistema.

Para este vector $X(t)$ se puede definir un término de control $S \in \mathbb{R}^n$ (también llamado *señal de control* por Hövel [50]) a través de una función $G(X) = S$ que observa cada componente del estado X para crear una señal de control. En nuestro caso, consideraremos como la identidad $G(X) = X$.

El método de Kestutis Pyragas ([74], 1992) también es conocido como *Autosincronización por tiempo de retardo* que introduce una fuerza externa $\mathcal{D} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ definida por la diferencia $\mathcal{D}(S) := S(t) - S(t - \tau)$ (que Pyragas [74] denomina variable *output*), el efecto de este control es insertar un feedback continuo con retraso en el tiempo. A su vez, existe una matriz $\mathcal{K}(t) \in \mathbb{R}^{n \times n}$ que multiplica a \mathcal{D} (ver Fourati et al. [39]). Los coeficientes de esta matriz $\mathcal{K}(t)$, que pueden depender del tiempo (adaptabilidad de la matriz), representan el peso de la perturbación que el control agrega para forzar la sincronización (ver Boccaletti et al. [17]). Se supone que la intensidad de esta señal de control se hace prácticamente nula cerca de la órbita ahora estabilizada.

2.2.1. Aplicación del control

Consideremos un sistema con las mismas condiciones de (2.2.1), que presenta comportamiento caótico próximo a un equilibrio inestable $P_0 \in \mathbb{R}^n$, según la definición de [74]:

$$X'(t) = F(X(t)) + \mathcal{K}(X(t) - X(t - \tau)) \tag{2.2.2}$$

donde $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ corresponde a la función del sistema a estudiar, como antes $X(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))$ el vector de estados del modelo, $\tau \geq 0$ es un retardo fijo y la matriz de control $\mathcal{K} \in \mathbb{R}^{n \times n}$. Denotamos por $A := J_F(P_0)$ la matriz jacobiana de F evaluada en el equilibrio P_0 .

Si nos centramos en un equilibrio inestable P_0 del sistema (2.2.1), es de esperar que la matriz de la linealización A tenga algún autovalor de parte real estrictamente positiva, por lo tanto para el nuevo sistema (2.2.2), el criterio para escoger la matriz \mathcal{K} de control lo detallamos a continuación.

^{III}Retroalimentación: Respuesta de un receptor a la señal enviada por un emisor.

Vamos a pedir que la matriz $A + \mathcal{K}$ tenga todos sus autovalores de parte real estrictamente negativa. Esto se fundamenta al observar la ecuación característica

$$P(\lambda, \tau) = \det(\lambda I - (A + \mathcal{K}) + \mathcal{K}e^{-\lambda\tau}) = 0, \quad (2.2.3)$$

que satisface

$$\limsup_{\tau \rightarrow +\infty} \max_{P(\lambda, \tau) = 0} \Re(\lambda) \leq 0.$$

Además, se sabe que para cada $\tau \geq 0$ y cada $\mu \in \mathbb{R}$ el conjunto $\mathcal{S}_\mu := \{\lambda : P(\lambda, \tau) = 0, \Re(\lambda) \geq \mu\}$ es finito y además, si $\mu > 0$ entonces \mathcal{S}_μ es un conjunto vacío para τ lo suficientemente grande. Ésto último se deduce de lo siguiente:

1. $|e^{-\lambda\tau}| = e^{-\Re(\lambda)\tau} \leq e^{-\mu\tau} \rightarrow 0$ as $\tau \rightarrow +\infty$.

2. $\min_{\Re(\lambda) \geq \mu} |\det(\lambda I - (A + \mathcal{K}))| > 0$.

Nos proponemos buscar un mínimo retardo $\tau_c > 0$ de forma tal que todas las soluciones de (2.2.3) (los valores característicos) tengan parte real no positiva, es decir:

$$\tau_c = \min\{\tau > 0 \text{ tal que } P(\lambda, \tau) = 0 \wedge \Re(\lambda_j) \leq 0 \forall j\}. \quad (2.2.4)$$

La existencia de este valor depende de la elección de la matriz \mathcal{K} . Para los ejemplos numéricos que desarrollaremos en las secciones siguientes buscaremos, para matrices \mathcal{K} apropiadas, un intervalo $(\tau_c, \tau_c + \delta)$ donde las soluciones de (2.2.3) tienen todas parte real estrictamente negativa.

Por simplicidad consideraremos una matriz constante, y como se verá en los ejemplos, lo más rala posible.

2.3. Modelo acoplado de Decroly-Goldbeter (M1)

2.3.1. Un Modelo Caótico

Se han observado comportamientos caóticos para ciertos parámetros del modelo glicolítico según lo mencionado por [91] y [32], por ejemplo si se consideran:

$$\begin{aligned} \kappa = 0,45, \quad \sigma_1 = \sigma_2 = 10, \quad q_1 = 50, \quad q_2 = 0,02, \\ d = 0, \quad L_1 = 5 \times 10^8, \quad L_2 = 100. \end{aligned} \quad (2.3.1)$$

Para $K_s = 2$ puede observarse el siguiente atractor del sistema (2.1.1):

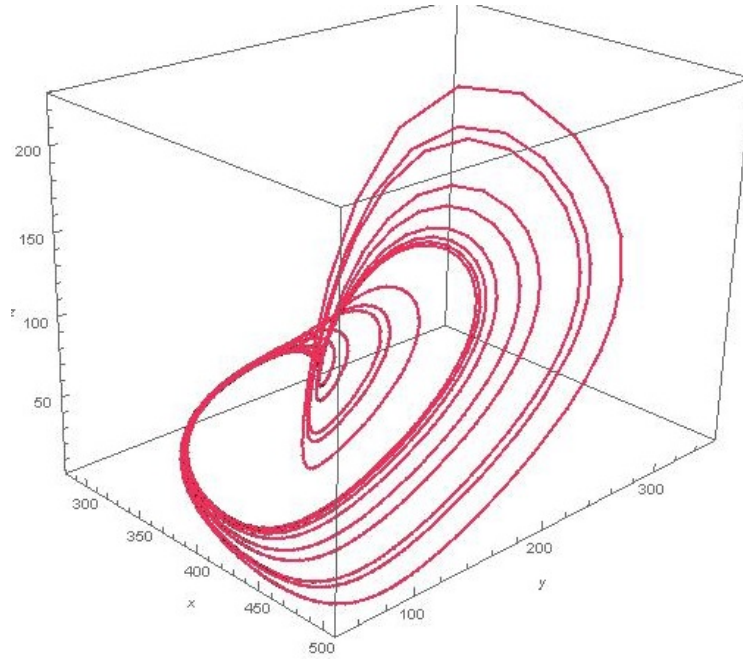


Figura 2.3: Atractor extraño del sistema (2.1.1) al considerar los parámetros (2.3.1).

Basándonos en un trabajo de [28] vamos a aplicar un control tipo Pyragas ([74]) para estudiar modelos como este.

Con los parámetros introducidos en (2.3.1), el sistema tiene los siguientes puntos de equilibrio:

$$\begin{aligned} P_0 &= (x^*, y^*, z^*) = (31,2138; 152,188; 0,225) \\ P_1 &= (x^{**}, y^{**}, z^{**}) = (-32,1667; 152,188; 0,225). \end{aligned} \tag{2.3.2}$$

Para el análisis siguiente nos focalizaremos en el caso de $P_0 = (x_0, y_0, z_0)$, dadas sus coordenadas positivas (y recordando que trabajamos sobre concentraciones).

2.3.1.1. Un análisis previo de la matriz \mathcal{K}

Ya hemos mencionado que la determinación de la matriz de control no es en absoluto trivial. Como los feedbacks se producen entre P_1 y P_2 se puede considerar que la ecuación correspondiente a S no requiere de control alguno, lo que confirmaremos más adelante. Es por esto que para el desarrollo del trabajo, consideremos una matriz de control de la forma:

$$\mathcal{K} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & k_1 & k_2 \\ 0 & k_3 & k_4 \end{pmatrix}. \tag{2.3.3}$$

Observación 6. Dependiendo del modelo, y del retardo que incluiremos luego, puede convenir otro tipo de matriz, pero para ejemplificar usaremos una de la forma de (2.3.3) con $k_i \in \mathbb{R}$, $i = 1, 2, 3, 4$.

La matriz \mathcal{K} bien podría tener todos sus coeficientes no nulos, pero a los efectos de los cálculos conviene que sea lo más rala posible. Cada coeficiente $k_j \neq 0$ representa un control que se le añade al sistema (2.1.1) que lo tornará más complejo, lo ideal sería agregar un mínimo número de controles.

Obviamente esta no es la única elección de \mathcal{K} posible, por ejemplo, también se podrían considerar matrices de la forma $\mathcal{K} = -\lambda I$ donde I es la matriz identidad y $\lambda \gg 0$.

2.3.1.2. Aplicación de un control tipo Pyragas

Consideremos la matriz jacobiana del sistema evaluada en el equilibrio P_0 :

$$A := J_{\Phi}(P_0) = \begin{pmatrix} -0,0270884 & -0,0056023 & 0 \\ 1,35442 & 0,132271 & -36,1916 \\ 0 & 0,00295688 & -1,27617 \end{pmatrix}$$

los autovalores de esta matriz son:

$$\Lambda_A = \{0,0125038 - 0,080875i, 0,0125038 + 0,080875i, -1,19599\}.$$

Ahora buscaremos un retardo crítico. Observemos el sistema linealizado de (2.1.1) en torno a P_0 :

$$X'(t) = J_{\Phi}(P_0)X(t)$$

donde

$$\tilde{x} = x - x^*, \quad \tilde{y} = y - y^*, \quad \tilde{z} = z - z^*.$$

De esta manera, el sistema linealizado controlado resulta:

$$X'(t) = J_{\Phi}(P_0)X(t) + \mathcal{K}(X(t) - X(t - \tau)).$$

Por ejemplo, una matriz que podemos tomar de referencia es:

$$\mathcal{K} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 3 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

puesto que los autovalores de $A + \mathcal{K}$ resultan tener todos parte real negativa:

$$\Lambda_{A+\mathcal{K}} = \{-0,571805 - 5,72724i, -0,571805 + 5,72724i, -0,0273747\}.$$

Por lo tanto el sistema resultante es:

$$\begin{cases} x'(t) = 0,45 - \frac{10(x(t)(x(t)+1)(y(t)+1)^2)}{5 \cdot 10^8 + (x(t)+1)^2(y(t)+1)^2}, \\ y'(t) = -\frac{10(y(t)(z(t)+1)^2)}{(z(t)+1)^2 + 100} + \frac{500((x(t)+1)(y(t)+1)^2 x(t))}{5 \cdot 10^8 + (x(t)+1)^2(y(t)+1)^2} + 3(z(t) - z(t - \tau)), \\ z'(t) = \frac{0,2(y(t)(z(t)+1)^2)}{(z(t)+1)^2 + 100} - 2z(t) + (y(t) - y(t - \tau)), \\ x(t) = 31,214, \quad y(t) = 152,2, \quad z(t) = 0,22, \quad t < 0. \end{cases} \quad (2.3.4)$$

Como puede verse, las condiciones iniciales son próximas al equilibrio P_0 .

Al observar (2.2.3) en este caso, es claro que cuando $\tau = 0$ tenemos el sistema (2.1.1) que presenta un equilibrio inestable en P_0 , nos proponemos mediante un análisis similar al de Murray ([69], páginas 246-252) de un modelo de 3 ecuaciones, hallar un *retardo crítico* $\tau_c > 0$ observando las raíces de la función característica. Para este τ_c se aprecia la aparición de raíces de parte real nula de dicha función haciendo de este retardo un valor de bifurcación del sistema (2.3.4).

La ecuación característica de $A + \mathcal{K}$ es $P(s, \tau) = 0$ donde:

$$P(s, \tau) := -s^3 - 1,17099s^2 + 30,1827se^{-s\tau} + 3se^{-2s\tau} + 0,817601e^{-s\tau} + 0,0812651e^{-2s\tau} - 33,1595s - 0,906876.$$

Como nos proponemos hallar un retardo crítico, veamos qué condiciones debe tener τ_c para que existan raíces de parte real nula $s = \omega_0 i$:

$$\begin{aligned}
 P(\omega_0 i, \tau_c) = & -0,906876 - 33,1595i\omega_0 + 1,17099\omega_0^2 + i\omega_0^3 + 0,817601 \cos(\tau_c\omega_0) + 30,1827i\omega_0 \cos(\tau_c\omega_0) + 0,0812651 \cos(2\tau_c\omega_0) + \\
 & 3i\omega_0 \cos(2\tau_c\omega_0) - 0,817601i \sin(\tau_c\omega_0) + 30,1827i\omega_0 \sin(\tau_c\omega_0) - 0,0812651i \sin(2\tau_c\omega_0) + 3i\omega_0 \sin(2\tau_c\omega_0) = 0.
 \end{aligned}
 \tag{2.3.5}$$

De manera similar al trabajo de Ruan-Wei [75], si separamos parte real e imaginaria de la ecuación anterior, obtenemos 2 familias de respuestas:

$$\omega_{01} = \pm 0,0608661 \wedge \tau_{c1} = 0,027402336 + 32,859k\pi, \quad k \in \mathbb{Z},$$

$$\omega_{02} = \pm 7,68649 \wedge \tau_{c2} = -0,36112741 + 0,260197k\pi, \quad k \in \mathbb{Z}.$$

En cada caso, el mínimo retardo positivo resultó:

$$\tau_{c1} = 0,0274023, \quad \tau_{c2} = 0,456302.$$

Ahora observaremos el efecto que tiene la variación del parámetro τ en relación al τ_c mínimo obtenido. Este análisis lo realizaremos con **Diagramas de Bifurcación**, en sistemas dinámicos estos diagramas muestran el comportamiento asintótico de la solución del sistema estudiado al variar el valor de uno o varios de sus parámetros; es decir, como varían los equilibrios al cambiar el valor del retardo. Así, en estos diagramas las soluciones estables vienen dadas por líneas continuas y las inestables por líneas de puntos o entrecortadas. Dependiendo de la inestabilidad de la solución, se puede apreciar un sfumado de puntos en los casos donde existe un atractor caótico.

Es de esperar que en estos diagramas se observe un cambio de comportamiento de las soluciones cuando el parámetro toma determinado *valor de bifurcación* o crítico.

Los diagramas de bifurcación para cada solución son:

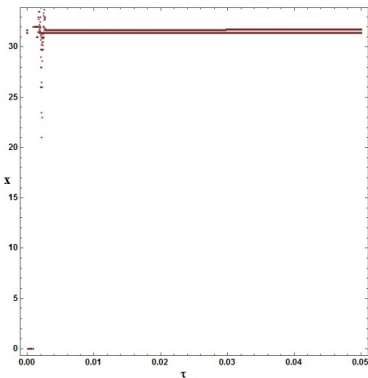


Figura 2.4: Bifurcaciones para $x(t)$.

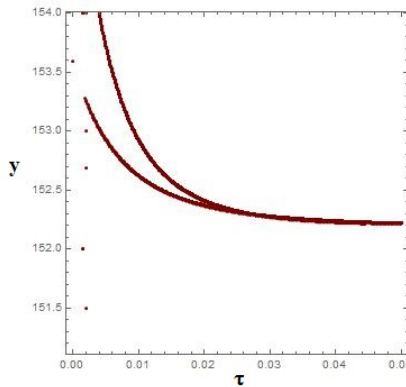


Figura 2.5: Bifurcaciones para $y(t)$.

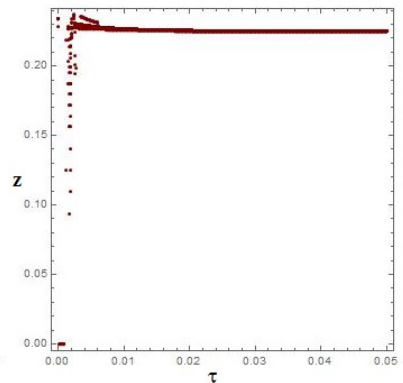


Figura 2.6: Bifurcaciones para $z(t)$.

En todos los casos se iteró considerando $0 \leq \tau \leq 0,05$.

Se puede apreciar en estos diagramas el comportamiento aperiódico para valores de τ cercanos a 0 y luego las concentraciones de las 3 concentraciones logran estabilizarse en el valor crítico τ_{c1} que habíamos calculado.

Ahora plantearemos la evolución de cada uno de los autovalores del sistema al variar el retardo τ en un intervalo que incluye al retardo crítico y se obtienen estos gráficos:

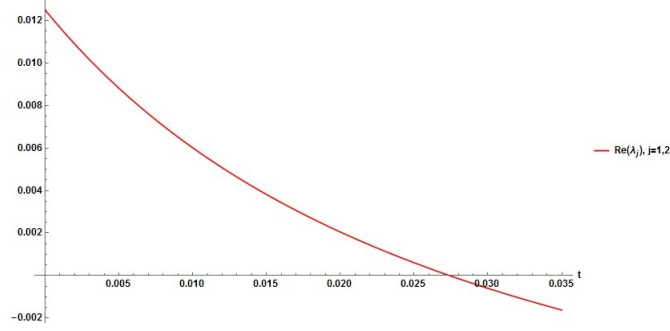


Figura 2.7: Parte real de los autovalores conjugados λ_j , $j = 1, 2$.

Se consideraron valores $\tau \in [0; 0,035)$ para graficar las partes reales de los tres autovalores donde $\Re(\lambda_j(\tau))$.

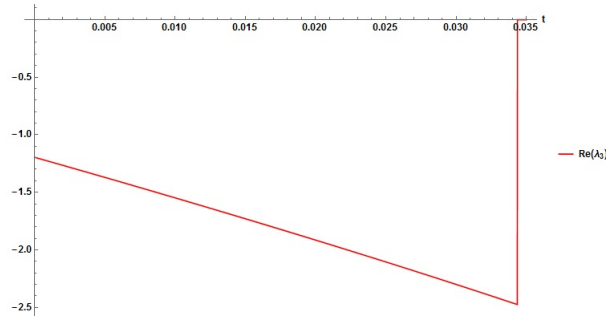


Figura 2.8: Parte real del tercer autovalor.

En los 3 casos se observa un comportamiento decreciente de la parte real de los autovalores en un entorno del retardo crítico τ_c . Se puede asegurar que existe cierto $\delta > 0$ donde $\Re(\lambda_j(\tau)) < 0$ para todo $\tau \in (\tau_c, \tau_c + \delta)$. En nuestros gráficos, se observa que $\delta \approx 0,0166$.

Consideremos ahora la ecuación implícita $P(\lambda, \tau) = 0$, se observa que los valores de λ son raíces simples de P para cada τ . Obsérvese que la función $P(\cdot, \tau)$ es analítica en $\lambda \in \mathbb{C}$ para cada τ , por lo tanto, para $\tau = \tau_c$ se tiene que $\frac{\partial P(\lambda_j)}{\partial \lambda} \neq 0$ para $j = 1, 2, 3$.

En virtud del Teorema de la Función Implícita 1.1.3, existe un entorno abierto de cada λ_j llamado $V_j \subset \mathbb{C}$, un entorno abierto de τ_c , $U_j \subset \mathbb{R}$ y una función derivable $\phi_j : U_j \rightarrow V_j$ tal que $P(\phi_j(\tau), \tau) = 0$.

Se sabe que

$$\phi'_j(\tau) = -\frac{\frac{\partial P}{\partial \tau}(\phi_j(\tau), \tau)}{\frac{\partial P}{\partial \lambda}(\phi_j(\tau), \tau)} \quad j = 1, 2, 3.$$

En efecto, para cada autovalor correspondiente al retardo crítico $\tau = \tau_c$, se obtuvieron las siguientes derivadas:

$$\begin{aligned} \phi'_1(\tau_c) &= -\frac{\frac{\partial P}{\partial \tau}}{\frac{\partial P}{\partial \lambda}}(\lambda_1, \tau) = -0,241571 + 0,502175i, \\ \phi'_2(\tau_c) &= -\frac{\frac{\partial P}{\partial \tau}}{\frac{\partial P}{\partial \lambda}}(\lambda_2, \tau) = -0,241571 - 0,502175i, \\ \phi'_3(\tau_c) &= -\frac{\frac{\partial P}{\partial \tau}}{\frac{\partial P}{\partial \lambda}}(\lambda_3, \tau) = -38,9662 < 0. \end{aligned}$$

Observemos que en todos los casos se verifica que $\Re(\phi'_j(\tau_c)) < 0$, por lo tanto la parte real de los 3 autovalores es decreciente en $\tau = \tau_c$.

Con lo anterior, se deduce que existe una constante $\delta > 0$ y un intervalo $\mathcal{I} := (\tau_c, \tau_c + \delta)$ donde $\Re(\lambda_j(\tau)) < 0$ para $j = 1, 2, 3$ y para todo $\tau \in \mathcal{I}$.

Veamos las trayectorias obtenidas para los distintos valores de τ en relación a τ_{c1} :

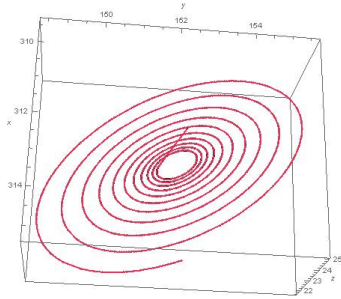


Figura 2.9: Trayectoria inestable para $\tau = 0,015 < \tau_c$.

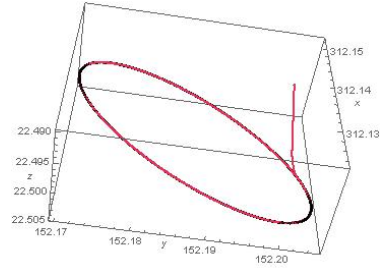


Figura 2.10: Ciclo límite para $\tau = 0,0274023 \approx \tau_c$

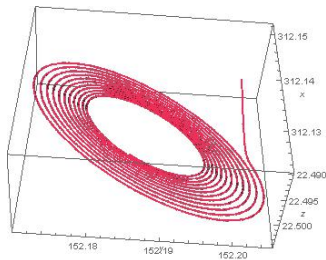


Figura 2.11: Trayectoria estable para $\tau = 0,03 > \tau_c$.

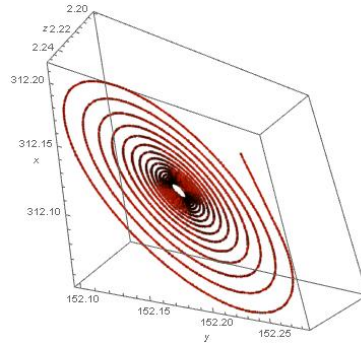


Figura 2.12: Trayectoria estable para $\tau = 0,035 > \tau_c$. Obsérvese que la convergencia es más rápida que para τ más cercano a τ_c (Figura 2.11).

Los gráficos en todos los casos muestran trayectorias que parten de la condición inicial $(x(t), y(t), z(t)) = (31,214, 152,2, 0,22) \approx P_0$ cuando $t \leq 0$ hasta que evoluciona en una espiral divergente para figura 2.9, en un ciclo límite para 2.10, una espiral convergente para 2.11 y en otra de convergencia más rápida para 2.12 (valor del retardo más apartado del τ_{c1} de bifurcación).

2.4. Un segundo modelo acoplado de enzimas catalizadas

En este modelo realizaremos un análisis similar; según el trabajo de [91], para los parámetros que mostramos a continuación se observa la existencia de un atractor extraño como solución del sistema (2.1.2):

$$\begin{aligned} \kappa = 200, \quad \sigma_1 = 40000, \quad \sigma_2 = 8, \quad d = 0, \quad L_2 = 1000 \\ q_1 = 1,5, \quad q_2 = 0,065, \quad k_a = 0,85, \quad k_b = 1,32, \quad K'_A = 1000, \quad K''_A = 0,3 \end{aligned} \tag{2.4.1}$$

En este caso, consideramos $K_s = 1,92$ donde se aprecia en este atractor extraño:

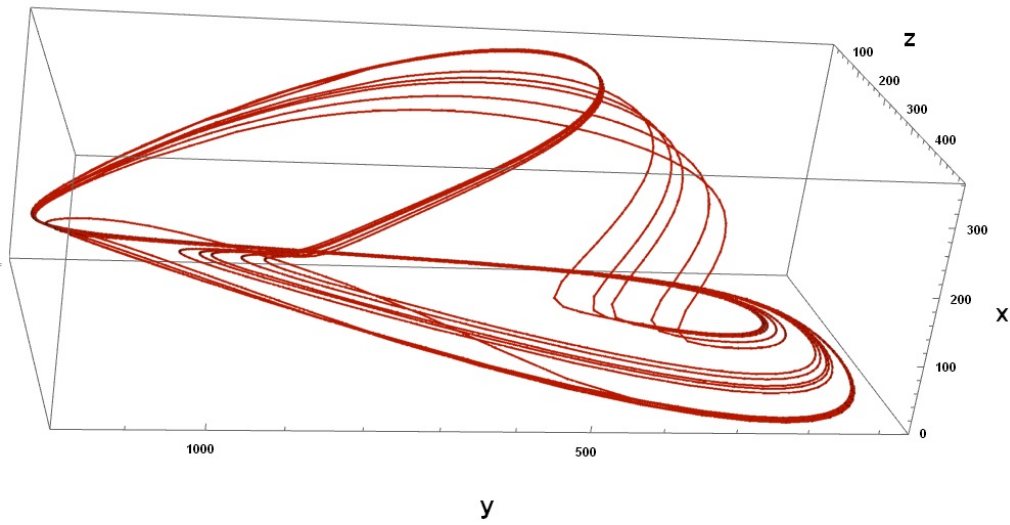


Figura 2.13: La trayectoria inestable del modelo (2.1.2) para los parámetros previos (2.4.1) donde $50 < t < 200$.

Con estos coeficientes los equilibrios resultantes son:

$$\begin{aligned}
 P_1 &= (x^*, y^*, z^*) = (13,2691; 351,295; 9,5835) \\
 P_2 &= (x^{**}, y^{**}, z^{**}) = (169,749; 722,885; 2,82917) \\
 P_3 &= (x^{***}, y^{***}, z^{***}) = (229,243; 607,287; 0,261201).
 \end{aligned} \tag{2.4.2}$$

A diferencia del modelo previo, todos los equilibrios tienen coeficientes positivos, los dos primeros son inestables y el último es estable, sin pérdida de generalidad tomaremos el primero.

Como en el caso de $M1$, usaremos alguna matriz admisible para determinar los coeficientes de control. En el equilibrio P_1 , la matriz jacobiana resultó ser:

$$A := J_{\Phi}(P_1) = \begin{pmatrix} -34,1853 & 0,88 & 0 \\ 50,003 & -2,12582 & -48,1065 \\ 0 & 0,0523785 & 1,20692 \end{pmatrix},$$

de autovalores

$$\Lambda_A = \{0,198408 + 1,18841i, 0,198408 - 1,18841i, -35,501\}$$

Para esta jacobiana una matriz de control es:

$$\mathcal{K} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & -7 & -3 \\ -2 & 7 & -1 \end{pmatrix} \tag{2.4.3}$$

puesto que los autovalores de $A + \mathcal{K}$ son:

$$\Lambda = \{-35,3264; -3,88891 + 18,1533i; -3,88891 - 18,1533i\}.$$

todos de parte real negativa, que es lo que buscamos.

Observación 7. Notemos que esta matriz de control (2.4.3) no responde al formato que escogimos para el sistema $M1$ en cuanto a los coeficientes nulos. Obviamente esta elección de la matriz no es la única viable, pero es afín a nuestros objetivos.

Con todo lo anterior, el sistema controlado es:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = 200 - 40000 \frac{x}{1000 + x + 0,3x^2} - 0,85x + 1,32 \frac{y}{1,5}, \\ \frac{dy}{dt} = 60000 \frac{x}{1000 + x + 0,3x^2} - 1,32y - 8 \frac{y(1+z)^2}{1000 + (1+z)^2} - 7(y(t) - y(t-\tau)) - 3(z(t) - z(t-\tau)), \\ \frac{dz}{dt} = 0,52 \frac{y(1+z)^2}{1000 + (1+z)^2} - 1,92z - 2(x(t) - x(t-\tau)) + 7(y(t) - y(t-\tau)) - (z(t) - z(t-\tau)), \\ x(t) = 13, \quad y(t) = 352, \quad z(t) = 9,58, \quad t < 0. \end{array} \right. \quad (2.4.4)$$

Como en la sección anterior, tomamos una condición inicial constante *cercana* al equilibrio.

Así, la función característica de $A + \mathcal{K}$ es en este caso:

$$P(s, \tau) = -s^3 + 8s^2e^{-s\tau} - 43,1042s^2 + 660,062se^{-s\tau} - 28se^{-2s\tau} + \\ + 13076e^{-s\tau} - 951,909e^{-2s\tau} - 619,427s - 12175,8.$$

Como ya hicimos antes en el modelo $M1$, nos proponemos hallar un τ_c crítico. Veremos qué condiciones deben cumplirse para que P tenga una raíz imaginaria pura $s = i\omega$:

$$P(i\omega, \tau_c) = 8i\omega^2 \sin(\tau_c\omega) + 660,062\omega \sin(\tau_c\omega) - 28\omega \sin(2\tau_c\omega) - 13076,1i \sin(\tau_c\omega) + \\ + 951,909i \sin(2\tau_c\omega) + 660,062i\omega \cos(\tau_c\omega) - 28.i\omega \cos(2\tau_c\omega) - 619,427i\omega - \\ - 8\omega^2 \cos(\tau_c\omega) + 13076,1 \cos(\tau_c\omega) - 951,909 \cos(2\tau_c\omega) + i\omega^3 + 43,1042\omega^2 - 12175,8 = 0.$$

Separando parte real e imaginaria se obtienen, otra vez, dos grupos de soluciones:

$$\omega_1 = \pm 26,9559 \quad \tau_{c1}(k) = -0,08052813 + 0,0741952k\pi$$

$$\omega_2 = \pm 1,19884, \quad \tau_{c2}(k) = 0,00126086 + 1,668276k\pi, \quad k \in \mathbb{Z}$$

El menor $\tau_c > 0$ se obtiene para ω_2 cuando $\tau_c = 0,00126086$.

La evolución de los autovalores λ_j en función del retardo τ en $P(\lambda, \tau) = 0$ para $j = 1, 2, 3$ es la que se observa en los siguientes gráficos:

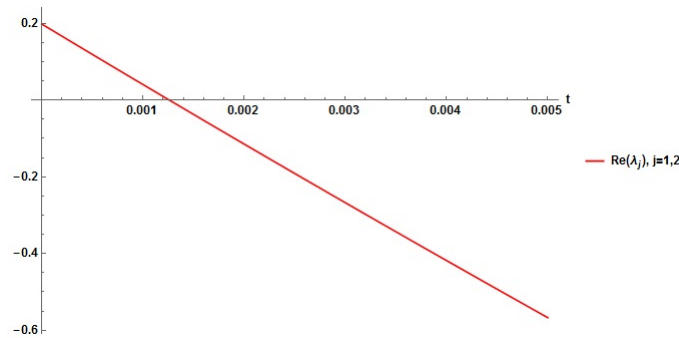


Figura 2.14: Parte real de λ_1, λ_2 .

Como antes, los primeros 2 autovalores son complejos conjugados y el último autovalor es real,

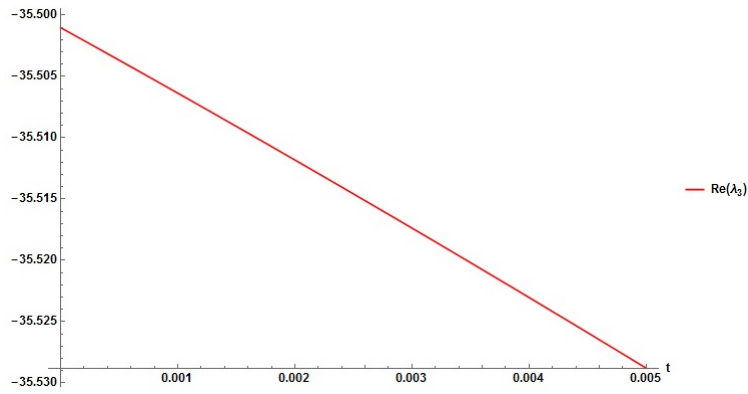


Figura 2.15: Evolución de λ_3 al variar τ .

En todos los casos se consideró $\tau \in [0; 0,005)$. Se observa comportamiento decreciente de la parte real de los 3 autovalores en el valor $\tau = \tau_c$, lo que se confirma calculando las derivadas implícitas:

$$\phi'_1(\tau_c) = -\frac{\frac{\partial P}{\partial \tau}}{\frac{\partial P}{\partial \lambda}}(\lambda_1, \tau) = -155,793 - 4,64371i,$$

$$\phi'_2(\tau_c) = -\frac{\frac{\partial P}{\partial \tau}}{\frac{\partial P}{\partial \lambda}}(\lambda_2, \tau) = -155,793 + 4,64371i,$$

$$\phi'_3(\tau_c) = -\frac{\frac{\partial P}{\partial \tau}}{\frac{\partial P}{\partial \lambda}}(\lambda_3, \tau) = -5,42631.$$

Mientras que los gráficos obtenidos fueron estos, para distintos retardos:

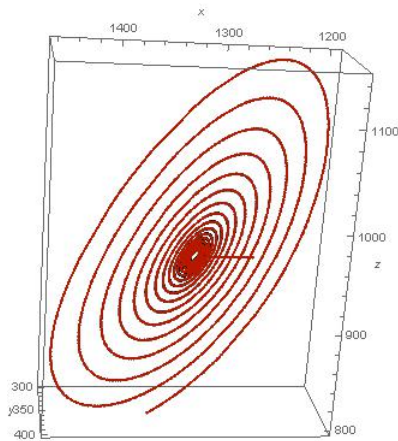


Figura 2.16: Trayectoria inestable para $\tau = 0,001 < \tau_c$ con $20 < t < 90$.

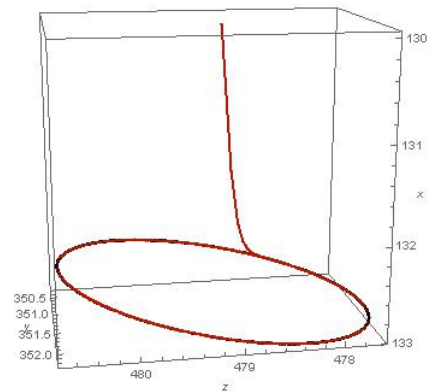


Figura 2.17: Ciclo límite para $\tau = 0,00126086 \approx \tau_c$ con $10 < t < 90$.

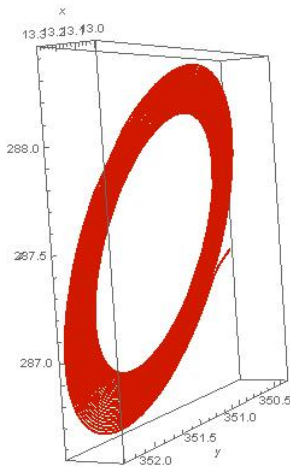


Figura 2.18: Trayectoria estable para $\tau = 0,00128 > \tau_c$. Se observa una lenta convergencia al equilibrio P_1 para $0 < t < 120$.

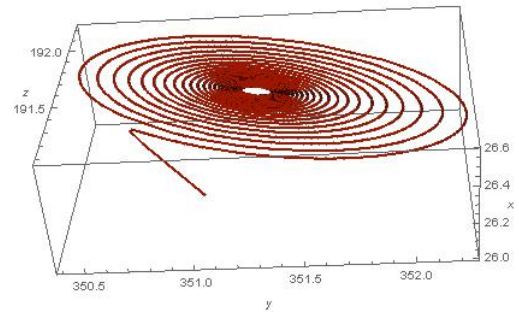


Figura 2.19: Trayectoria estable para un $\tau = 0,002 \gg \tau_c$ más apartado del crítico. La convergencia es más rápida al equilibrio con $0 < t < 120$.

Nuevamente en los gráficos se observan las trayectorias desde la condición inicial. Para tiempos similares, observamos el comportamiento de las soluciones del sistema controlado para distintos valores de τ . En la figura 2.16 puede verse que la solución se aleja del equilibrio para un retardo menor al crítico; en la figura 2.17 tenemos un ciclo límite para un valor prácticamente igual al crítico.

En el caso de 2.18 existe una convergencia al equilibrio para un retardo superior al crítico, y ya tomando un valor aún más grande, esta velocidad de convergencia se acentúa como vemos en 2.19.

2.4.1. Algunas conclusiones

Luego de estudiar el comportamiento de las concentraciones en los modelos controlados de M_1 y M_2 partiendo de condiciones iniciales próximas a los respectivos equilibrios, pudimos apreciar diferentes comportamientos para distintos valores de un retardo τ en relación a un retardo crítico τ_c .

Se sabe que cuando $\tau < \tau_c$ existe inestabilidad de la solución e incluso caos cuando $\tau \approx 0$ (el caso $\tau = 0$ ya fue estudiado en [32, 91]).

Para $\tau = \tau_c$ la solución muestra una trayectoria periódica exhibiendo un ciclo límite en los gráficos.

Existe $\delta > 0$ tal que si $\tau \in (\tau_c, \tau_c + \delta)$ la solución converge al punto de equilibrio en el que centramos nuestro análisis P_0 .

Pudimos ver cómo un control tipo Pyragas puede sincronizar el comportamiento de la solución de dos sistemas representativos de modelos de la glucólisis que presentan comportamiento caótico. El agregado de un término que vincula un estado previo de las concentraciones con el valor actual corrige matemáticamente la aparente aperiodicidad observada en los trabajos ya citados. Restaría ver el significado bioquímico de este término de control y algún criterio de optimización para seleccionar la matriz admisible que serán desafíos futuros.

Capítulo 3

La Ecuación de Gompertz

3.1. Un poco de historia

Una EDR clásica fue planteada por Benjamin Gompertz (Reino Unido, 1779-1865) para establecer una ley de mortalidad humana. Dicha ley fue presentada en 1825 (ver [42]) luego de investigaciones realizadas por Gompertz para la Royal Society:

$$N(t) = N(0)e^{-c(e^{at}-1)}. \quad (3.1.1)$$

De manera similar al modelo demográfico Malthusiano, en este caso $N(t)$ representa el número de individuos a tiempo t y los parámetros a , c son constantes positivas.

Con el transcurso de los años, la ecuación de Gompertz fue empleada en diversos modelos dado su preciso ajuste de datos en procesos de la naturaleza variados. Zwietering et al. [94] mostraron que una versión modificada del modelo de Gompertz ajustaba bien al modelo de crecimiento poblacional en las bacterias; también [25] menciona que en estadios iniciales en el proceso de agregación de proteínas se observan procesos que responden a un comportamiento super-exponencial (tipo Gompertz) entre las diferentes reacciones del sistema. La ecuación de Gompertz suele ajustar bien para modelar el crecimiento de poblaciones que requieren de nutrientes limitados, en principio la población crece rápidamente, pero su número llega a un valor máximo donde se agota la abundancia de sustento que le permita continuar creciendo. A este valor máximo alcanzado por la población, se lo llama **capacidad de carga**.

En la próxima sección nos vamos a referir a la aplicación de la ecuación de Gompertz para el crecimiento tumoral como propuso Laird [55] en 1964.

3.2. Ecuación de Gompertz para el crecimiento tumoral

La ecuación en la que centraremos nuestro estudio es la siguiente :

$$\frac{d\tilde{N}}{dt} = r\tilde{N}(t) \ln \left(\frac{K}{\tilde{N}(t-\tau)} \right). \quad (3.2.1)$$

con condición inicial $\tilde{N}(t) = \varphi(t)$, $t \in [-\tau, 0]$ para cierta $\varphi \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$, $\varphi(0) > 0$.

Observación 8. En el caso en que $\tau = 0$, la función (3.1.1) es solución de (3.2.1).

El equilibrio no trivial del sistema (3.2.1) es $\tilde{N}^* = K$. Ese valor $K > 0$ es la capacidad de carga y representa el tamaño máximo que puede alcanzar el tumor. En nuestra aplicación, una concentración muy próxima a este equilibrio implica la muerte del paciente en la inmensa mayoría de los casos.

El valor del retardo influye en la estabilidad de este equilibrio, como veremos a continuación. Sabiendo que

$$\frac{\tilde{N}'(t)}{\tilde{N}(t)} = \frac{d(\ln(\tilde{N}(t)))}{dt}$$

consideramos la función $M(t) := \ln(\tilde{N}(t))$. Entonces (3.2.1) se transforma en

$$\frac{dM}{dt} = r(\delta - M(t - \tau)) = \gamma - rM(t - \tau), \quad (3.2.2)$$

donde se define $\delta := \ln K$ y $\gamma = r\delta$. Efectuamos el cambio de variables $t = r\tau$ y realizamos la corrección $M(t) - \delta = S(t)$, para obtener:

$$\frac{dS}{dt} = \beta S(t - 1) \text{ con } \beta := -r\tau.$$

Entonces resulta una ecuación lineal como la enunciada por la definición 1.2.11 donde $\alpha = 0$, $\beta = -r\tau$. En este caso, se puede observar que la solución es estable siempre que $r\tau \leq \frac{\pi}{2}$.

Para disminuir el valor de ese equilibrio indeseable¹ se proponen modelos de control como el que se ve a continuación:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN}{dt} = rN(t) \left\{ \ln \left(\frac{K}{N(t - \tau)} \right) - cu(t) \right\} \\ \frac{du}{dt} = -au(t) + b \ln(N(t)) \\ N(t) = \varphi(t), \quad t \in [-\tau, 0] \\ u(0) = u_0 \end{array} \right. \quad (3.2.3)$$

en el cual los parámetros adicionales a , b , c son constantes positivas y la función $\varphi \in C^1([-\tau, 0])$ es estrictamente positiva.

Este control lineal $u(t)$, que se puede plantear de maneras diversas, está vinculado a una terapia del tratamiento del tumor con el fin de revertir, detener, o al menos desacelerar su crecimiento. Siempre que este control refleje fielmente los efectos del tratamiento, se buscan condiciones sobre los parámetros de (3.2.3) para alterar el equilibrio de (3.2.1) y obtener uno menor.

En el caso de (3.2.3) el equilibrio ahora es:

$$N^* = K^{\frac{a}{a+cb}}, \quad u^* = \frac{b \log(K)}{a + cb}.$$

En este caso hay que analizar para qué valores de los parámetros adicionales b , $c > 0$ se obtiene:

$$\boxed{K^{\frac{a}{a+cb}} \ll K.}$$

Observación 9. En el contexto médico, al tratarse del número de células, es de esperar que $K \gg 1$.

3.2.1. Análisis cuantitativo del modelo de Gompertz con control indirecto

Como ya hemos visto, si consideramos $M(t) := \ln(N(t))$ se observa que (3.2.3) se transforma en

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dM}{dt} = r(\delta - M(t - \tau) - cu(t)) \\ \frac{du}{dt} = -au(t) + bM(t) \\ M(t) = \ln(\varphi(t)), \quad t \in [-\tau, 0] \\ u(0) = u_0. \end{array} \right. \quad (3.2.4)$$

Ahora el equilibrio viene dado por:

$$M^* = \frac{a\delta}{cb + a}, \quad u^* = \frac{b\delta}{cb + a}.$$

¹En clara referencia al contexto médico que estamos analizando.

3.2.2. Estabilidad asintótica

Teorema 3.2.1. *Dados r, δ positivos, existen valores de $a, b, c \in (0, +\infty)$ tales que*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} [M(t); u(t)] = [M^*, u^*]$$

Realizaremos un cambio de variable:

$$\begin{aligned} x(t) &= u(t) - u^* \\ y(t) &= M(t) - M^* \end{aligned} \tag{3.2.5}$$

funciones que al ser derivadas nos dan:

$$\begin{cases} x'(t) = u'(t) = -ax(t) + by(t) \\ y'(t) = M'(t) = -r(y(t - \tau) + cx(t)) \\ x(0) = u_0 - u^* \\ y(t) = \phi(t) := \ln(\varphi(t)) - M^*, t \in [-\tau, 0] \end{cases} \tag{3.2.6}$$

donde claramente el equilibrio es el trivial $(x^*, y^*) = (0, 0)$.

Por lo tanto, se obtiene:

$$\begin{cases} x'_1(t) = -ax_1(t) + bx_2(t) \\ x'_2(t) = -rx_2(t - \tau) - rcx_1(t) \end{cases} \tag{3.2.7}$$

que escrito en forma matricial resulta:

$$X'(t) = AX(t) + BX(t - \tau) \tag{3.2.8}$$

donde

$$A = \begin{pmatrix} -a & b \\ -cr & 0 \end{pmatrix}, B = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & -r \end{pmatrix}. \tag{3.2.9}$$

Consideremos ahora una matriz simétrica C tal que $A^T C + CA = -D$ donde D es una matriz diagonal definida positiva (Ver [48], página 106).

Fijamos una notación para la matriz C :

$$C = \begin{pmatrix} k_1 & k_2 \\ k_2 & k_3 \end{pmatrix} \tag{3.2.10}$$

los cuales para que la matriz D sea definida positiva, verifican

1. $k_2 < 0$
2. $k_1 b - k_2 a - k_3 cr = 0$
3. $ak_1 + crk_2 > 0$

que equivale a pedir:

$$k_1 > 0, \quad -\frac{ak_1}{cr} < k_2 < 0, \quad k_3 = -\frac{ak_2 - bk_1}{cr}$$

así,

$$D = \begin{pmatrix} d_1 & 0 \\ 0 & d_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2(ak_1 + crk_2) & -bk_1 + ak_2 + crk_3 \\ -bk_1 + ak_2 + crk_3 & -2bk_2 \end{pmatrix} \tag{3.2.11}$$

Como se puede ver en [4], con la anterior notación, se propone el siguiente funcional de Lyapunov:

$$V(\psi) = \psi(0)^T C \psi(0) + \int_{-\tau}^0 \psi(s)^T E \psi(s) ds,$$

donde E es una matriz simétrica definida positiva a definir más adelante. Obviamente aplicaremos este funcional a $\psi(t) = X(t)$, que al derivar se obtiene:

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= X'(0)^T C X(0) + X(0)^T C X'(0)^T + X(0)^T E X(0) - X(-\tau)^T E X(-\tau) = \\ &= (X(0)^T A^T + X(-\tau)^T B^T) C X(0) + X(0)^T C (A X(0) + B X(-\tau)) + X(0)^T E X(0) - X(-\tau)^T E X(-\tau) \end{aligned}$$

Tras agrupar convenientemente, y utilizando la simetría de C :

$$\dot{V}(X) = X(0)^T (A^T C + C A) X(0) + X(0)^T (B^T C + C B) X(-\tau) + X(0)^T E X(0) - X(-\tau)^T E X(-\tau)$$

lo anterior puede escribirse en forma matricial como

$$W^T M W, \text{ donde } W^T = (X(0)^T \ X(-\tau)^T)$$

y M es la matriz definida en bloques

$$M = \begin{pmatrix} E - D & \frac{B^T C + C B}{2} \\ \frac{B^T C + C B}{2} & -E \end{pmatrix}. \quad (3.2.12)$$

Ahora necesitamos establecer condiciones para que M sea definida negativa, para esto sería suficiente pedir que $D - E$ sea definida positiva y que $\frac{B^T C + C B}{2}$ tenga coeficientes próximos a 0. Para ello, la matriz:

$$E = \begin{pmatrix} e_1 & e_2 \\ e_2 & e_3 \end{pmatrix} \quad (3.2.13)$$

tiene polinomio característico $P(\lambda) = \lambda^2 - (e_1 + e_3)\lambda + (e_1 e_3 - e_2^2)$, para que sea definida positiva debe cumplirse que $e_1 > 0$, y que $\det(E) > 0$, esto último equivale a decir que $e_1 e_3 > e_2^2$.

Con lo anterior y por la condición de definida positiva de E se tiene que $e_3 > 0$.

Para que $D - E$ sea definida positiva, se requiere

1. $d_1 > e_1$,
2. $\det(D - E) > 0$.

En resumen, la matriz en bloques M es definida negativa si B es lo suficientemente próxima a la matriz nula, que es válido cuando r es una constante positiva pequeña.

Esto coincide con pedir que las soluciones de la ecuación característica

$$\det(xI - A - B e^{-x\tau}) = (x + a)(x + r e^{-x\tau}) + bcr = 0 \quad (3.2.14)$$

tengan parte real negativa en un entorno de $\tau = 0$.

En lo que sigue definimos para una matriz cuadrada de $n \times n$, $n \in \mathbb{N}$:

$$\|A\| = \max_j \sum_{i=1}^n |a_{ij}|.$$

Los siguientes teoremas son importantes para buscar un retardo máximo τ_0 que nos permita probar la estabilidad de (3.2.3) para cualquier $\tau \in (0, \tau_0)$, a tal efecto, observaremos el sistema (3.2.8) en lo que sigue.

Teorema 3.2.2. Sean A y B matrices reales $n \times n$ con coeficientes constantes tales que la solución trivial de

$$\frac{dY(t)}{dt} = (A + B)Y(t) \quad (3.2.15)$$

es asintóticamente estable y sean M y α constantes positivas que satisfacen

$$\|e^{(A+B)t}\| \leq Me^{-\alpha t}; \quad M \geq 1; \quad \alpha > 0$$

Si τ es suficientemente chico de modo que

$$\frac{M\|B\|\tau(\|A\| + \|B\|)}{\alpha} < 1$$

entonces, la solución trivial de (3.2.8) es asintóticamente estable. Además, si $X(t)$ es una solución cualquiera de (3.2.8), vale que

$$\|X(t)\| \leq M \left\{ \sup_{s \in [-\tau, \tau]} \|X(s)\| \right\} e^{-\beta(t-\tau)}; \quad t \geq \tau, \quad (3.2.16)$$

donde β es la única solución de

$$1 - \frac{\beta}{\alpha} = \frac{M\|B\|(e^{\beta\tau} - 1)(\|A\| + \|B\|e^{\beta\tau})}{\beta\alpha} \quad (3.2.17)$$

Demostración. Ver páginas 213-214 de [44] □

Observación 10. La condición (3.2.16) del teorema anterior también depende del valor de $\|B\| = r$, que por lo que habíamos visto antes debe ser *chico*. En nuestro ejemplo se obtiene una condición más fuerte, porque si $r\tau$ es chico, la desigualdad (3.2.16) se verifica.

Ahora veremos cómo debe ser el retardo τ para que el sistema (3.2.7) la solución sea estable.

Teorema 3.2.3. Supongamos que la solución trivial de (3.2.15) es asintóticamente estable. Sea C una matriz real definida positiva que verifica:

$$(A + B)^T C + C(A + B) = -I \quad (3.2.18)$$

donde I es la matriz identidad de $n \times n$. Sea τ_0 la constante positiva que se define así:

$$\tau_0 = (2(\|A\| + \|B\|)\|CB\|)^{-1} \sqrt{\rho}$$

donde $\rho := \frac{\lambda_{\min}(C)}{\lambda_{\max}(C)}$, $\lambda_{\min}(C)$, $\lambda_{\max}(C)$ son respectivamente el menor y el mayor autovalor de C . Entonces la solución trivial de (3.2.8) es asintóticamente estable para todo $\tau < \tau_0$.

Demostración. Ver páginas 215-217 de [44] □

Este valor τ_0 es el máximo retardo para el que se puede asegurar la estabilidad de la solución.

Ahora sí, realizaremos los cálculos propuestos por el Teorema 3.2.3 en nuestro caso:

$$C := \begin{pmatrix} \frac{a+r+c(b+cr)}{2(a+bc)(a+r)} & \frac{b-ac}{2(a+bc)(a+r)} \\ \frac{b-ac}{2(a+bc)(a+r)} & \frac{a^2+ra+b(b+cr)}{2(a+bc)r(a+r)} \end{pmatrix}$$

y además el cociente de autovalores definido por el Teorema 3.2.3 resulta

$$\rho = \frac{a^2+b^2+(c^2+1)r^2 - \sqrt{(a^2-2r(a+bc)+b^2+(c^2+1)r^2)(a^2+2r(a+bc)+b^2+(c^2+1)r^2)}}{2r(a+bc)}. \quad (3.2.19)$$

Donde el número $\rho < 1$ si alguna de las siguientes condiciones se verifica:

$$\begin{aligned} c &\neq \frac{b}{a} \wedge r > 0 \\ c &= \frac{b}{a} \wedge r \neq a. \end{aligned} \quad (3.2.20)$$

Así tenemos:

$$\|A\| = \max\{a + b, cr\}, \|B\| = r, \|CB\| = \frac{\max\{|b - ac|r, a^2 + ar + b(b + cr)\}}{2(a + bc)(a + r)} \quad (3.2.21)$$

por lo tanto

$$\tau_0 = \frac{\sqrt{\rho}(a + bc)(a + r)}{\max\{a + b + r, (c + 1)r\} \cdot \max\{|b - ac|r, a^2 + ar + b(b + cr)\}} \quad (3.2.22)$$

3.3. Planteo Numérico

En 1964 Laird [55] analizó el crecimiento tumoral bajo el modelo de Gompertz, por el cual el papel de la proliferación de células tumorales en la notación de la autora está dado por:

$$\tilde{N}(t) = \tilde{N}_0 e^{\frac{A}{\alpha}(1 - e^{-\alpha t})} \quad (3.3.1)$$

que se obtiene de integrar

$$\tilde{N}'(t) = \alpha \tilde{N}(t) \ln \left(\frac{e^{A/\alpha} \tilde{N}_0}{\tilde{N}(t)} \right) \quad (3.3.2)$$

puesto que (3.3.2) es una EDO.

Nuevamente $\tilde{N}(t)$ es el tamaño del tumor, en unidades apropiadas, en el momento t , $\tilde{N}_0 = \tilde{N}(0)$ el tamaño inicial del tumor y A , α son constantes que pueden diferir dependiendo del tipo de tumor. El cociente $\frac{A}{\alpha}$ determina la asíntota de la curva de crecimiento.

Además, según nuestra notación:

$$K = e^{A/\alpha} \tilde{N}_0, \quad r = \alpha.$$

Laird menciona que los valores observados del parámetro r no son muy altos, en la mayoría de los casos entre 0,01 y 0,02, lo cual es adecuado para nuestras hipótesis de estabilidad global.

Por ejemplo, en el caso de un carcinoma de ascitis de Ehrlich-Lette, su análisis Gompertziano del crecimiento tumoral en [55] fue:

Tumor de	A	α	\tilde{N}_0	Límite superior (Valor teórico)	Tamaño aprox. al momento de la muerte (TMM)
Ehrlich	$0,078 \pm 0,011$	$0,009 \pm 0,0008$	426×10^3 células	$2,5 \times 10^9$ células	$1,593 \times 10^9$ células

En estas condiciones, el valor medio de K es

$$K \approx 1,81412 \times 10^{10}.$$

Estamos interesados en el hecho de que el sistema controlado alcance un equilibrio considerablemente menor al tamaño del tumor estimado en el momento de la muerte. Para ello se buscarán condiciones generales que permitan alcanzar un estado estacionario diferente al tamaño estimado por Laird, es decir:

$$N^* = K^{\frac{\alpha}{a+bc}} = (1,81412)^{\frac{\alpha}{a+bc}} \times 10^{\frac{10\alpha}{bc+a}} < 1,593 \cdot 10^9 \quad (3.3.3)$$

$$\text{entonces } 0 < \frac{\alpha}{a+bc} < 0,897019.$$

Esta condición se verifica, para los parámetros a , b , c positivos tales que:

$$a < 8,711bc. \quad (3.3.4)$$

Sin embargo, en el contexto de la aplicación, no basta solo con considerar parámetros que verifiquen esta condición. El estado del paciente puede ser muy grave aún para parámetros que verifiquen (3.3.4), un ideal sería llegar a un equilibrio mucho más bajo, que no compromete la calidad de vida del paciente, para ello

tenemos que trabajar en los parámetros del sistema (3.2.3).

Muchos tratamientos exitosos contra el cáncer, aunque no eliminen completamente el tumor, reducen considerablemente el número de células cancerosas. Por ejemplo, si en nuestro caso pedimos:

$$N^* = K \frac{a}{a+bc} = \frac{\tilde{N}_0}{2} = 213000, \text{ esto implica una reducción del 50\% de la masa tumoral.}$$

$$\text{Entonces } q := \frac{a}{a+bc} = \frac{\ln\left(\frac{\tilde{N}_0}{2}\right)}{\ln K} = \frac{12,269}{23,6215} = 0,519403 \Leftrightarrow a < 1,08074bc. \quad (3.3.5)$$

Observación 11. Con la notación de (3.3.5), se obtiene una expresión para uno de los parámetros:

$$a = a(b, c, \tilde{N}_0) = \frac{bcq}{1-q}.$$

Laird no hace mención a retardo alguno en el modelo (3.3.2), sin embargo tiene sentido contemplar que el crecimiento tumoral dependa del tiempo en que tarda en hacer efecto el tratamiento. Por esto el sistema controlado que vamos a plantear exhibe un retardo positivo τ .

Vamos a fijar un valor arbitrario de b , y observaremos el comportamiento de las soluciones para distintos valores de $c > 0$ del sistema:

$$\begin{cases} N'(t) = rN(t) \left(\log\left(\frac{K}{N(t-\tau)}\right) - cu(t) \right) \\ u'(t) = b \log(N(t)) - au(t) \\ N(t) = K \left(\frac{K}{\tilde{N}_0}\right)^{-e^{-rt}}, \quad t \in [-\tau, 0] \\ u(0) = 0. \end{cases} \quad (3.3.6)$$

En el (3.3.6) suponemos que la condición inicial es la función *gompertziana*

$$\varphi(t) = K \left(\frac{K}{\tilde{N}_0}\right)^{-e^{-rs}}$$

que verifica $\varphi(0) = \tilde{N}_0$, lo que implica razonablemente, que hasta ese momento el proceso adoptó las características de Gompertz sin control.

Se puede ver cómo afecta el valor del retardo en (3.2.1) a las soluciones:

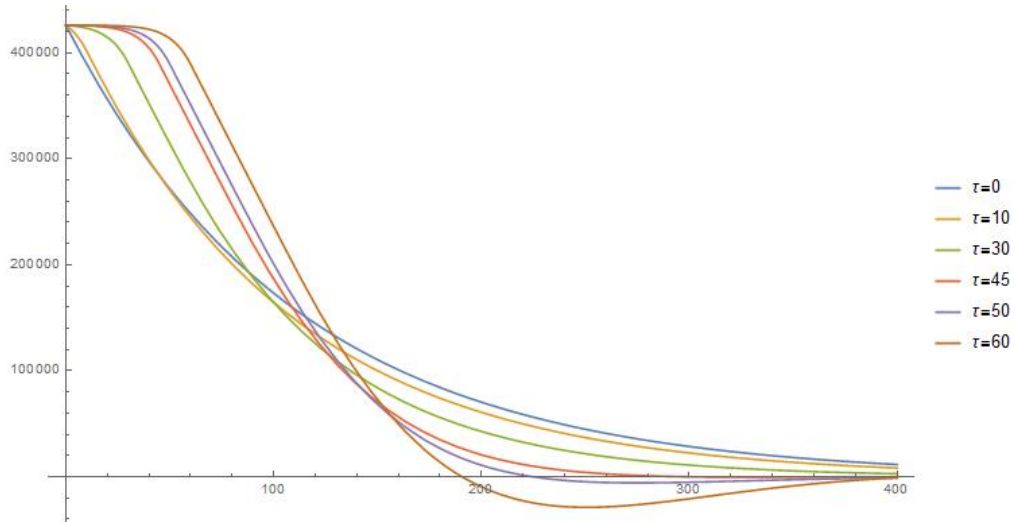


Figura 3.1: Soluciones del modelo de Gompertz no controlado (3.2.1) para diferentes retardos $0 < t < 400$.

Como se aprecia en la figura 3.1, valores altos del retardo (entiéndase $\tau \gg 0$) muestran soluciones que no tienen sentido con el contexto médico que estamos considerando.

Al observar la ecuación de τ_0 , podemos ver a este retardo crítico como una función de b y de c , de esta forma, $\tau_0 = \tau_0(b, c)$, $\tau_0 : (0, +\infty) \times (0, +\infty) \rightarrow (0, +\infty)$ se puede obtener un gráfico como el siguiente:

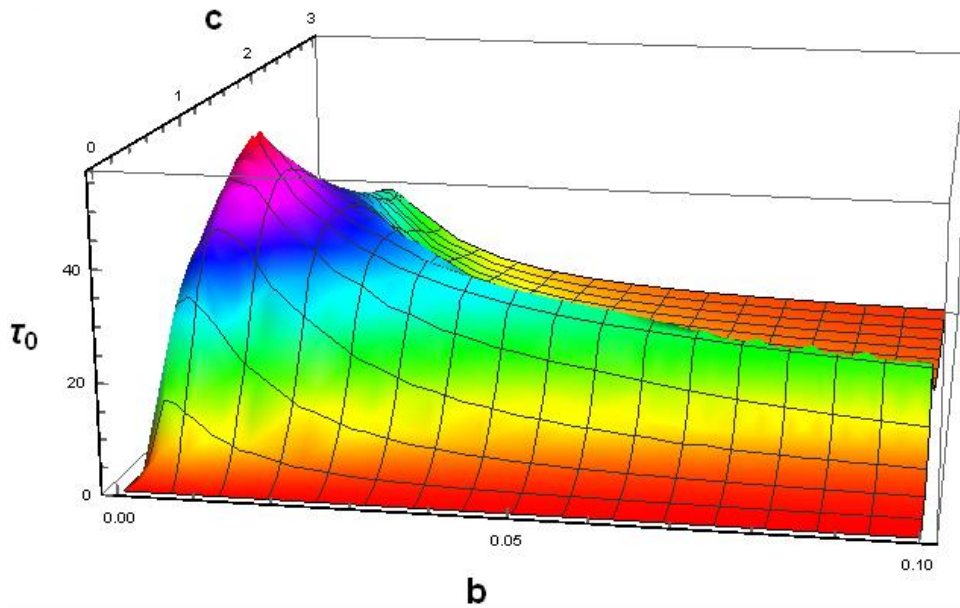
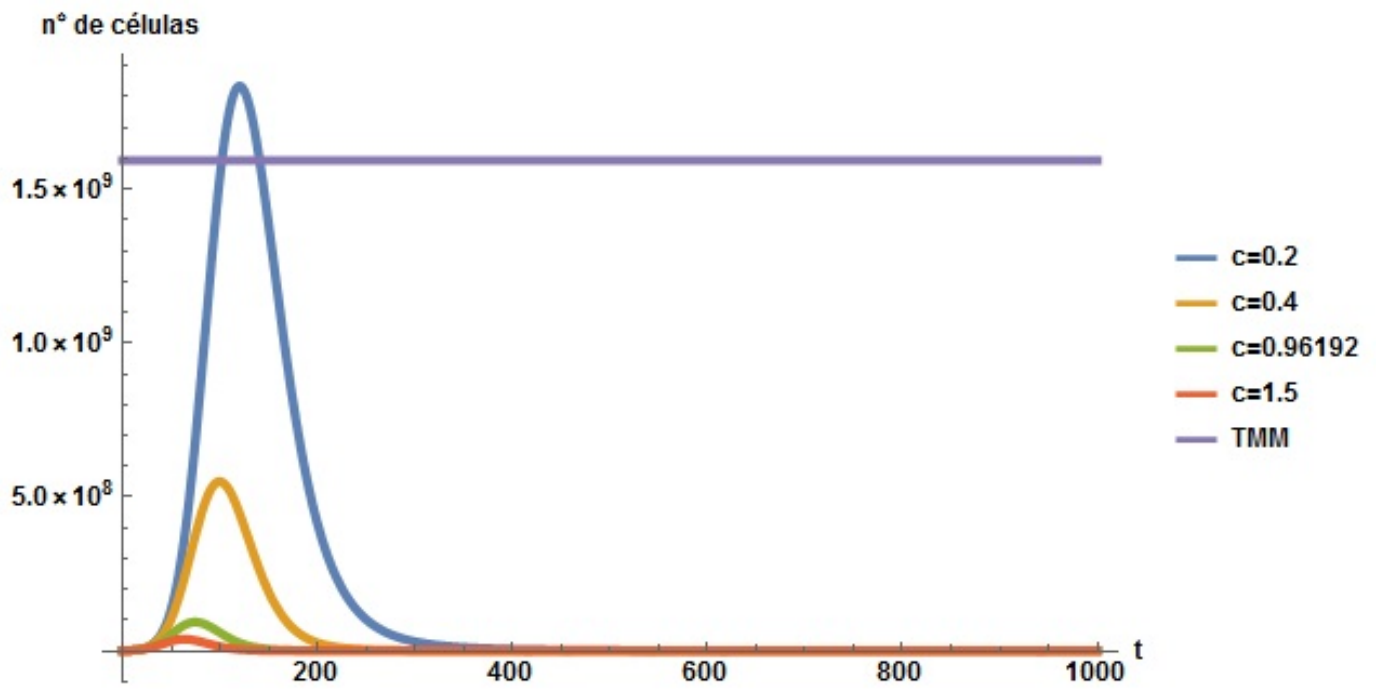
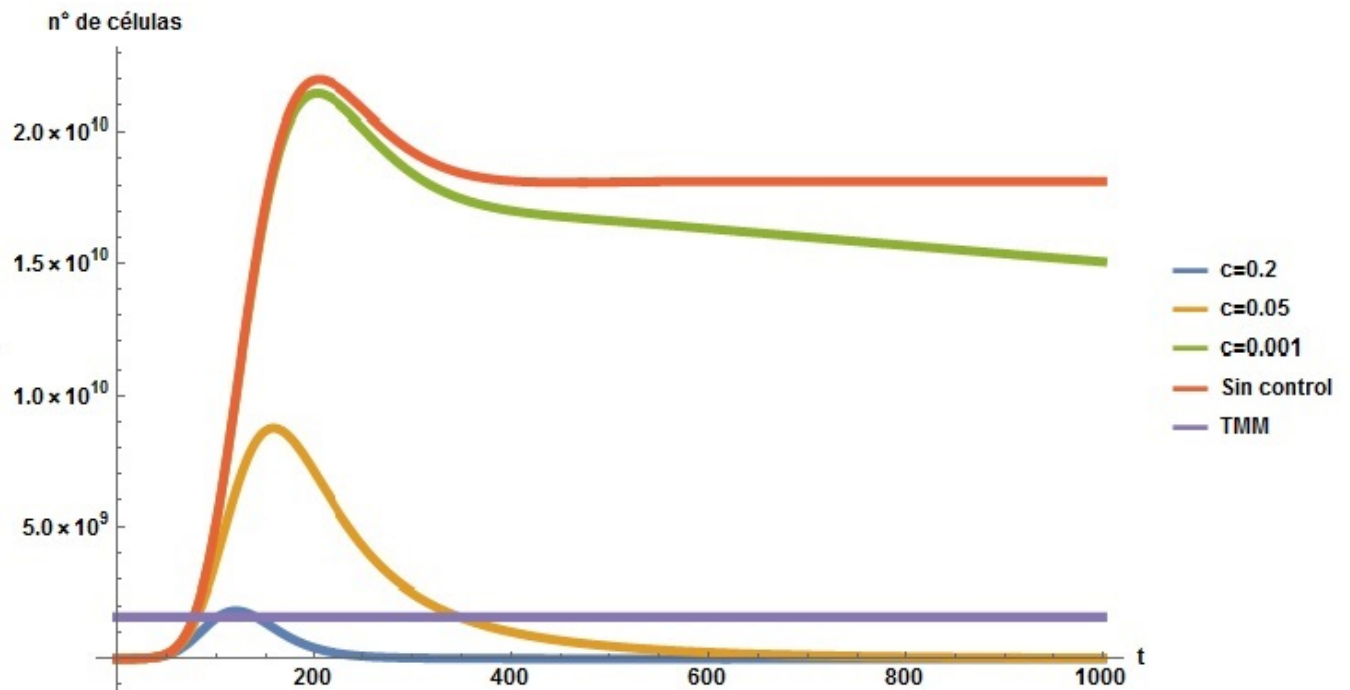


Figura 3.2: Relación entre b , c y τ_0 .

En este caso, el valor máximo se alcanza en $\tau_0 = 56,6339$ cuando $b = 0,00865727$ y $c = 0,961919$.

Por ejemplo, cuando fijamos valores arbitrarios para $b = 0,00865727$ (el óptimo), $\tau := 50$ (dentro del intervalo $[0, \tau_0)$) y condiciones iniciales $W_0 = 426 \times 10^3$, $u(0) = 0$. El comportamiento de las soluciones del sistema (3.3.6) para diferentes valores de $c > 0$ se ve a continuación:

Figura 3.3: Soluções para distintos valores de c .Figura 3.4: Soluções para $c \ll 0,961919$.

En la siguiente tabla se muestran los valores de los parámetros para distintos porcentajes de retracción del número de células:

	Porcentaje final de células tumorales						
Parámetros	0.01 %	1 %	10 %	33 %	50 %	75 %	90 %
τ_0	33.6569	47.2513	52.8418	55.6799	56.6339	57.5898	58.0208
a	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009	0.009
b	0.0207	0.0122	0.0099	0.00896	0.00866	0.0083	0.0082
c	2.3013	1.3515	1.1027	0.9955	0.9619	0.9294	0.915

Cabe destacar que el control fijado puede ser de diferentes formas. En ejemplos más realistas habría que considerar otras variables que complicarían el modelo, por ejemplo tener en cuenta el nivel de defensas del paciente (lo que da por hecho que el control depende de cada paciente) y del tipo de tratamiento que éste llevará a cabo, lo que se vincula al número de células tumorales con el que se inicia el tratamiento. En un estadio temprano de la enfermedad puede que baste con términos de control más sencillos que ante un proceso más avanzado donde se pueden superponer quimioterapia, drogas y hasta procesos quirúrgicos.

Capítulo 4

La Ecuación de Nicholson con control

4.1. Introducción



Figura 4.1: Mosca de las ovejas Australianas *Lucilia Cuprina*

a la biología matemática, se le reconoce el aporte en el modelado no lineal de sistemas biológicos. La ecuación de Nicholson es la siguiente:

$$\frac{d\mathcal{N}}{dt} = -\alpha\mathcal{N}(t) + p\mathcal{N}(t-\tau)e^{-K\mathcal{N}(t-\tau)} \quad (4.1.1)$$

para $\mathcal{N}(t)$ =Número de moscas en un tiempo t . La condición inicial $\mathcal{N}(t) = \varphi(t)$, $t \in [-\tau, 0]$ donde $\varphi \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$ ¹.

Los parámetros del sistema (4.1.1) son $\alpha > 0$ la tasa de muerte de los insectos, la tasa de natalidad $p > 0$, la capacidad de carga $K > 0$ (que en muchos trabajos se considera como $K = 1$ a través de un rescalamiento) y el retardo $\tau > 0$ es la edad en que una mosca adulta surge de la crisálida (o pupa).

El equilibrio no trivial de este sistema es (3.2.1): $\mathcal{N}^* = \frac{1}{K} \ln\left(\frac{p}{\alpha}\right)$ que es positivo si $p > \alpha$. Si realizamos un desarrollo de Taylor de (4.1.1):

$$\mathcal{N}'(t) = -\alpha(\mathcal{N}(t) - \mathcal{N}^*) + pe^{-K\mathcal{N}^*}(1 - K\mathcal{N}^*)(\mathcal{N}(t-\tau) - \mathcal{N}^*) + \mathcal{R}((\mathcal{N}(t), \mathcal{N}(t-\tau))), \quad (4.1.2)$$

¹Consideramos $\mathbb{R}^+ = (0, +\infty)$.

donde \mathcal{R} es un resto que toma valores muy chicos cerca del origen, es decir $\mathcal{R}(x, y) \approx 0$ si $\|(x, y)\| \approx 0$. Con todo esto, podemos ver a la ecuación de Nicholson (4.1.1) como una "perturbación" de una EDR lineal con coeficientes constantes. Si definimos $v(t) := \mathcal{N}(t) - \mathcal{N}^*$, $\varepsilon(t) := \mathcal{R}(\mathcal{N}(t), \mathcal{N}(t - \tau))$ y

$$\sigma := pe^{-K\mathcal{N}^*}(1 - K\mathcal{N}^*) = \alpha \ln\left(\frac{\alpha e}{p}\right) \quad (4.1.3)$$

podemos representar (4.1.2) así:

$$v'(t) = -\alpha v(t) + \sigma v(t - \tau) + \varepsilon(t).$$

Despreciando la perturbación $\varepsilon(t)$, se obtiene el sistema linealizado

$$\mathbf{v}'(t) = -\alpha \mathbf{v}(t) + \sigma \mathbf{v}(t - \tau), \quad (4.1.4)$$

donde $\mathbf{v}(t)$ es la solución de este sistema. La ecuación característica en este caso es:

$$h(\lambda, \tau) = \lambda + \alpha - \sigma e^{-\lambda\tau}.$$

Luego de hacer un análisis similar al de (1.2.8), se deduce que hay estabilidad absoluta, es decir, independiente del valor de τ , si

$$|\sigma| < \alpha,$$

entonces,

$$\left| \ln\left(\frac{\alpha e}{p}\right) \right| < 1,$$

que equivale a la siguiente condición:

$$\boxed{\alpha e^2 > p}.$$

En cambio, si $p \geq \alpha e^2$, la estabilidad es condicionada, depende de τ . En este caso la estabilidad se verifica si

$$\boxed{\tau < \frac{1}{\sigma} = \frac{\ln\left(\frac{p}{\alpha}\right) - 1}{\alpha}}$$

como ya lo han mencionado en su trabajo Berezansky et al. [18].

En las próximas secciones analizaremos distintos tipos de control para el modelo de Nicholson. A tal efecto, emplearemos esta propiedad:

Proposición 4.1.1. *La función $f(x) = xe^{-x}$ es acotada en $[0, +\infty)$. Además f es creciente en $[0; 1]$.*

4.2. Un control para la ecuación de Nicholson con retardo.

Para alterar el equilibrio \mathcal{N}^* , aplicaremos un control al sistema (4.1.1), ahora consideramos el modelo

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= -\alpha N(t) + pN(t - \tau)e^{-KN(t - \tau)} - \beta N(t)u(t) \\ \frac{du}{dt} &= -\gamma u(t) + \delta N(t). \\ N(t) &= \varphi(t), \quad t \in [-\tau, 0] \\ u(0) &= u_0 > 0 \end{aligned} \quad (4.2.1)$$

donde los coeficientes β , γ , η son todos positivos. La condición inicial $\varphi \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$, $\varphi > 0$.

En este caso, el equilibrio del sistema (4.2.1) verifica

$$-\alpha + pe^{-K\mathcal{N}^*} - \frac{\delta}{\gamma}\mathcal{N}^* = 0.$$

Proposición 4.2.1. *Al comparar los equilibrios del sistema original (4.1.1) con el controlado, se observa que $N^* < \mathcal{N}^*$.*

Demostración. Definimos la función continua $\psi(x) = -\alpha + pe^{-Kx} - \frac{\delta x}{\gamma}$. Esta función es estrictamente decreciente, pues $\psi'(x) = -Kpe^{-Kx} - \frac{\delta}{\gamma} < 0$, en particular, $\psi'(\mathcal{N}^*) < 0$ y

$$\psi(\mathcal{N}^*) = -\alpha + p \left(\frac{\alpha}{p} \right)^K - \frac{\delta}{\gamma} \mathcal{N}^* < \alpha \left(-1 + \left(\frac{\alpha}{p} \right)^{K-1} \right) < 0$$

de donde se deduce que $\psi(\mathcal{N}^*) < \psi(N^*) = 0$, entonces $N^* < \mathcal{N}^*$ □

Ahora probaremos que las soluciones son positivas y acotadas. Previamente observemos lo siguiente:

$$N(t) = e^{-\alpha t + \beta \int_{t_0}^t u(r) dr} N(t_0) + \int_{t_0}^t e^{-\alpha t + \beta \int_s^t u(r) dr} p N(s - \tau) e^{-KN(s - \tau)} ds.$$

Para $0 \leq t_0 < t < \tau$ se sabe que:

$$N(t) = e^{-\alpha t + \beta \int_{t_0}^t u(r) dr} N(t_0) + \int_{t_0}^t e^{-\alpha t + \beta \int_s^t u(r) dr} p \varphi(s - \tau) e^{-K\varphi(s - \tau)} ds.$$

4.2.1. Existencia Global

Teorema 4.2.1. *Las soluciones verifican $N(t) > 0$, $u(t) > 0$ para todo $t > 0$.*

Demostración. Supongamos que existe un mínimo $t_1 > 0$ tal que $N(t_1) = 0$ o $u(t_1) = 0$. Si la primera en anularse es u , entonces:

$$0 \geq u'(t_1) = -\gamma u(t_1) + \delta N(t_1) = \delta N(t_1) > 0$$

que es absurdo.

Si en cambio es N la primera en anularse¹¹, $N(t_1) = 0$, pero entonces

$$N'(t_1) = pN(t_1 - \tau) e^{-KN(t_1 - \tau)} > 0$$

que es absurdo. □

Teorema 4.2.2. *Las soluciones de (4.2.1) son acotadas.*

Demostración. Empleando la propiedad (4.1.1) se observa del sistema (4.2.1) que

$$N'(t) < -\alpha N(t) + C$$

para cierta constante $C > 0$, entonces vale

$$(e^{\alpha t} N(t))' < C e^{\alpha t}$$

$$e^{\alpha t} N(t) - N(0) < \frac{C}{\alpha} (e^{\alpha t} - 1) \implies N(t) < \left(N(0) + \frac{C}{\alpha} e^{\alpha t} \right) e^{-\alpha t}.$$

Por otra parte:

$$u'(t) + \gamma u(t) = \delta N(t) \longrightarrow (e^{\gamma t} u(t))' = \delta e^{\gamma t} N(t),$$

luego de integrar

$$e^{\gamma t} u(t) = e^{\gamma t_0} u(t_0) + \delta \int_{t_0}^t e^{\gamma s} N(s) ds \leq e^{\gamma t_0} u(t_0) + \frac{C\delta}{\alpha} \int_{t_0}^t e^{\gamma s} ds,$$

se concluye

$$u(t) \leq e^{\gamma t_0} u(t_0) + \frac{C\delta}{\alpha} (1 - e^{\gamma(t_0 - t)}) \leq \frac{C\delta}{\alpha} (1 + e^{\gamma t_0}).$$

□

¹¹Esto incluye el caso en que ambas se anulen a la vez.

4.3. La Ecuación de Nicholson con un *feedback* positivo

Supongamos que la dinámica del número de individuos de cierta especie en peligro de extinción responde al modelo (4.2.1). Sin pérdida de generalidad, consideraremos el caso $K = 1$. Para evitar la desaparición de dicha especie, se puede proponer un control positivo para aumentar su número en el futuro. A tal efecto, se propone el siguiente modelo:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = -\alpha N(t) + pN(t-\tau)e^{-N(t-\tau)} + \beta u(t) \\ \frac{du}{dt} = -\gamma u(t) + \delta N(t) \\ N(t) = \varphi(t), \quad t \in [-\tau, 0] \\ u(0) = u_0. \end{cases} \quad (4.3.1)$$

Se supone que los parámetros adicionales β , γ , δ son positivos, la función $\varphi \in C^1([-\tau, 0])$ es estrictamente positiva y $u_0 > 0$.

El equilibrio resulta ser:

$$N^* = \ln\left(\frac{\gamma p}{\alpha\gamma - \beta\delta}\right), \quad u^* = \frac{\delta}{\gamma}N^*.$$

Este equilibrio es positivo si $\alpha\gamma > \beta\delta$ (esto incluso es necesario para que exista N^*) y $\gamma p > \alpha\gamma - \beta\delta$.

Se puede observar que las soluciones de (4.3.1) verifican las siguientes igualdades:

$$\begin{aligned} N(t) &= N(t_1)e^{-\alpha t} + \int_{t_1}^t e^{-\alpha(t-s)} \left\{ \beta u(s) + pN(s-\tau)e^{-N(s-\tau)} \right\} ds \\ u(t) &= u_0 e^{-\gamma t} + \delta \int_0^t e^{\gamma(s-t)} N(s) ds \end{aligned}$$

donde $t_1 \in [-\tau, 0]$.

La expresión matricial de la ecuación (4.3.1) es de la forma:

$$\begin{pmatrix} N'(t) \\ u'(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\alpha & \beta \\ \delta & -\gamma \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} N(t) \\ u(t) \end{pmatrix} + \underbrace{\begin{pmatrix} pN(t-\tau)e^{-N(t-\tau)} \\ 0 \end{pmatrix}}_{=F(N_\tau, u)}. \quad (4.3.2)$$

Consideremos lo siguiente:

$$N_\tau(t) = \begin{cases} N(t-\tau) & \text{si } t \geq t_0 \\ 0 & \text{si } t < t_0 \end{cases}, \quad \varphi_\tau(t) = \begin{cases} \varphi(t-\tau) & \text{si } t < t_0 \\ 0 & \text{si } t \geq t_0 \end{cases} \quad (4.3.3)$$

$$(F_\varphi(N, u))(t) = \{p(N_\tau(t) + \varphi_\tau(t))e^{-(N_\tau(t) + \varphi_\tau(t))}, 0\}^T.$$

Entonces $F_\varphi : C[t_0, \infty) \rightarrow L_\infty[t_0, \infty)$ es un operador no lineal y acotado. Así, el sistema (4.3.1) tiene la forma (4.3.2).

4.3.1. Estabilidad Local

La linealización de (4.3.1) es

$$\begin{pmatrix} \tilde{N}'(t) \\ \tilde{u}'(t) \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} -\alpha & \beta \\ \delta & -\gamma \end{pmatrix}}_{=A} \cdot \begin{pmatrix} N(t) - N^* \\ u(t) - u^* \end{pmatrix} + \underbrace{\begin{pmatrix} pe^{-N^*}(1-N^*) & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}}_{B:=J_F(N^*, u^*)} \cdot \begin{pmatrix} N(t-\tau) - N^* \\ u(t) - u^* \end{pmatrix}, \quad (4.3.4)$$

donde $J_F(N^*, u^*)$ es el jacobiano de F . Además, se verifica:

$$\eta = \left(\alpha - \frac{\beta\delta}{\gamma} \right) (1 - N^*),$$

donde $\eta := pe^{-N^*} (1 - N^*)$.

Así, los autovalores del sistema linealizado son las soluciones de la ecuación característica:

$$P(\lambda, \tau) := \det(\lambda I - A - Be^{-\lambda\tau}) = 0 \Leftrightarrow \begin{vmatrix} \lambda + \alpha - \eta e^{-\lambda\tau} & -\beta \\ -\delta & \lambda + \gamma \end{vmatrix} = (\lambda + \alpha - \eta e^{-\lambda\tau})(\lambda + \gamma) - \beta\delta = 0. \quad (4.3.5)$$

Cuando $\tau = 0$ se obtiene:

$$P(\lambda, 0) = \lambda^2 + (\alpha + \gamma - \eta)\lambda + (\alpha - \eta)\gamma - \beta\delta,$$

cuyas raíces son reales y distintas:

$$\lambda = \frac{-(\alpha + \gamma - \eta) \pm \sqrt{(-\alpha + \gamma + \eta)^2 + 4\beta\delta}}{2}.$$

Observemos que si el término independiente del polinomio $P(\lambda, 0)$ es negativo entonces hay un autovalor de cada signo, se deduce que el equilibrio es inestable.

Si por el contrario el término independiente de $P(\lambda, 0)$ fuera positivo, las dos raíces tienen el mismo signo y la suma entre ambas da

$$-(\alpha + \gamma - \eta) = -\gamma - \frac{\beta\delta}{\gamma} - pN^*e^{-N^*} < 0$$

de lo último se deduce que el equilibrio es estable.

Observación 12. A diferencia del caso sin control (4.1.1), para valores grandes de p , resulta $N^* > 1$, entonces $\eta < 0$ por lo tanto el sistema resulta estable.

Como ya hicimos en otros capítulos, volvemos a tomar un autovalor $\lambda = i\omega$ y planteamos $P(i\omega, \tau_c) = 0$, se sabe que existe un parámetro $\tau_c > 0$ que puede ser calculado para algún ω .

Luego de separar parte real de imaginaria (4.3.5) se obtiene:

$$\begin{cases} \gamma\eta \cos(\tau_c\omega) + \eta\omega \sin(\tau_c\omega) = \alpha\gamma - \beta\delta - \omega^2 \\ \gamma\eta \sin(\tau_c\omega) - \eta\omega \cos(\tau_c\omega) = -\omega(\gamma + \alpha) \end{cases}. \quad (4.3.6)$$

luego de algunos cálculos se llega a:

$$\omega^4 + \omega^2 (\alpha^2 + 2\beta\delta + \gamma^2) + (\alpha\gamma - \beta\delta)^2 - \eta^2 (\gamma^2 + \omega^2) = 0$$

$$\tau_c = \min_{k \in \mathbb{Z}, \omega > 0} \frac{1}{\omega} \left[\pm \arccos \left(\frac{\alpha\gamma^2 + \alpha\omega^2 - \beta\gamma\delta}{\eta(\gamma^2 + \omega^2)} \right) + 2k\pi \right].$$

En este caso también se puede probar la positividad de las soluciones.

Teorema 4.3.1. *Supongamos que $(N(t), u(t))$ es una solución de (4.3.1) en el máximo intervalo de existencia $[t_0, t_1)$, entonces $N(t) > 0$ y $u(t) > 0$ en ese intervalo.*

Demostración. Supongamos como antes que existe un mínimo $s > t_0$ tal que $N(s) = 0$ o $u(s) = 0$. Si la primera en anularse es u , entonces:

$$u'(s) = \gamma N(s) > 0.$$

Si la primera en anularse es N (o ambas), en un mínimo $s > t_0$:

$$N'(s) = pN(s - \tau)e^{-N(s-\tau)} + \beta u(s) > 0.$$

Con esto se puede ver que si las funciones tienen condiciones iniciales positivas (para cierto $t \leq t_0$, no pueden anularse en $[t_0, t_1)$. \square

Definimos $\Delta := \alpha\gamma - \beta\delta > 0$, que necesitaremos para lo que sigue.

Teorema 4.3.2. *La solución de (4.3.1) es acotada; además:*

$$\begin{aligned}\overline{\lim}_{t \rightarrow \infty} N(t) &:= \limsup_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq \frac{\delta p}{e\Delta} \\ \overline{\lim}_{t \rightarrow \infty} u(t) &:= \limsup_{t \rightarrow \infty} u(t) \leq \frac{\gamma p}{e\Delta}.\end{aligned}\tag{4.3.7}$$

Demostración. Claramente

$$N'(t) \leq -\alpha N(t) + \beta u(t) + \frac{p}{e}, \quad t \geq t_0$$

pues

$$xe^{-x} \leq \frac{1}{e} \quad \forall x.$$

Entonces para cualquier $t_1 \geq t_0$ arbitrario:

$$N(t) \leq N(t_1)e^{-\alpha(t-t_1)} + \beta \int_{t_1}^t e^{-\alpha(t-s)} u(s) ds + d$$

donde $d = \frac{p}{\alpha e}$, pues se sabe que:

$$\int_{t_1}^t e^{-\alpha(t-s)} ds = \frac{1}{\alpha} (1 - e^{-\alpha(t-t_1)}) \rightarrow \frac{1}{\alpha} \quad \text{cuando } t \rightarrow +\infty.$$

Así

$$N(t) \leq N(t_1)e^{-\alpha(t-t_1)} + \beta \sup_{t_1 \leq s \leq t} u(s) \frac{1 - e^{-\alpha(t-t_1)}}{\alpha} + d \leq N(t_1)e^{-\alpha(t-t_1)} + \frac{\beta}{\alpha} \sup_{[t_1, +\infty)} u(s) + d$$

en consecuencia,

$$\overline{\lim}_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq \frac{\beta}{\alpha} \sup_{t_1 \leq s \leq t} u(s) + d$$

y como t_1 es arbitrario

$$\overline{N} := \overline{\lim}_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq \frac{\beta}{\alpha} \underbrace{\overline{\lim}_{t \rightarrow \infty} u(t)}_{=\bar{u}} + d.\tag{4.3.8}$$

Similarmente

$$\begin{aligned}u(t) &= u_0 e^{-\gamma t} + \delta \int_{t_1}^t e^{\gamma(s-t)} N(s) ds \leq u_0 e^{-\gamma t} + \frac{\delta}{\gamma} \sup_{t_1 \leq s \leq t} N(s) \Rightarrow \\ &\Rightarrow \limsup_{t \rightarrow \infty} u(t) \leq \frac{\delta}{\gamma} \sup_{t_1 \leq s \leq t} N(s)\end{aligned}$$

t_1 es como antes

$$\bar{u} \leq \frac{\delta}{\gamma} \overline{N}.\tag{4.3.9}$$

Por (4.3.8) y (4.3.9), se deduce que:

$$\overline{N} \leq \frac{\beta}{\alpha} \bar{u} + d \leq \frac{\beta}{\alpha} \frac{\delta}{\gamma} \overline{N} + d,$$

en conclusión:

$$\begin{aligned}\overline{N} &\leq \frac{\alpha d \gamma}{\alpha \delta - \beta \delta} = \frac{p \gamma}{e \Delta} \\ \bar{u} &\leq \frac{\alpha \delta d}{\alpha \gamma - \beta \delta} = \frac{p \delta}{e \Delta}.\end{aligned}$$

□

Ahora enunciaremos algunos resultados que servirán para demostrar que las soluciones de (4.3.1) verifican la condición de persistencia uniforme (ver [18].)

Proposición 4.3.1. *Si para algún $t \in (0; +\infty)$ se verifica que $N(t) < e^{-\alpha\tau}$ entonces $N(t - \tau) < 1$.*

Demostración. Se puede ver en (4.3.1) que $N'(t) > -\alpha N(t)$, resolviendo se deduce que $(e^{\alpha t} N(t))' > 0$ e integrando entre $t - \tau$ y t obtenemos

$$0 < \int_{t-\tau}^t (e^{\alpha s} N(s))' ds = e^{\alpha t} N(t) - e^{\alpha(t-\tau)} N(t - \tau)$$

por lo tanto:

$$N(t) > e^{-\alpha\tau} N(t - \tau).$$

En consecuencia se deduce:

$$N(t - \tau) < e^{\alpha\tau} N(t) < 1.$$

□

Proposición 4.3.2 (Persistencia de N). *La solución N de (4.3.1) verifica*

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} N(t) > 0.$$

Demostración. Supongamos que $\liminf_{t \rightarrow \infty} N(t) = 0$. Entonces podemos hallar una sucesión $t_n \rightarrow +\infty$ que verifique

$$N(t_n) = \min_{t \in [0, n]} N(t)$$

y además $N'(t_n) \leq 0$ tal que $N(t_n) \rightarrow 0$, en particular consideramos n lo suficientemente grande tal que $N(t_n) < \ln\left(\frac{p}{\alpha}\right)$ pero en este caso:

$$0 \geq -\alpha N(t_n) + pN(t_n - \tau)e^{-N(t_n - \tau)} \geq N(t_n)(-\alpha + pe^{-N(t_n)}) > 0.$$

que resulta absurdo. □

Teorema 4.3.3 (Persistencia uniforme de las soluciones). *Si $p > \alpha$, cualquier solución de (4.3.1), donde $u_0 > 0$ y $\varphi(t) > 0$ si $-\tau \leq t \leq 0$, satisface la siguiente desigualdad:*

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} N(t) \geq \mu, \quad \liminf_{t \rightarrow +\infty} u(t) \geq \frac{\delta\mu}{\gamma}$$

donde $\mu := \min\{\ln\left(\frac{p}{\alpha}\right), e^{-\tau\alpha}\}$.

Demostración. Fijemos una constante r tal que

$$0 < r < \mu$$

y supongamos^{III} que $\liminf_{t \rightarrow \infty} N(t) = r$.

Caso 1: Existe una sucesión $t_n \rightarrow +\infty$ tal que

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} N(t_n) = r, \quad N'(t_n) \leq 0.$$

En este caso, fijemos un n_0 tal que $N(t_{n_0}) < \min\{\ln\left(\frac{p}{\alpha}\right), e^{-\tau\alpha}\}$, entonces caben dos posibilidades:

^{III}Observemos que el caso $r = 0$ fue analizado en la proposición 4.3.2.

A. Fijamos $n_0 \in \mathbb{N}$ tal que $N(t_n - \tau) \geq N(t_n)$ para todo $n \geq n_0$ entonces: Con lo anterior se deduce

$$N(t_n) \leq N(t_n - \tau) < 1 \Rightarrow N(t_n - \tau)e^{-N(t_n - \tau)} \geq N(t_n)e^{-N(t_n)},$$

así se tiene

$$0 \geq N'(t_n) \geq -\alpha N(t_n) + pN(t_n - \tau)e^{-N(t_n - \tau)} \geq N(t_n)(-\alpha + pe^{-N(t_n)}) > 0$$

que es absurdo. Entonces hay que ver si se cumple lo contrario, es decir,

B. $N(t_n - \tau) < N(t_n)$ para todo $n \geq n_0$, entonces $N(t_n - \tau) \rightarrow r$, sabemos como antes que:

$$0 \geq N'(t_n) \geq -\alpha N(t_n) + pN(t_n - \tau)e^{-N(t_n - \tau)}$$

que al tomar límite $t \rightarrow \infty$

$$0 \geq -\alpha r + pre^{-r} > 0$$

que también es absurdo por la definición de r .

Caso 2: Si no se verifica el caso 1, entonces existe algún t_0 tal que $N(t) \leq r$ para todo $t \geq t_0$. En efecto, observemos que si esto no pasara, habría un conjunto

$$\mathcal{R} := \{t > 0 : N(t) > r\}$$

no acotado superiormente, entonces podríamos extraer una sucesión $(s_n) \subset \mathcal{R}$ con $s_n \rightarrow \infty$ tal que $N(s_n) > r$. Entonces, si $N(t) > r$ a partir de algún $t_1 \geq 0$ se puede elegir $N(t_n) = \min_{t \in [0, n]} N(t)$. Caso contrario, tomamos t_n

definido como el primer valor mayor que s_n donde $N(t_n) = r$. En ambas situaciones se observa que $N(t_n) \rightarrow r$ y $N'(t_n) \leq 0$, que sería como el caso 1.

En consecuencia, $N(t) \rightarrow r$ cuando $t \rightarrow +\infty$, así se deduce que también $N(t - \tau) \rightarrow r$ resultando igual al caso 1, por lo tanto esta alternativa no puede darse.

Para hallar la cota inferior de u usamos lo que acabamos de probar, que $\liminf_{t \rightarrow +\infty} N(t) \geq \mu$. Fijamos $t_0 > 0$ tal que $N(t) > \mu - \varepsilon$, con $\varepsilon \approx 0$ positivo, para $t \geq t_0$ y entonces se deduce de la segunda ecuación de (4.3.1) lo siguiente:

$$(e^{\gamma t} u(t))' = e^{\gamma t} \delta N(t)$$

$$e^{\gamma t} u(t) \geq u(t_0) + \delta \int_{t_0}^t e^{\gamma s} N(s) ds > u(t_0) + \delta \int_{t_0}^t e^{\gamma s} (\mu - \varepsilon) ds$$

y al integrar

$$u(t) \geq u(t_0)e^{-\gamma t} + \delta(\mu - \varepsilon) \frac{1 - e^{-\gamma(t_0 - t)}}{\gamma}.$$

Al tomar límite inferior: $\liminf_{t \rightarrow +\infty} u(t) \geq \frac{\delta(\mu - \varepsilon)}{\gamma}$, que como vale para cualquier ε pequeño, entonces

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} u(t) \geq \frac{\delta\mu}{\gamma},$$

lo que completa la demostración. □

4.3.2. Estabilidad Global

Para $x = (x_1, x_2) \in \mathbb{R}^2$, se considera la norma vectorial $\|x\|_\infty$, y para matrices $A = a_{ij}$, $i, j = 1, 2$ una norma $\|A\| = \max_{j=1,2} \sum_{i=1}^2 |a_{ij}(t)|$ y la medida para matrices $\rho_A(t) = \max_{i=1,2} \{a_{ii} + \sum_{j \neq i} |a_{ij}|\}$. Supongamos que todas las condiciones para (4.3.1) se satisfacen.

Teorema 4.3.4. *Supongamos que $(F_\varphi 0)(t) \equiv 0$ para $\varphi = 0$, $\Omega_0 \subset \mathbb{R}^2$ es un conjunto abierto que contiene al 0 y otro abierto $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ que atrae toda solución de (4.3.2) con condición inicial en Ω_0 .*

Supongamos también que existen números λ, τ tal que para cualquier $x = (N, u) \in C[t_0, \infty) \times C[t_0, \infty)$, $x(t) \in \Omega$ y $x(t_0) \in \Omega_0$ las siguientes desigualdades se mantienen para t :

$$\|(F_\varphi x)(t)\| \leq \lambda \sup_{t-\tau \leq s \leq t} \|x(s)\|, \quad \lambda < \mu := \liminf_{t \rightarrow \infty} -\rho_A(t),$$

donde λ y τ no dependen de φ . Entonces, el vector 0 es un atractor global para toda solución (4.3.2) con condición inicial en Ω_0 .

Demostración. Ver [13] □

Teorema 4.3.5. *Supongamos que $0 < p < \min\{\alpha - \beta, \delta - \gamma\}$, entonces el equilibrio $(N^*, u^*) = (0, 0)$ es global y asintóticamente estable.*

Demostración. A fin de probar estabilidad local, usamos la linealización de (4.3.1):

$$\begin{aligned} \dot{N}(t) &= -\alpha N(t) + \beta u(t) + pN(t - \tau) \\ \dot{u}(t) &= -\delta u(t) + \gamma N(t) \\ N(t) &= \varphi(t), \quad t \leq t_0, \quad u(0) = u_0. \end{aligned} \tag{4.3.10}$$

Este sistema se puede escribir en la forma de operador (4.3.3), donde:

$$(\mathcal{F}_\varphi(N, u))(t) = (p(N_\tau + \varphi_\tau(t)), 0)^T \tag{4.3.11}$$

y A es definida por (4.3.2). Para $t \geq t_0 + \tau$, se tiene $\varphi_\tau(t) = 0$ (de (4.3.3)), por lo tanto para $t \geq t_0 + 2\tau$,

$$\|(\mathcal{F}_\varphi(N, u))(t)\| \leq p \sup_{t-\tau \leq s \leq t} \|N(s)\|. \tag{4.3.12}$$

Para la matriz A tenemos:

$$\rho_A := \rho_A(t) = \max\{-\alpha + \beta, -\delta + \gamma\} = -\min\{\alpha - \beta, \delta - \gamma\},$$

así

$$-\rho_A = \min\{\alpha - \beta, \delta - \gamma\}.$$

Por Teorema 4.3.4, el sistema lineal (4.3.4) es exponencialmente estable; por lo tanto, el sistema no lineal (4.3.1) es localmente uniforme y estable. Además, la solución trivial de (4.3.1) es global y asintóticamente estable si consideramos el operador \mathcal{F} definido en 4.3.3.

Como $N(t) \geq 0$, $u(t) \geq 0$ (4.3.12) implica que $(N^*, u^*) = (0, 0)$ es un atractor a global y asintóticamente estable para (4.3.1). □

4.3.3. Análisis en un sistema no autónomo

Consideremos ahora el sistema (4.3.1) no autónomo con los coeficientes de proporción:

$$\begin{cases} \dot{N} + r_1(t)(\alpha N(t) - pN(t - \tau)e^{-N(t-\tau)} - \beta u(t)) = 0 \\ \dot{u} + r_2(t)(\delta u(t) - \gamma N(t)) = 0 \end{cases} \tag{4.3.13}$$

donde $r_i(t)$ son funciones positivas, medibles y esencialmente acotadas en $[0, \infty)$.

Si $\delta\alpha > \beta\gamma$, el sistema (4.3.13) tiene como equilibrio:

$$\boxed{N^* = \ln\left(\frac{p\delta}{\delta\alpha - \beta\gamma}\right) \quad u^* = \frac{\gamma}{\delta}N^*} \tag{4.3.14}$$

estos equilibrios son positivos si:

$$p\delta > \delta\alpha - \beta\gamma.$$

Definimos $\mathfrak{R}_i = \limsup_{t \rightarrow \infty} r_i(t)$, $\mathfrak{r}_i = \liminf_{t \rightarrow \infty} r_i(t)$.

Teorema 4.3.6. *Supongamos que un equilibrio positivo (N^*, u^*) del sistema (4.3.13) existe y para algún $\epsilon > 0$*

$$\max\{\mathfrak{R}_1 \frac{p}{e^2}, \mathfrak{R}_1 \frac{p}{e^{N^*}} - \epsilon, -\epsilon, \mathfrak{R}_1 \frac{p}{e^{N^*}} |1 - N^*|\} < \min\{\mathfrak{r}_1(\alpha - \beta), \mathfrak{r}_2(\delta - \gamma)\}$$

entonces este equilibrio es global y asintóticamente estable.

Demostración. Al sustituir: $x_1(t) := N(t) - N^*$, $x_2(t) := u(t) - u^*$, el sistema de condiciones iniciales (4.3.13) toma la forma

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= -r_1(t)(\alpha(x_1(t) + N^*) - p(x_1(t) + N^*)e^{-(x_1(t) + N^*)} - \beta(x_2(t) + u^*)) \\ \dot{x}_2(t) &= -r_2(t)(\delta(x_2(t) + u^*) - \gamma(x_1(t) + N^*)) \\ x(t_0) &= x_0, \quad x(t) = \psi(t), \quad t < t_0 \end{aligned} \tag{4.3.15}$$

donde $\psi(t) = \varphi(t) - N^*$, $x_2(t_0) = u_0 - u^*$. Empleamos la linealización ya utilizada para 4.3.5, si

$$\max\{0, \mathfrak{R}_1 \frac{p}{e^{N^*}} |1 - N^*|\} < \min\{\mathfrak{r}_1(\alpha - \beta), \mathfrak{r}_2(\delta - \gamma)\}$$

el sistema linealizado para 4.3.15 es exponencialmente estable. Este último prueba que el equilibrio positivo de 4.3.13 es local y uniformemente estable. Como en la demostración del Teorema 4.3.5, el sistema 4.3.15 puede escribirse en la forma de operadores, y la aplicación de la demostración en el teorema 5.2 de [18] produce lo siguiente:

Si

$$\max\{\mathfrak{R}_1 \frac{p}{e^2}, \mathfrak{R}_1 \frac{p}{e^{N^*}} - \epsilon, -\epsilon\} < \min\{\mathfrak{r}_1(\alpha - \beta), \mathfrak{r}_2(\delta - \gamma)\}$$

entonces el equilibrio trivial es un atractor global para el sistema (4.3.15). □

Parte III

Existencia de soluciones

Capítulo 5

Soluciones periódicas en ciclos biológicos

5.1. Introducción

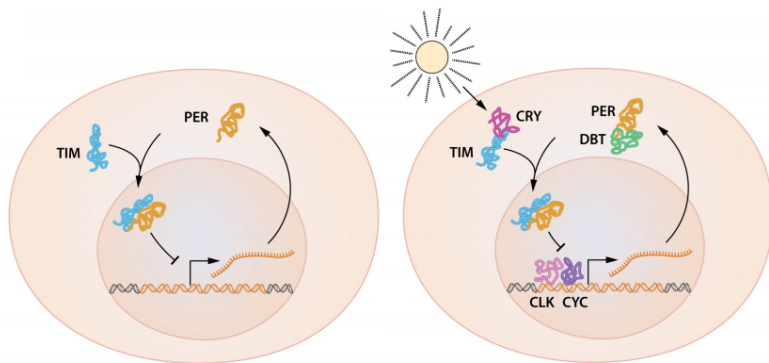


Figura 5.1: Ilustración simplificada del período de retroalimentación en la regulación de genes

hasta valores que reactivan el proceso.

El ciclo de la testosterona es el que tomaremos de ejemplo en este capítulo. En la literatura, existen muchos trabajos que estudian este ciclo planteando diferentes modelos basados en datos experimentales. Los modelos propuestos en los trabajos que citaremos en el desarrollo del capítulo son variados y representativos de la dinámica de procesos bioquímicos. Aquí analizaremos varios de estos modelos mediante Teoría de grado donde emplearemos resoluciones específicas para cada modelo con el propósito de demostrar para cada uno de ellos la existencia de soluciones periódicas.

También veremos un modelo de represión de enzimas y otro sobre ciclo circadiano donde también aplicaremos teoría de grado planteando demostraciones alternativas a las del ciclo hormonal para demostrar la existencia de soluciones periódicas.

El Grado Topológico es una herramienta útil para encontrar equilibrios estables en una amplia variedad de modelos con parámetros constantes, e incluso permite deducir la existencia de soluciones periódicas cuando esos parámetros son reemplazados por funciones periódicas.

Los modelos autoregulados son habituales en la naturaleza como describen [45, 49, 69]. Los ciclos hormonales son un buen ejemplo de proceso autoregulado en los cuales existe una realimentación negativa (inhibición) que se activa cuando cierta hormona supera un umbral crítico de concentración en sangre. Esta autoregulación permite que el proceso se desacelere hasta que la concentración de la hormona decaea

5.2. Un caso de ciclo hormonal

Consideremos un sistema conformado por un grupo de glándulas, cada una de ellas secreta una hormona que estimula la secreción de una siguiente, que sucesivamente genera otra hormona que estimula la secreción de otra glándula hasta llegar a una fase final.

En dicha fase, la creciente liberación de esta hormona inhibe a las anteriores (fenómeno que se ajusta a lo que se conoce como realimentación negativa) sometiendo al sistema entero a un decrecimiento de la producción.

Esto hace que la hormona final disminuya su concentración hasta un umbral mínimo que reactiva el proceso nuevamente.

Comportamientos de esta índole también se observan en ciertos sistemas enzimáticos.

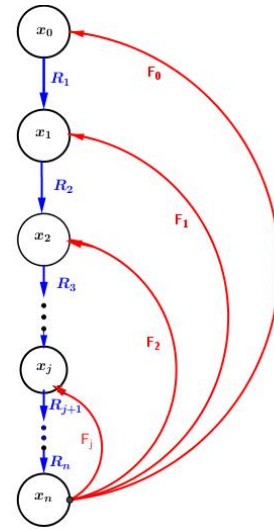


Figura 5.2: Un sistema de múltiples lazos de realimentación

El modelo que responde a la cinética de la figura (5.2) es el siguiente:

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = F(t, x_n(t - \tau_0)) - b_0(x_0(t)), \\ \frac{dx_j}{dt} = G_j(t, x_{j-1}(t - \varepsilon_j), x_n(t - \tau_j)) - b_j(x_j(t)), & 1 \leq j \leq n - 1 \\ \frac{dx_n}{dt} = H(t, x_{n-1}(t - \varepsilon_n)) - b_n(x_n(t)) \end{cases} \quad (5.2.1)$$

Aquí $\tau_i \geq 0$ y $\varepsilon_j \geq 0$, con $0 \leq i \leq n - 1$ y $1 \leq j \leq n$ son retardos.

De acuerdo con el modelo se observan las siguientes características:

1. $F, H : \mathbb{R} \times [0, +\infty) \rightarrow [0, \infty)$ y $G_j : \mathbb{R} \times [0, +\infty)^3 \rightarrow [0, \infty)$ son funciones continuas y T -periódicas en su primer coordenada para cierto período $T > 0$.
2. $b_i : [0, +\infty) \rightarrow [0, +\infty)$ son funciones estrictamente crecientes y $b_i(0) = 0$ para $i = 0, \dots, n$.
3. F es decreciente en la segunda coordenada, $F(t, x) > 0$ para todo $x \geq 0$ e $\text{Im}(F) \subseteq \text{Im}(b_0)$.
4. H es creciente en la segunda coordenada, $H(t, x) > 0$ para todo $x > 0$ e $\text{Im}(H) \subseteq \text{Im}(b_n)$.
5. G_j es creciente en la segunda coordenada y es decreciente en la tercera coordenada con $G_j(t, x, y) > 0$ para $x > 0$ e $\text{Im}(G_j) \subseteq \text{Im}(b_j)$, donde $j = 1, \dots, n - 1$.

Probaremos la existencia de soluciones positivas y T -periódicas de (5.2.1), más precisamente:

Teorema 5.2.1. *Si se verifican las características 1-5. Entonces el problema (5.2.1) tiene al menos una solución T -periódica $u = (x_0, x_1, \dots, x_n)$ tal que $x_k(t) > 0$ para todo t y todo k .*

5.2.1. Existencia de soluciones positivas y T -periódicas

En este caso utilizaremos el Teorema de Continuación (1.5.4) en el cono

$$\mathcal{K} := \{u \in C_T : x_0, x_1, \dots, x_n \geq 0\}$$

donde, como vimos, C_T es el espacio de Banach de las funciones continuas y periódicas

$$C_T := \{u \in C(\mathbb{R}, \mathbb{R}^{n+1}) : u(t) = u(t+T) \text{ para todo } t\},$$

provisto con la norma usual. Consideremos el operador lineal $L : C^1 \cap C_T \rightarrow C$ dado por $Lu := u'$ y el operador no lineal $N : \mathcal{K} \rightarrow C_T$ definido como el término de la derecha del sistema (5.2.1).

Definición 5.2.1. Se define el promedio de una función u

$$\bar{u} := \frac{1}{T} \int_0^T u(t) dt.$$

Identificando al espacio \mathbb{R}^{n+1} como el subconjunto de C_T compuesto por las funciones constantes, definimos la función $\phi : [0, +\infty)^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}^{n+1}$ dada por $\phi(x) := \overline{Nx}$, o sea:

$$\begin{aligned} \phi(x_0, x_1, \dots, x_n) = & \left(\frac{1}{T} \int_0^T F(t, x_n) dt - b_0(x_0), \frac{1}{T} \int_0^T G_1(t, x_1, x_n) dt - b_1(x_2), \right. \\ & \left. \dots, \frac{1}{T} \int_0^T H(t, x_{n-1}) dt - b_n(x_n) \right). \end{aligned}$$

Para aplicar el Teorema de Continuación (1.5.4) a este problema, supongamos que $u = (x_0, x_1, \dots, x_n) \in \mathcal{K}$ es una solución del sistema $Lu = \lambda Nu$ para algún $\lambda \in (0, 1)$. Buscaremos cotas que determinarán una elección apropiada de Ω .

Si suponemos que x_0 alcanza su máximo absoluto M_0 en cierto t^* , entonces $x_0'(t^*) = 0$ y así

$$b_0(M_0) = F(t^*, x_n(t^* - \tau_0)) \leq F(t^*, 0).$$

Fijando una constante $\mathcal{M}_0 > \max_{t \in \mathbb{R}} b_0^{-1}(F(t, 0))$, concluimos que $x_0(t^*) < \mathcal{M}_0$. Ahora observamos que si x_1 alcanza su máximo absoluto M_1 en algún t^* , entonces

$$b_1(M_1) = G_1(t^*, x_0(t^* - \varepsilon_1), x_n(t^* - \tau_1)) \leq G_1(t^*, M_0, 0) \leq G_1(t^*, \mathcal{M}_0, 0).$$

De esta forma, podemos fijar una constante $\mathcal{M}_1 > \max_{t \in \mathbb{R}} b_1^{-1}(G_1(t, \mathcal{M}_0, 0))$ y entonces $M_1 < \mathcal{M}_1$.

Análogamente para los casos $j = 2, \dots, n-1$ se pueden hallar valores $\mathcal{M}_j > \max_{t \in \mathbb{R}} b_j^{-1}(G_j(t, \mathcal{M}_{j-1}, 0))$ tales que $x_j(t) < \mathcal{M}_j$ para todo t .

En la última ecuación, suponemos que x_n alcanza su máximo absoluto M_n para cierto t^* , entonces

$$b_n(M_n) = H(t^*, x_{n-1}(t^* - \varepsilon_n)) \leq H(t^*, \mathcal{M}_{n-1}).$$

Así, podemos fijar $\mathcal{M}_n > \max_{t \in \mathbb{R}} b_n^{-1}(H(t, \mathcal{M}_{n-1}))$ y concluir que $x_n(t^*) < \mathcal{M}_n$.

Para las cotas inferiores, van a ser útiles las cotas superiores halladas previamente. Primero supongamos que x_0 alcanza su mínimo absoluto m_0 en cierto t_* , de esta forma,

$$b_0(m_0) = F(t_*, x_n(t_* - \tau_0)) \geq F(t_*, \mathcal{M}_n) > 0.$$

Por lo tanto, se puede elegir una constante positiva $\mathbf{m}_0 < \min_{t \in \mathbb{R}} b_0^{-1}(F(t, \mathcal{M}_n))$ de modo que $m_0 > \mathbf{m}_0$.

¹Ver Amster [6], página 149.

Análogamente, fijamos $\mathbf{m}_j > 0$ tales que $\mathbf{m}_j < b_j^{-1}(G_j(t, \mathbf{m}_{j-1}, \mathcal{M}_n))$ para todo t y concluimos que entonces $x_j(t) > \mathbf{m}_j$ para todo t y $1 \leq j \leq n-1$.

Finalmente, se fija un valor positivo \mathbf{m}_n tal que $\mathbf{m}_n < b_n^{-1}(H(t, \mathbf{m}_{n-1}))$ para todo t , entonces $x_n(t) > \mathbf{m}_n$ para todo t .

En síntesis, la primera condición del Teorema de Continuación se satisface sobre

$$\Omega := \{(x_0, x_1, \dots, x_n) \in C_T : \mathbf{m}_0 < x_0(t) < \mathcal{M}_0, \dots, \mathbf{m}_j < x_j(t) < \mathcal{M}_j, \dots, \mathbf{m}_n < x_n(t) < \mathcal{M}_n\}$$

para todo $1 \leq j \leq n-1$.

Por otro lado, se define el conjunto $Q := \Omega \cap \mathbb{R}^{n+1} = (\mathbf{m}_0, \mathcal{M}_0) \times \dots \times (\mathbf{m}_n, \mathcal{M}_n)$, sobre las caras de este cubo estudiaremos el comportamiento de ϕ .

Sea $x \in Q$ y suponemos fijado $x_0 = \mathbf{m}_0$, entonces existe algún \hat{t} tal que

$$\frac{1}{T} \int_0^T F(t, x_n) dt - b_0(\mathbf{m}_0) = F(\hat{t}, x_n) - b_0(\mathbf{m}_0) > F(\hat{t}, x_n) - F(\hat{t}, \mathcal{M}_n) \geq 0.$$

También fijamos $x_0 = \mathcal{M}_0$, entonces

$$\frac{1}{T} \int_0^T F(t, x_n) dt - b_0(\mathcal{M}_0) = F(\tilde{t}, x_n) - b_0(\mathcal{M}_0) < F(\tilde{t}, x_n) - F(\tilde{t}, 0) \leq 0.$$

análogamente, para todo $j = 1, \dots, n-1$ se ve que

$$\frac{1}{T} \int_0^T G_j(t, x_{j-1}, x_n) dt - b_j(\mathbf{m}_j) = G_j(\hat{t}, x_{j-1}, x_n) - b_j(\mathbf{m}_j) \geq G(\hat{t}, \mathbf{m}_{j-1}, \mathcal{M}_n) - b_j(\mathbf{m}_j) > 0,$$

$$\frac{1}{T} \int_0^T G_j(t, x_{j-1}, x_n) dt - b_j(\mathcal{M}_j) = G(\tilde{t}, x_{j-1}, x_n) - b_j(\mathcal{M}_j) \leq G(\tilde{t}, \mathcal{M}_{j-1}, 0) - b_j(\mathcal{M}_j) < 0$$

y

$$\frac{1}{T} \int_0^T H(t, x_{n-1}) dt - b_n(\mathbf{m}_n) = H(\hat{t}, x_{n-1}) - b_n(\mathbf{m}_n) \geq H(\hat{t}, \mathbf{m}_{n-1}) - b_n(\mathbf{m}_n) > 0,$$

$$\frac{1}{T} \int_0^T H(t, x_{n-1}) dt - b_n(\mathcal{M}_n) = H(\tilde{t}, x_{n-1}) - b_n(\mathcal{M}_n) \leq H(\tilde{t}, \mathcal{M}_{n-1}) - b_n(\mathcal{M}_n) < 0.$$

Se deduce que vale la segunda condición del Teorema de Continuación. Además, si consideramos la homotopía $h : \overline{Q} \times [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}^{n+1}$ dada por

$$h(x, \lambda) := (1 - \lambda)(\mathbf{p} - x) + \lambda\phi(x)$$

donde

$$\mathbf{p} := \left(\frac{\mathcal{M}_0 + \mathbf{m}_0}{2}, \dots, \frac{\mathcal{M}_n + \mathbf{m}_n}{2} \right)$$

entonces $h \neq 0$ on $\partial Q \times [0, 1]$. En efecto, si $h(x, \lambda) = 0$ para algún $x = (x_0, x_1, \dots, x_n) \in \partial Q$, entonces podemos suponer por ejemplo que $x_0 = \mathcal{M}_0$ y entonces

$$0 = h_1(x, \lambda) = (1 - \lambda) \overbrace{\frac{\mathbf{m}_0 - \mathcal{M}_0}{2}}^{<0} + \lambda \overbrace{\phi_1(\mathcal{M}_0, x_1, \dots, x_n)}^{<0} < 0,$$

lo que es una contradicción. Los casos restantes reflejan un resultado similar por la forma en que elegimos las cotas.

Por la invarianza por homotopías del grado de Brouwer, concluimos que

$$\deg(\phi, Q, 0) = \deg(\mathbf{p} - Id, Q, 0) = (-1)^{n+1}$$

lo cual completa la demostración.

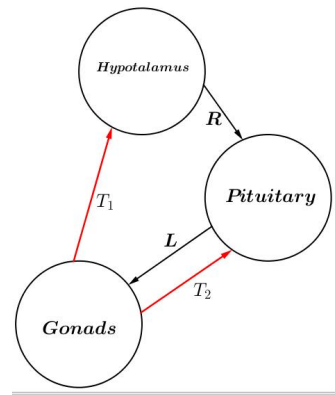
Observación 13. La demostración anterior no depende del valor de los retardos; en particular, el resultado también es válido para el caso sin retardos.

Observemos también que, cuando el sistema es autónomo, las hipótesis implican la existencia de un equilibrio positivo, que en particular es una solución en \mathcal{K} . Por lo tanto, en términos generales, el resultado anterior muestra que bajo las mismas condiciones, que implican la existencia de un equilibrio positivo para el caso autónomo, también implican la existencia de soluciones θ -periódicas, cuando los parámetros constantes del modelo sean reemplazados con θ -funciones periódicas. En el caso autónomo, se sabe que la presencia de retrasos puede causar la aparición de soluciones periódicas no constantes; por lo tanto, en futuros trabajos se espera que se puedan obtener soluciones adicionales para el caso no autónomo bajo relaciones apropiadas entre θ y los retardos.

5.3. Modelos de la Testosterona

El siguiente sistema es citado en [31] y [76], que se basa en el modelo propuesto por Smith [80] y presenta características más generales.

Consideremos el modelo de la Figura 5.3 del ciclo de la Testosterona (ver Murray [69]), donde las diferentes variables son concentraciones dependientes del tiempo t , de la hormona secretada por el hipotálamo liberadora de la Luteinizante (*LHRH*), representada por $R(t)$, la hormona Luteinizante (*LH*), dada por $L(t)$, secretada por la glándula pituitaria y, finalmente, la hormona Testosterona (*TH*) producida por los testículos y que representamos con $T(t)$.



Un modelo autónomo general y simplificado describe la interacción bioquímica de las hormonas *LH*, *LHRH* y *TH* en este caso.

La estructura del sistema con realimentación negativa consiste en tres ecuaciones diferenciales con retardo.

Observación 14. Se supone que altos niveles de testosterona, T afecta la producción de hormona liberadora (luteinizing releasing) R y luteinizante L

Figura 5.3: Ciclo de la testosterona

$$\begin{aligned} \frac{dR}{dt} &= F(t, T(t - \tau_0)) - b_0(R(t)), \\ \frac{dL}{dt} &= g_1(R(t - \tau_1), T(t - \tau_2)) - b_1(L(t)), \\ \frac{dT}{dt} &= g_2(L(t - \tau_3)) - b_2(T(t)). \end{aligned} \tag{5.3.1}$$

Este modelo tiene la forma de (5.2.1) y las condiciones 1-5 son satisfechas si $b_i(x)$ son funciones crecientes y positivas $i = 1, 2, 3$, g_1 es creciente en su primera variable y decreciente en la segunda, g_2 es creciente y $g_j \geq 0, j = 1, 2$. Los retardos $\tau_i \geq 0$ son constantes (alguno diferente de cero) y F es positiva y estrictamente decreciente en X y θ -periódica en t .

Con dicha estructura, Murray [69] propuso en 1989 un modelo autónomo simplificado con:

$$b_i(x) = \beta_i x, \quad \beta_i > 0, \quad g_1(x, y) = \alpha_1 x, \quad g_2(x) = \alpha_2 x, \quad \alpha_j > 0, \quad F(x) = \frac{\kappa_1}{\kappa_2 + x^m}, \quad m \in \mathbb{N} \quad \tau_1 = \tau_2 = 0$$

donde $\kappa_j > 0$ son los parámetros constantes del sistema. Este modelo no contempla el feedback gonadas-pituitaria, como se puede apreciar en la forma que tiene g_1 .

Las funciones g_j representan las tasas de producción de L y X , b_i son las respectivas tasas de decaimiento en el flujo sanguíneo. Se supone que el rastro de cada una de estas hormonas tiende a desaparecer del flujo sanguíneo según la cinética del sistema (ver Das et al. [31]).

5.3.0.1. Algunos modelos alternativos

En lo que sigue, analizaremos versiones no autónomas de dos modelos propuestos por Greenhalgh [40] y Liu [56], respectivamente.

Las diferencias que observaremos con respecto al modelo (5.3.1), presentado en la sección anterior implican que no podamos aplicar nuestro resultado principal directamente; de todas formas, encontraremos condiciones apropiadas para probar la existencia de soluciones θ -periódicas.

5.3.1. Un modelo con una nueva concentración: Las células de Leydig

En el año 1991 Liu y Deng [56] propusieron el siguiente modelo tetra-dimensional teniendo en cuenta las mismas concentraciones que (5.3.1) considerando la concentración de células de Leydig. Estas células son la principal fuente de testosterona, que producen en presencia de la hormona luteinizante:

$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= \frac{a_0 + a_1R(t) + a_2R(t)^2}{1 + b_1T(t) + b_2T(t)^2 + c_1R(t) + c_2R(t)^2} - d_0R(t), \\ \frac{dL}{dt} &= \frac{a_3 + a_4R(t)}{1 + b_3T(t) + c_3R(t)} - d_1L(t), \\ \frac{dT}{dt} &= k_1 + k_2L(t) + \frac{k_3 + k_4L(t)}{1 + k_5L(t)}G(t) - d_2T(t), \\ \frac{dG}{dt} &= \frac{k_6L(t)}{1 + k_7L(t) + qR(t)T(t)} - d_3G(t).\end{aligned}\tag{5.3.2}$$

En el sistema, G es el número de células de Leydig efectivas. Debido a su baja tasa de proliferación, en algunos trabajos como [56] consideran a G en un estado cuasi estacionario, de este modo el sistema (5.3.2) se reduce a un sistema de tres ecuaciones. De todas formas esta suposición no forma parte de nuestro análisis. De acuerdo con [56], este modelo no requiere la presencia de retardos porque se cree que la interacción entre las hormonas es inmediata; de todos modos nuestra demostración es perfectamente adaptable para el caso con retardo también. Como antes, reemplazaremos los parámetros constantes por funciones θ -periódicas.

Proposición 5.3.1. *Supongamos que los parámetros de (5.3.2) son funciones positivas θ -periódicas, entonces el sistema tiene una solución θ -periódica positiva.*

Demostración. Si $\mathbf{L}u = \lambda \mathbf{N}u$ donde $u = (R, L, T, G)$ y $0 < \lambda < 1$, entonces se deduce para cierto t^* donde $R(t^*) = R_{max}$,

$$d_0(t^*)R_{max} \leq \frac{a_0(t^*) + a_1(t^*)R_{max} + a_2(t^*)R_{max}^2}{1 + c_1(t^*)R_{max} + c_2(t^*)R_{max}^2} < C_R\tag{5.3.3}$$

para alguna constante positiva C_R , entonces podemos considerar $\mathcal{R} := \frac{C_R}{d_{0min}}$.

Además, si G alcanza su máximo valor en algún t^* , entonces por la última ecuación, se obtiene:

$$d_3(t^*)G_{max} < \frac{k_6(t^*)}{k_7(t^*)},$$

esto es,

$$G_{max} < \mathcal{G} := \left(\frac{k_6}{k_7 d_3} \right)_{max}.$$

De manera similar, obtenemos cotas para L en virtud de la segunda ecuación. Denotamos nuevamente t^* el valor donde se alcanza el máximo valor L_{max} :

$$d_1(t^*)L_{max} < \frac{a_3(t^*) + a_4(t^*)R(t^*)}{1 + c_3(t^*)R(t^*)} \leq C_L,$$

para algún C_L dependiente de los parámetros, o sea,

$$L_{max} < \mathcal{L} := \frac{C_L}{d_{1min}}.$$

Respecto a T , analizamos la tercera ecuación:

$$d_2(t^*)T_{max} \leq k_1(t^*) + k_2(t^*)L(t^*) + \underbrace{\frac{k_3(t^*) + k_4L(t^*)}{1 + k_5(t^*)L(t^*)} G(t^*)}_{\leq K_T} < k_{1max} + k_{2max}\mathcal{L} + K_T\mathcal{G} := C_T.$$

en otras palabras,

$$T_{max} < \mathcal{T} := \frac{C_T}{d_{2min}}$$

Las cotas inferiores se obtienen de manera similar. Comencemos con la segunda ecuación, supongamos que L alcanza su mínimo en cierto $t_* > 0$, entonces

$$d_1(t_*)L_{min} > \left(\frac{a_3}{1 + b_3\mathcal{T} + c_3\mathcal{R}} \right)_{min} := c_L.$$

así,

$$L_{min} > \mathfrak{l} := \frac{c_L}{d_{1max}}.$$

De manera análoga, de la tercera ecuación deducimos:

$$T_{min} > \mathfrak{t} := \left(\frac{k_2}{d_2} \right)_{min} \mathfrak{l} + \left(\frac{k_1}{d_2} \right)_{min}.$$

Ahora supongamos que G alcanza su mínimo en algún $t_* > 0$, entonces

$$d_3(t_*)G_{min} > \frac{k_6(t_*)\mathfrak{l}}{1 + k_7(t_*)\mathcal{L} + q(t_*)\mathcal{R}\mathcal{T}},$$

lo que implica

$$G_{min} > \mathfrak{g} := \left(\frac{k_6\mathfrak{l}}{d_3(1 + k_7\mathcal{L} + q\mathcal{R}\mathcal{T})} \right)_{min}.$$

Finalmente, una cota inferior para R se obtiene de la primera ecuación:

$$R_{min} > \left(\frac{a_0}{d_0(1 + b_1\mathcal{T} + b_2\mathcal{T}^2 + c_1\mathcal{R} + c_2\mathcal{R}^2)} \right)_{min}.$$

Cálculos directos muestran que si ϕ y Q se definen como en la sección anterior, entonces

$$\deg(\phi, Q, 0) = \pm 1$$

y se verifica el Teorema de Continuación. □

El modelo (5.3.2) se propuso con el fin de mejorar un sistema planteado por Cartwright-Husein [22], según el cual, la concentración de LH (L) decae debido a la tasa de producción de testosterona. Cuando las concentraciones de LH y T caen debajo de cierto umbral, la producción de LHRH del hipotálamo se activa de nuevo. Para describir este mecanismo, en el artículo de [22] se emplea una función escalón de Heaviside para sus sistemas; sin embargo, en un trabajo posterior Liu y Deng cuestionaron la validez de este modelo porque según [56]: *‘Es difícil darle un sentido físico o fisiológico a la función escalón de Heaviside en estos modelos, porque hay dos términos negativos en el argumento de la función de Heaviside, nos parece difícil de imaginar que ese término represente el valor umbral del feedback negativo.’* (ver [56]). Este modelo también se discute en [40]).

Una situación más realista puede verse en el siguiente ejemplo.

5.3.1.1. Un ejemplo basado en observaciones

Para describir la dinámica del ciclo de la testosterona, Greenhalgh-Khan [40] introdujeron un modelo basado en evidencia experimental:

$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= \frac{b_1 R(t)}{(L(t) + b_3 T(t))^k} - b_2 R(t), \\ \frac{dL}{dt} &= \frac{c_1 R(t)^k L(t)}{R(t)^k + b_5 T(t)^k} - c_2 L(t), \\ \frac{dT}{dt} &= (b_6 L(t - \tau) - b_4) T(t).\end{aligned}\tag{5.3.4}$$

Nuevamente consideraremos que los parámetros de (5.3.4) son funciones positivas, θ -periódicas continuas.

Proposición 5.3.2. *Supongamos que k , b_i y c_j son funciones estrictamente positivas, continuas y θ -periódicas donde*

$$c_1(t) > c_2(t) \quad y \quad \int_0^\theta c_2(t) dt + \ln \left(\frac{b_4}{b_6} \right)_{max} < \frac{1}{k} \ln \left(\frac{b_1}{b_2} \right)_{min}.$$

Entonces el sistema admite al menos una solución θ -periódica positiva.

Demostración. En los términos del Teorema de Continuación 1.5.4 se observa que si $\mathbf{L}u = \lambda \mathbf{N}u$ para $u := (R, L, T) \in \mathcal{K}^\circ$ y $\lambda \in (0, 1)$ entonces

$$R'(t) > -b_2(t)R(t), \quad L'(t) > -c_2(t)L(t), \quad T'(t) > -b_4(t)T(t).$$

Por la periodicidad, podemos fijar $t^* < t_*$ con $t_* - t^* < \theta$ tal que $R(t_*) = R_{min}$ y $R(t^*) = R_{max}$. Al integrar la desigualdad $(\ln R)'(t) > -b_2(t)$ entre t^* y t_* se deduce:

$$R_{max} < e^{B_2} R_{min}$$

donde $B_2 := \int_0^\theta b_2(t) dt$. De manera similar:

$$L_{max} < e^{C_2} L_{min}, \quad T_{max} < e^{B_4} T_{min}$$

con

$$C_2 := \int_0^\theta c_2(t) dt, \quad B_4 := \int_0^\theta b_4(t) dt.$$

Además, si observamos la tercera ecuación, se tiene que para algún ξ ,

$$L(\xi - \tau) = \frac{b_4}{b_6}(\xi),$$

de aquí deducimos:

$$L_{min} \leq \left(\frac{b_4}{b_6} \right)_{max} \quad y \quad L_{max} \geq \left(\frac{b_4}{b_6} \right)_{min}.$$

en consecuencia,

$$L_{max} < e^{C_2} L_{min} \leq e^{C_2} \left(\frac{b_4}{b_6} \right)_{max} := \mathcal{L}$$

y

$$L_{min} > e^{-C_2} L_{max} \geq e^{-C_2} \left(\frac{b_4}{b_6} \right)_{min} := \mathcal{I}.$$

Ahora veamos que de la primera ecuación, para cierto ξ ,

$$\left(\frac{b_1(\xi)}{b_2(\xi)} \right)^{1/k} = L(\xi) + b_3(\xi)T(\xi).$$

así se obtiene:

$$T_{max} < e^{B_4} T_{min} \leq e^{B_4} \left(\frac{\left(\frac{b_1}{b_2}\right)^{1/k} - \mathfrak{l}}{b_3} \right)_{max} := \mathcal{T}$$

$$T_{min} > e^{-B_4} T_{max} \geq e^{-B_4} \left(\frac{\left(\frac{b_1}{b_2}\right)^{1/k} - \mathcal{L}}{b_3} \right)_{min} := \mathfrak{t}.$$

Notemos que $\mathfrak{t} > 0$, porque $\frac{b_1}{b_2}(t) > \mathcal{L}^k$ para todo t . Finalmente, de la segunda ecuación, como antes, para algún ξ ,

$$\frac{c_1(\xi)R(\xi)^k}{R(\xi)^k + b_5(\xi)T(\xi)^k} = c_2(\xi),$$

esto es

$$(c_1(\xi) - c_2(\xi))R(\xi)^k = c_2(\xi)b_5(\xi)T(\xi)^k.$$

Como $c_2(t) < c_1(t)$ para todo t , se concluye que

$$R_{max} < e^{B_2} R_{min} \leq e^{B_2} \left(\frac{c_2 b_5}{c_1 - c_2} \right)_{max}^{1/k} \mathcal{T} := \mathcal{R},$$

$$R_{min} > e^{-B_2} R_{max} \geq e^{-B_2} \left(\frac{c_2 b_5}{c_1 - c_2} \right)_{min}^{1/k} \mathfrak{t} := \mathfrak{r} > 0.$$

Para completar la demostración, procederemos como hicimos en la sección 5.2.1.

Definimos ϕ como antes sobre el conjunto

$$\bar{Q} := \{(R, L, T) \in \mathbb{R}^3 : \mathfrak{r} \leq R \leq \mathcal{R}, \mathfrak{l} \leq L \leq \mathcal{L}, \mathfrak{t} \leq T \leq \mathcal{T}\}.$$

Se verifica directamente que

$$\phi_3(R, \mathcal{L}, T) = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta T (b_6(t)\mathcal{L} - b_4(t)) dt = T \left(\bar{b}_6 e^{C_2} \left(\frac{b_4}{b_6} \right)_{max} - \bar{b}_4 \right) > 0$$

porque en virtud del teorema de valor medio de Cauchy, existe ξ tal que $\frac{\bar{b}_4}{\bar{b}_6} = \frac{b_4(\xi)}{b_6(\xi)} \leq \left(\frac{b_4}{b_6} \right)_{max}$. En el mismo sentido, se deduce que

$$\phi_3(R, \mathfrak{l}, T) = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta T (b_6(t)\mathfrak{l} - b_4(t)) dt = T \left(\bar{b}_6 e^{-C_2} \left(\frac{b_4}{b_6} \right)_{min} - \bar{b}_4 \right) < 0.$$

Ahora, verificamos que

$$\phi_1(R, L, \mathcal{T}) = \frac{R}{\theta} \int_0^\theta \left(\frac{b_1(t)}{(L + b_3(t)\mathcal{T})^k} - b_2(t) \right) dt < \frac{R}{\theta} \int_0^\theta \left(\frac{b_1(t)}{(\mathfrak{l} + b_3(t)\mathcal{T})^k} - b_2(t) \right) dt;$$

así, tomando un valor grande para \mathcal{T} de ser necesario, concluimos que $\phi_1(R, L, \mathcal{T}) < 0$. Por otro lado, como $\frac{b_1}{b_2}(t) > \mathcal{L}^k$, y tomando \mathfrak{t} lo suficientemente chico, deducimos que,

$$\phi_1(R, L, \mathfrak{t}) > \frac{R}{\theta} \int_0^\theta \left(\frac{b_1(t)}{(\mathcal{L} + b_3(t)\mathfrak{t})^k} - b_2(t) \right) dt > 0.$$

Finalmente, analizamos la segunda coordenada de $(R, L, T) \in \bar{Q}$

$$\phi_2(R, L, T) = \frac{L}{\theta} \int_0^\theta \frac{(c_1(t) - c_2(t))R^k - c_2(t)b_5(t)T^k}{R^k + b_5(t)T^k} dt.$$

Como las cotas para T están fijadas y $c_1(t) > c_2(t)$ para todo t , se ve que

$$\phi_2(R, L, T) > 0 \quad \text{para } R \gg 0$$

y

$$\phi_2(R, L, T) < 0 \quad \text{para } R \ll 1.$$

Esto quiere decir que podemos hacer que \mathcal{R} sea más grande y τ más chico para verificar los cambios de signo de ϕ y continuar la demostración como en el Teorema 5.5.1. □

5.4. Represión de enzimas

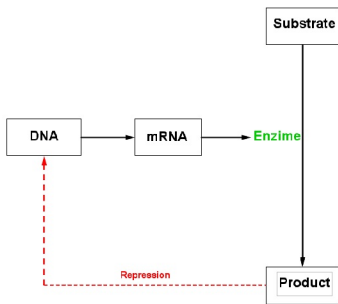


Figura 5.4: Sistema de represión de enzimas.

Este modelo fue introducido por Goodwin en [43], el cual describe la auto-regulación hecha por metabolitos para reprimir las enzimas que son necesarias para su propia síntesis inhibiendo la transcripción de ADN a mRNA (Ácido Ribonucleico de transferencia o *mensajero*).

El sistema de ecuaciones diferenciales viene dado por

$$\begin{aligned} \frac{dM}{dt} &= \frac{V}{D + P(t)^m} - \alpha M(t), \\ \frac{dE}{dt} &= bM(t) - cE(t), \end{aligned} \quad (5.4.1)$$

$$\frac{dP}{dt} = dE(t) - kP(t),$$

que tiene casi la misma estructura que el modelo de la testosterona estudiado antes.

En (5.4.1), la función M representa las concentraciones de mRNA, E es la concentración de enzima, y P la concentración de producto de la reacción de enzima y sustrato.

Las constantes, V , D así como α , b , c , d y k son parámetros positivos. El número m es el *Coefficiente de Hill* que cuantifica la unión cooperativa entre un ligando específico con una macromolécula relacionada con otros ligandos de la misma macromolécula.

Como el ADN no se destruye ni se crea en todo este proceso, no hay una tasa de variación para este componente. Entonces, no es necesaria una ecuación para su concentración (ver [69]).

Observemos que el modelo propuesto es autónomo en (5.4.1); así, la solución es un equilibrio. Sin embargo, la conclusión de nuestro resultado principal sigue valiendo en el caso en que los parámetros constantes sean reemplazados por funciones T -periódicas como ya dijimos antes y se deduce la existencia de alguna solución no constante T -periódica.

5.5. Oscilaciones circadianas en la mosca de la fruta

Consideremos el modelo propuesto por Goldbeter [45], donde se muestra la variación del PER (*Period of messenger of Ribo-Nucleic Acid (mRNA)*) en la *Drosophila* (conocida como “mosca de la fruta”), vinculada a los ritmos circadianos.

Como se verá en el ejemplo, se estudiará una versión no autónoma del modelo con el propósito de probar la existencia de soluciones periódicas mediante Teoría de Grado de Leray-Schauder.

En el modelo original, se prueba la existencia de un estado estacionario positivo bajo condiciones apropiadas, mediante el uso de grado de Brouwer. Al igual que en los ejemplos anteriores, cuando los parámetros son reemplazados por funciones periódicas, bajo las mismas condiciones antes mencionadas, se prueba la existencia de soluciones periódicas.

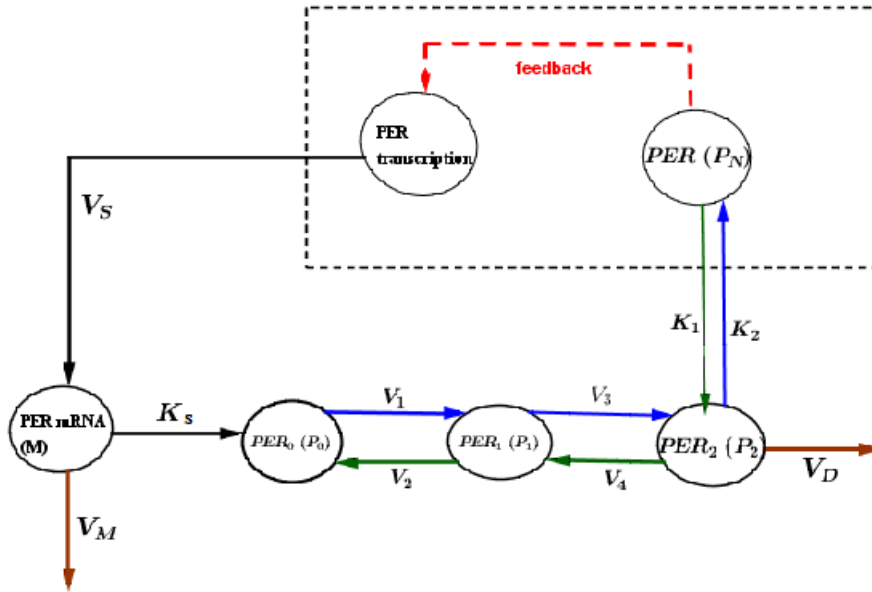


Figura 5.5: El modelo de la variación circadiana en PER.

5.5.1. Características generales del modelo

1. Este feedback negativo se describe mediante una función tipo Hill donde n representa el grado de cooperatividad y $K(t)$, el umbral de represión.
2. P_N se comporta como inhibidor para PER .
3. Las constantes K_s, K_i son las constantes de Michaelis de la kinasa(s) y la fosfatasa(s) que intervienen en la fosforilación reversible de P_0 en P_1 , y de P_1 , en P_2 y V_j es la máxima velocidad de reacción. Estos parámetros son positivos.
4. La acumulación máxima de citosol está dada por V_s .
5. El citosol se degrada enzimáticamente a través de una reacción Michaeliana con velocidad máxima V_m .
6. Las funciones del sistema:
 - a) La concentración de citosol es M .
 - b) Los diferentes estados de proteína: no fosforilada (P_0), monofosforilada (P_1) y bi-fosforilada (P_2).
 - c) La fosforilación completa de PER (P_2) también se degrada con una reacción Michaeliana, a una velocidad máxima V_d y es transportada al núcleo, a una velocidad caracterizada por una constante k_1 .
7. La tasa de síntesis de PER, proporcional a M , es representada por la constante de velocidad K_s .
8. El PER bifosforilado (P_N) en citosol se representa por la constante k_2 .
9. El modelo se puede extender para incluir un gran número de residuos fosforados.

Con lo anterior en mente, nuestra versión no autónoma del modelo de Goldbeter es:

$$\begin{aligned}
\frac{dM}{dt} &= \frac{V_S(t)K_1(t)^n}{K_1^n(t) + P_N(t)^n} - \frac{V_m(t)M(t)}{K_{m_1}(t) + M(t)}, \\
\frac{dP_0}{dt} &= K_s(t)M(t) + \frac{V_2(t)P_1(t)}{K_2(t) + P_1(t)} - \frac{V_1(t)P_0(t)}{K_1(t) + P_0(t)}, \\
\frac{dP_1}{dt} &= \frac{V_1(t)P_0(t)}{K_1(t) + P_0(t)} + \frac{V_4(t)P_2(t)}{K_4(t) + P_2(t)} - P_1(t) \left(\frac{V_2(t)}{K_2(t) + P_1(t)} + \frac{V_3(t)}{K_3(t) + P_1(t)} \right), \\
\frac{dP_2}{dt} &= \frac{V_3(t)P_1(t)}{K_3(t) + P_1(t)} + k_2(t)P_N(t) - P_2(t) \left(k_1(t) + \frac{V_4(t)}{K_4(t) + P_2(t)} + \frac{V_d(t)}{K_d(t) + P_2(t)} \right), \\
\frac{dP_N}{dt} &= k_1(t)P_2(t) - k_2(t)P_N(t)
\end{aligned} \tag{5.5.1}$$

donde K_i , $i = 1, 2, 3, 4, d, m_1, s$, k_1 , k_2 y V_j , $j = 1, 2, 3, 4, S, m, d$ son funciones continuas, estrictamente positivas, y T -periódicas. Bajo suposiciones apropiadas, que luego especificaremos, se prueba que el sistema (5.5.1) admite al menos una solución T -periódica.

5.5.2. Existencia de soluciones periódicas

Como antes, para aplicar teoría de grado a (5.5.1), consideramos el espacio de funciones continuas T -periódicas

$$C_T := \{u \in C(\mathbb{R}, \mathbb{R}^5) : u(t) = u(t+T) \text{ for all } t\},$$

con la norma usual, y el cono positivo

$$\mathcal{K} := \{u \in C_T : u_j \geq 0, j = 1, \dots, 5\}.$$

El problema original se escribe $Lu = Nu$, donde L , N , \bar{u} y $\phi(x)$ se definen de manera similar a los ejemplos anteriores.

En este caso identificamos \mathbb{R}^5 con un subconjunto de funciones de C_T .

Ahora nos proponemos aplicar el Teorema de Continuación para este problema de manera similar a las secciones previas.

5.5.2.1. Cotas a priori

En esta sección hallaremos cotas apropiadas para la solución del problema $Lu = \lambda Nu$ donde $\lambda \in (0, 1)$. Fijemos la siguiente notación para los máximos y mínimos de todas las funciones del modelo:

$$0 < v_i \leq V_i(t) \leq \mathcal{V}_i, \quad 0 < \kappa_j \leq K_j(t) \leq \mathcal{K}_j, \quad 0 < \hat{k}_l \leq k_l(t) \leq \mathbb{k}_l, \quad \forall i, j, l.$$

Supongamos que $u \in \mathcal{K}^\circ$ satisface que $Lu = \lambda Nu$ para algún $0 < \lambda < 1$.

Primero sea t^* donde M alcanza un máximo absoluto, entonces $M'(t^*) = 0$ y así

$$\frac{V_S(t^*)K_1(t^*)^n}{K_1^n(t^*) + P_N(t^*)^n} = \frac{V_m(t^*)M(t^*)}{K_{m_1}(t^*) + M(t^*)} \geq \frac{v_m M(t^*)}{\mathcal{K}_{m_1} + M(t^*)} := b_M(M(t^*)).$$

Sea que la función creciente

$$b_M(x) := \frac{v_m x}{\mathcal{K}_{m_1} + x}$$

además de inversible donde

$$b_M^{-1}(y) := \frac{\mathcal{K}_{m_1} y}{v_m - y}$$

si

$$v_m > \mathcal{V}_S \quad (5.5.2)$$

entonces

$$M(t^*) \leq b_M^{-1} \left(\frac{V_S(t^*)K_1(t^*)^n}{K_1^n(t^*) + P_N(t^*)^n} \right) < b_M^{-1}(V_S(t^*)) < b_M^{-1}(\mathcal{V}_S) \leq \frac{\mathcal{V}_S \mathcal{K}_{m_1}}{v_M - \mathcal{V}_S} := \mathcal{M}.$$

Si ahora suponemos que P_0 alcanza un máximo absoluto en algún punto que notaremos otra vez t^* , entonces por la segunda ecuación:

$$K_s(t^*)M(t^*) + \frac{V_2(t^*)P_1(t^*)}{K_2(t^*) + P_1(t^*)} = \frac{V_1(t^*)P_0(t^*)}{K_1(t^*) + P_0(t^*)} \geq \frac{v_1 P_0(t^*)}{\mathcal{K}_1 + P_0(t^*)}.$$

Nuevamente definimos una función creciente e inversible:

$$b_0(x) := \frac{v_1 x}{\mathcal{K}_1 + x} \rightarrow b_0^{-1}(y) := \frac{\mathcal{K}_1 y}{v_1 - y}.$$

Así, bajo la condición

$$\mathcal{K}_S \mathcal{M} + \mathcal{V}_2 < v_1, \quad (5.5.3)$$

deducimos que

$$P_0(t^*) \leq b_0^{-1} \left(K_s(t^*)M(t^*) + \frac{V_2(t^*)P_1(t^*)}{K_2(t^*) + P_1(t^*)} \right) < b_0^{-1}(\mathcal{K}_S \mathcal{M} + \mathcal{V}_2) := \mathcal{P}_0.$$

Ahora, una cota superior \mathcal{P}_1 de P_1 se obtiene de la siguiente manera. Tomemos de nuevo t^* el valor donde P_1 alcanza un máximo absoluto, por consiguiente

$$\frac{V_1(t^*)P_0(t^*)}{K_1(t^*) + P_0(t^*)} + \frac{V_4(t^*)P_2(t^*)}{K_4(t^*) + P_2(t^*)} = P_1(t^*) \left(\frac{V_2(t^*)}{K_2(t^*) + P_1(t^*)} + \frac{V_3(t^*)}{K_3(t^*) + P_1(t^*)} \right).$$

Cuando $P_1(t^*) \gg 0$, el término de la derecha toma valores cercanos a $V_2(t^*) + V_3(t^*)$, mientras que el de la izquierda siempre es menor o igual a $\frac{v_1 P_0}{\kappa_1 + P_0} + \mathcal{V}_4$ por que $\frac{P_2}{K_4(t^*) + P_4} \leq 1$ y $\frac{x}{\kappa_1 + x}$ es creciente en $x = \mathcal{P}_0$.

Así, la existencia de \mathcal{P}_1 queda garantizada por la condición

$$\frac{v_1 \mathcal{P}_0}{\kappa_1 + \mathcal{P}_0} + \mathcal{V}_4 < \min_{t \in \mathbb{R}} \{V_2(t) + V_3(t)\}. \quad (5.5.4)$$

Las cotas superiores que restan se obtienen así: Primero definimos una nueva función $Q := P_N + P_2$ que satisface lo siguiente:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{V_3(t)P_1(t)}{K_3(t) + P_1(t)} - P_2(t) \left(\frac{V_4(t)}{K_4(t) + P_2(t)} + \frac{V_d(t)}{K_d(t) + P_2(t)} \right).$$

Si Q alcanza su máximo absoluto en t^* , vale que

$$\frac{v_3 \mathcal{P}_1}{\kappa_3 + \mathcal{P}_1} \geq \frac{V_3(t^*)P_1(t^*)}{K_3(t^*) + P_1(t^*)} - P_2(t^*) \left(\frac{V_4(t^*)}{K_4(t^*) + P_2(t^*)} + \frac{V_d(t^*)}{K_d(t^*) + P_2(t^*)} \right).$$

como antes, si la condición

$$\frac{v_3 \mathcal{P}_1}{\kappa_3 + \mathcal{P}_1} < \min_{t \in \mathbb{R}} (V_4(t) + V_d(t)) \quad (5.5.5)$$

se verifica, entonces $P_2(t^*) \leq \tilde{P}$ para cierto \tilde{P} . Además, de la cuarta ecuación del sistema se deduce la existencia de una constante C tal que $\frac{dP_2}{dt} \geq -CP_2(t)$. Así, obtenemos para todo t , que $P_2(t) \leq e^{CT} \tilde{P} := \mathcal{P}_2$, por lo tanto Q' es acotada.

Además $\exists \hat{t}$, punto crítico de P_N , y en consecuencia vale

$$k_1(\hat{t})P_2(\hat{t}) = k_2(\hat{t})P_N(\hat{t}),$$

entonces $P_N(\hat{t})$ verifica:

$$P_N(\hat{t}) \leq \frac{k_1^*}{k_{2*}} \mathcal{P}_2$$

de esta forma:

$$Q(\hat{t}) = P_N(\hat{t}) + P_2(\hat{t}) \leq \mathfrak{Q}_0 := \left(\frac{k_1^*}{k_{2*}} + 1 \right) \mathcal{P}_2.$$

De esta forma, sabiendo que $Q' \leq \mathfrak{Q}_1$, al integrar hasta cierto t en el intervalo $\mathcal{J} := [\hat{t}, \hat{t} + T]$ se deduce:

$$Q(t) = Q(\hat{t}) + \int_{\hat{t}}^t Q'(t) \leq \mathfrak{Q}_0 + \mathfrak{Q}_1 \underbrace{(t - \hat{t})}_{\leq T}, \quad t \in \mathcal{J}$$

de esta forma, también existe una cota \mathcal{P}_N de $P_N(t)$, pues

$$P_N(t) \leq Q(t) \leq \mathfrak{Q}_0 + \mathfrak{Q}_1 T := \mathcal{P}_N.$$

Una vez que quedaron determinadas las cotas superiores, procedemos a calcular las cotas inferiores.

Si se supone que M alcanza un mínimo absoluto en cierto t_* , entonces usamos de nuevo que $M'(t_*) = 0$ para obtener:

$$\frac{\mathcal{V}_m M(t_*)}{\kappa_{m_1} + M(t_*)} \frac{V_m(t_*) M(t_*)}{K_{m_1}(t_*) + M(t_*)} = \frac{V_S(t_*) K_1(t_*)^n}{K_1^n(t_*) + P_N(t_*)^n} \geq \frac{v_S \kappa_1^n}{\mathcal{K}_1^n + \mathcal{P}_N^n}.$$

Como antes hicimos para las cotas superiores:

$$\frac{V_m(t_*) M(t_*)}{K_{m_1}(t_*) + M(t_*)} \geq \frac{v_m M(t_*)}{\kappa_{m_1} + M(t_*)}$$

se define la función creciente e inversible

$$\hat{b}_M(x) := \frac{\mathcal{V}_m x}{\kappa_{m_1} + x}, \quad \hat{b}_M^{-1}(y) := \frac{\kappa_{m_1} y}{\mathcal{V}_m - y}.$$

Esta inversa es creciente, por lo tanto:

$$M(t_*) \geq \hat{b}_M^{-1} \left(\frac{v_S \kappa_1^n}{\mathcal{K}_1^n + \mathcal{P}_N^n} \right) := \mathfrak{m}.$$

En el mismo sentido, encontramos una cota inferior \mathfrak{p}_0 de P_0 usando que

$$\frac{V_1(t_*) P_0(t_*)}{K_1(t_*) + P_0(t_*)} = K_s(t_*) M(t_*) + \frac{V_2(t_*) P_1(t_*)}{K_2(t_*) + P_1(t_*)} \geq \kappa_s \mathfrak{m},$$

se sabe que

$$\frac{V_1(t_*) P_0(t_*)}{K_1(t_*) + P_0(t_*)} \geq \frac{v_1 P_0(t_*)}{\kappa_1 + P_0(t_*)}$$

esta función homográfica es creciente y con inversa creciente:

$$\hat{b}_1(x) := \frac{v_1 x}{\kappa_1 + x} \rightarrow \hat{b}_1^{-1}(y) := \frac{\kappa_1 y}{v_1 - y}.$$

Luego, se define $\mathfrak{p}_0 := \hat{b}_1^{-1}(\kappa_s \mathfrak{m})$.

Ahora supongamos que P_1 alcanza su mínimo absoluto en t_* , así

$$P_1(t_*) \left(\frac{V_2(t_*)}{K_2(t_*) + P_1(t_*)} + \frac{V_3(t_*)}{K_3(t_*) + P_1(t_*)} \right) > \frac{V_1(t_*) P_0(t_*)}{K_1(t_*) + P_0(t_*)} \geq \frac{v_1 \mathfrak{p}_0}{\mathcal{K}_1 + \mathfrak{p}_0} > 0$$

que prueba la existencia de una cota inferior positiva $\mathfrak{p}_1 := \frac{v_1 \mathfrak{p}_0}{\mathcal{K}_1 + \mathfrak{p}_0}$. Finalmente, las cotas inferiores positivas de P_2 y P_N se obtienen planteando nuevamente la función $Q = P_2 + P_N$. Por lo tanto, si Q alcanza su mínimo absoluto en t_* , entonces

$$P_2(t_*) \left(\frac{V_4(t_*)}{K_4(t_*) + P_2(t_*)} + \frac{V_d(t_*)}{K_d(t_*) + P_2(t_*)} \right) \geq \frac{v_3 \mathfrak{p}_1}{\mathcal{K}_3 + \mathfrak{p}_1}$$

y se deduce que $P_2(t_*)$ no puede ser arbitrariamente chico. Como antes, usando el hecho que $P_2' \geq -CP_2$ se puede ver que $P_2(t) \geq e^{-CT} P_2(t_*)$. De aquí deducimos la existencia de una cota inferior $\mathfrak{p}_N > 0$ para P_N .

Ya estamos en condiciones de definir el conjunto abierto $\Omega \subset \mathcal{K}^\circ$ como

$$\begin{aligned} \Omega := \{ & (M, P_0, P_1, P_2, P_N) \in C_T : \mathfrak{m} < M(t) < \mathcal{M}, \mathfrak{p}_0 < P_0(t) < \mathcal{P}_0, \\ & \mathfrak{p}_1 < P_1(t) < \mathcal{P}_1, \mathfrak{p}_2 < P_2(t) < \mathcal{P}_2, \mathfrak{p}_N < P_N(t) < \mathcal{P}_N \} \end{aligned}$$

y

Teorema 5.5.1. *Si las condiciones (5.5.2), (5.5.3), (5.5.4) y (5.5.5) se verifican, entonces el problema (5.5.1) tiene al menos una solución positiva y θ -periódica.*

5.5.3. Cálculo del Grado

En la sección anterior, vimos que se verifica la primera condición del teorema de continuación. Resta probar que b) y c) se cumplen también.

Sea el conjunto $\mathcal{Q} := \Omega \cap \mathbb{R}^5$ y la función $\phi : \overline{\mathcal{Q}} \rightarrow \mathbb{R}^5$ definida por $\phi(x) = \overline{N}x$. Al igual que antes, afirmamos que cada coordenada ϕ_j tiene diferentes signos sobre las caras opuestas de \mathcal{Q} .

Si por ejemplo tomamos $\phi_1(\mathcal{M}, P_0, P_1, P_2, P_N)$ y $\phi_1(\mathfrak{m}, P_0, P_1, P_2, P_N)$ for $\mathfrak{p}_j \leq P_j \leq \mathcal{P}_j$:

$$\begin{aligned} \phi_1(\mathcal{M}, P_0, P_1, P_2, P_N) &= \frac{1}{T} \int_0^T \left(\frac{V_S(t) K_1(t)^n}{K_1^n(t) + P_N} - \frac{V_m(t) \mathcal{M}}{K_{m_1}(t) + \mathcal{M}} \right) dt \\ &< \mathcal{V}_S - \frac{v_m \mathcal{M}}{\mathcal{K}_{m_1} + \mathcal{M}} = 0, \\ \phi_1(\mathfrak{m}, P_0, P_1, P_2, P_N) &= \frac{1}{T} \int_0^T \left(\frac{V_S(t) K_1(t)^n}{K_1^n(t) + P_N} - \frac{V_m(t) \mathfrak{m}}{K_{m_1}(t) + \mathfrak{m}} \right) dt \\ &> \frac{v_S \kappa_1^n}{\mathcal{K}_1^n + \mathcal{P}_N^n} - \frac{\mathcal{V}_m \mathfrak{m}}{\kappa_{m_1} + \mathfrak{m}} \geq 0 \end{aligned}$$

si \mathfrak{m} es suficientemente chico.

De igual forma, reduciendo las cotas inferiores, de ser necesario, deducimos que

$$\begin{aligned} \phi_2(\mathcal{M}, \mathcal{P}_0, P_1, P_2, P_N) &< 0 < \phi_2(\mathcal{M}, \mathfrak{p}_0, P_1, P_2, P_N) \\ \phi_3(\mathcal{M}, P_0, \mathcal{P}_1, P_2, P_N) &< 0 < \phi_3(\mathcal{M}, p_0, \mathfrak{p}_1, P_2, P_N) \\ \phi_4(\mathcal{M}, P_0, P_1, \mathcal{P}_2, P_N) &< 0 < \phi_4(\mathcal{M}, p_0, p_1, \mathfrak{p}_2, P_N) \\ \phi_5(\mathcal{M}, P_0, P_1, P_2, \mathcal{P}_N) &< 0 < \phi_5(\mathcal{M}, p_0, p_1, p_2, \mathfrak{p}_N). \end{aligned}$$

De esta manera, la condición b) del Teorema de Continuación queda verificada. Además, se puede definir una homotopía como sigue.

Igual que antes, el centro de \mathcal{Q} dado por el punto

$$\wp := \left(\frac{\mathcal{M} + \mathbf{m}}{2}, \frac{\mathcal{P}_0 + \mathbf{p}_0}{2}, \frac{\mathcal{P}_1 + \mathbf{p}_1}{2}, \frac{\mathcal{P}_2 + \mathbf{p}_2}{2}, \frac{\mathcal{P}_N + \mathbf{p}_N}{2} \right)$$

y la función $\mathcal{H} : \overline{\mathcal{Q}} \times [0; 1] \rightarrow \mathbb{R}^5$ definida por

$$\mathcal{H}(x, \lambda) = (1 - \lambda)(\wp - x) + \lambda\phi.$$

queremos probar que \mathcal{H} no se anula en $\partial\mathcal{Q}$. Para ver esto, supongamos que $\mathcal{H}(\mathcal{M}, P_0, P_1, P_2, P_N) = 0$ para algún $\hat{\lambda} \in [0; 1]$, entonces

$$0 = \mathcal{H}_1(\mathcal{M}, \hat{\lambda}) = (1 - \hat{\lambda}) \underbrace{\left(\frac{\mathcal{M} + \mathbf{m}}{2} - \mathcal{M} \right)}_{<0} + \hat{\lambda} \underbrace{\phi_1(\mathcal{M}, P_0, P_1, P_2, P_N)}_{<0} < 0,$$

que es una contradicción. Todos los casos restantes se verifican de manera análoga.

Gracias a la invarianza por homotopías del grado de Brouwer, se sigue que

$$\deg_B(\phi, \mathcal{Q}, 0) = \deg_B(\wp - I, \mathcal{Q}, 0) = (-1)^5 \neq 0.$$

Esto prueba la tercera condición del Teorema de Continuación y así, se deduce la existencia de una solución T -periódica como queríamos probar. \square

5.6. Conclusión

El grado topológico se usó en este capítulo para probar la existencia de soluciones periódicas en varios modelos representativos de ciclo glandular y un caso particular de ciclo circadiano.

Esta teoría permitió demostrar la existencia de soluciones periódicas positivas cuando los parámetros son reemplazados por funciones periódicas fijas. Se observa que los resultados también son válidos en ausencia de retardos; sin embargo, el estudio de los sistemas con retardo suscita interés porque, como se muestra en [37], en muchos casos los modelos con retardo pueden ajustar mejor los datos experimentales, en particular cuando la retroalimentación (*feedback*) está presente.

La relevancia de encontrar soluciones periódicas en modelos biológicos como los estudiados en este trabajo se basa principalmente en el hecho de que las funciones representan ciclos naturales, como los procesos hormonales.

Mostramos que el grado topológico se puede aplicar con éxito a fin de encontrar órbitas periódicas positivas para algunos de estos modelos en el caso no autónomo. Vale la pena mencionar que, para diversos ciclos biológicos, el comportamiento se caracteriza por modelos con parámetros periódicos; por lo tanto, el presente documento proporciona una herramienta matemática útil para comprender dichos modelos.

Como se mencionó, la existencia de soluciones θ -periódicas no depende del retardo, sino solo de la θ -periodicidad de los parámetros. Un caso más general, en el que los parámetros no son periódicos sino funciones casi periódicas es una cuestión que desarrollaremos en el capítulo siguiente.

Capítulo 6

Soluciones casi periódicas en sistemas

6.1. Introducción

Los métodos de Punto Fijo son una herramienta muy utilizada para analizar la existencia de soluciones de ecuaciones diferenciales no lineales. Existen métodos clásicos, cuyo desarrollo puede verse en [6], por ejemplo los que apelan al uso de contracciones y aquellos que emplean el Teorema de Schauder (ver [6, 48]). Lamentablemente, éste último no puede emplearse para analizar la existencia de soluciones casi periódicas porque requiere la compacidad del operador asociado K (ver Teorema (1.5.3)), característica que en $CP(\mathbb{R}, \mathbb{X})$ no puede verificarse; por lo tanto, se requiere un enfoque diferente, como el uso de puntos fijos en conos bajo condiciones de monotonicidad (ver [12]) que evitan la suposición de compacidad.

Las funciones casi periódicas atrajeron la atención de muchos investigadores en las últimas décadas. En la naturaleza los ciclos periódicos perfectos son una rareza, como ya hemos mencionado, la falta de periodicidad es atribuible a la adaptabilidad del sistema ante cambios de su entorno, es por esto que las funciones casi periódicas se ajustan mejor a estos procesos cíclicos.

6.2. Versión casi periódica del ciclo hormonal

6.2.1. El Ciclo menstrual en mamíferos

Comenzaremos observando uno de los ejemplos más simples de sistemas casi periódicos. En este caso analizaremos un sistema lineal no autónomo: $x'(t) = A(t)x(t) + f(t, x)$ donde observaremos el caso más sencillo $f(t, x) = f(t)$.

El ciclo menstrual es clave en el proceso de reproducción. Se sabe que, como en otros ciclos biológicos, no existe una periodicidad exacta (aunque se lo denomine el *período*) sino que existe cierta irregularidad que depende del individuo. Lo que se percibe como un período normal es una regularidad que puede verse alterada en cualquier momento por enfermedades, picos de stress o desórdenes alimenticios. En el caso de las mujeres en edad fértil, aquello que se considere como un período regular depende de cada caso y se puede observar una amplia variedad de comportamientos, desde aquellas con menstruación cada 4 semanas hasta las que tienen períodos completamente irregulares, llegando en algunos casos a tener dos menstruaciones diferentes con diferencia de unos pocos días. Para regularizar estos períodos se utilizan medicamentos con componentes hormonales.

El modelo que representa el ciclo menstrual, según el trabajo de Keener y Sneyd [54] citando el artículo de Clark et al. [24], es un sistema de trece ecuaciones diferenciales que puede dividirse en 2 partes: la fase pituitaria (a la que nos referiremos aquí) y la ovárica.

El modelo pituitario contiene términos provenientes de la fase ovárica, las funciones:

- $E = E(t)$ es la concentración de estradiol en sangre ($0 < E_{min} \leq E \leq E_{max}$)
- $P = P(t)$ es la concentración de progesterona en sangre ($0 \leq P_{min} \leq P \leq P_{max}$).

- $I = I(t)$ es la concentración de inhibina en sangre ($0 < I_{min} \leq I \leq I_{max}$).

El trabajo de [24] muestra que estas funciones tienen un comportamiento prácticamente periódico en condiciones normales.

A su vez, las derivadas de estas funciones están acotadas al depender del tamaño del cuerpo lúteo (en sus distintas fases), la cantidad de hormona luteinizante en ese momento (en mujeres sanas en edad reproductiva: $5 - 20mIU/ml$) y el número de folículos en fase primaria (*recruited follicles*), fase secundaria y preovulatoria. Tengamos en cuenta que al momento de nacer, los ovarios humanos por ejemplo, cuentan con 2 millones de folículos ováricos que consisten en ovocitos rodeados de un tejido endócrino protector (fase primaria). Algunas de estas células que rodean al ovocito (llamadas de granulosa) conforman una capa alrededor de los ovocitos que quedan en una fase de reserva o secundaria. Aquellos folículos ováricos que alcancen un mayor tamaño se los denomina folículos de Graaf y al llegar a los $20mm$ en esta etapa, se rompe para liberar al único ovocito viable para ser fertilizado. A esta etapa final se la denomina ovulación.

En el trabajo de Schlosser y Selgrade [78] se analizó el comportamiento de las concentraciones E , P e I considerando un comportamiento periódico.

En lo que sigue vamos a suponer que estas funciones son casi periódicas dentro de un intervalo de tiempo en mujeres normales.

La fase pituitaria del ciclo menstrual se muestra a continuación:

$$\begin{aligned}
\frac{dLH_R}{dt} &= \frac{V_{0L} + \frac{V_{1L}E^8}{K_{mL}^8 + E^8}}{1 + \frac{1}{K_{iL}}P(t - \tau)} - \frac{k_L(1 + c_{LPP})}{1 + c_{LE}E} LH_R \\
\frac{dLH}{dt} &= \frac{1}{\nu} \frac{k_L(1 + c_{LPP})}{1 + c_{LE}E} LH_R - c_L LH \\
\frac{dFSH_R}{dt} &= \frac{V_F}{1 + \frac{1}{K_{iF}}I(t - \tau)} - \frac{k_F(1 + c_{FPP})}{1 + c_{FE}E^2} FSH_R \\
\frac{dFSH}{dt} &= \frac{1}{\nu} \frac{k_F(1 + c_{FPP})}{1 + c_{FE}E^2} FSH_R - c_F FSH.
\end{aligned} \tag{6.2.1}$$

En este sistema se definen:

- LH_R es la cantidad de hormona luteinizante en reserva.
- LH es la concentración de hormona luteinizante en sangre.
- FSH_R es la concentración de hormona folículo estimulante en reserva.
- FSH es la concentración de hormona folículo estimulante en sangre.
- Las constantes V_j representan las velocidades de reacción, ν es el volumen de sangre.

En lo que sigue, nos proponemos utilizar los resultados del Teorema 1.6.5 (y de Fink [38]).

Para comenzar realizamos el siguiente cambio de variables:

$$\begin{aligned}
f_1(t) &:= \frac{V_{0L} + \frac{V_{1L}E(t)^8}{K_{mL}^8 + E(t)^8}}{1 + \frac{1}{K_{iL}}P(t - \tau)}, \quad f_2(t) := \frac{V_F}{1 + \frac{1}{K_{iF}}I(t - \tau)} \\
b_1(t) &:= \frac{k_L(1 + c_{LPP}(t))}{1 + c_{LE}E(t)}, \quad b_2(t) := \frac{k_F(1 + c_{FPP}(t))}{1 + c_{FE}E(t)^2}, \quad c_1 = c_L, \quad c_2 := c_F
\end{aligned}$$

y renombramos las funciones

$$x(t) := [LH_R](t), \quad y(t) := [LH](t), \quad u(t) := [FSH_R](t), \quad w(t) := [FSH](t)$$

para obtener un sistema de la forma

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= f_1(t) - b_1(t)x(t) \\
\frac{dy}{dt} &= \frac{1}{\nu}b_1(t)x(t) - c_1y(t) \\
\frac{du}{dt} &= f_2(t) - b_2(t)u(t) \\
\frac{dw}{dt} &= \frac{1}{\nu}b_2(t)u(t) - c_2w(t)
\end{aligned} \tag{6.2.2}$$

que escrito en forma matricial, resulta:

$$\begin{pmatrix} x'(t) \\ y'(t) \\ u'(t) \\ w'(t) \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} -b_1(t) & 0 & 0 & 0 \\ \frac{b_1(t)}{\nu} & -c_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -b_2(t) & 0 \\ 0 & 0 & \frac{b_2(t)}{\nu} & -c_2 \end{pmatrix}}_{A(t)} \underbrace{\begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \\ u(t) \\ w(t) \end{pmatrix}}_{X(t)} + \underbrace{\begin{pmatrix} f_1(t) \\ 0 \\ f_2(t) \\ 0 \end{pmatrix}}_{\mathcal{F}(t)}. \tag{6.2.3}$$

La matriz asociada al sistema homogéneo $A(t)$ tiene autovalores: $\Lambda = \{-c_1, -c_2, -b_1(t), -b_2(t)\}$. Se observa que para estos autovalores

$$-c_i < 0, \quad -b_1(t) \leq -\frac{k_L(1 + c_{LP}P_{min})}{1 + c_{LE}E_{max}} < 0, \quad -b_2(t) \leq -\frac{k_F(1 + c_{FP}P_{min})}{1 + c_{FE}E_{max}^2} < 0$$

donde los máximos y mínimos se pueden calcular para $t > 0$ o bien para un intervalo específico $J := [t_0, T]$ que en nuestro caso representa el tiempo en que se completa un ciclo.

Por lo tanto, se verifican las condiciones del Teorema 1.6.5 y dado que el sistema (6.2.3) es lineal la aplicación de este teorema es directa. De esta forma se deduce que (6.2.3) presenta una dicotomía exponencial (ver definición 1.6.11) donde $P := I$.

Además, $\mathcal{F}(t)$ no depende de X y se supone continua y casi periódica porque $E(t)$, $P(t)$, $I(t)$ lo son (en particular los autores Schlosser y Selgrade [78] las suponen periódicas), por esto y según el Teorema 1.6.5 existe una única solución casi periódica del sistema (6.2.3).

6.2.1.1. Datos experimentales

Los parámetros siguientes, acordes al esquema utilizado para las reacciones bioquímicas, fueron propuestos por Clark et al [24]:

LH	valores	FSH	valores
c_L	14día ⁻¹	V_F	5700μg/día
V_{0L}	1263μg/día	c_F	8.2día ⁻¹
V_{1L}	91000μg/día	k_F	7.3día ⁻¹
K_{mL}	360ng/L	c_{FE}	0,16(L/ng) ²
K_{iL}	31nmol/L	K_{iF}	641U/L
c_{LE}	0,005L/ng	c_{FP}	644L/nmol
c_{LP}	0,07L/nmol	ν	2.5L
τ	2 días		
k_L	2.5día ⁻¹		

Según este trabajo de Schloser-Selgrade [78], $J = [0; 30]$ (un mes), además:

$$E^* = 240,15, \quad E_* = 60, \quad P^* = 52, \quad P_* = 0, \quad I^* = 1630, \quad I_* = 300$$

Con los valores de la tabla se obtiene que:

$$\max_{t \in J} b_1(t) = 6,67626, \quad \max_{t \in J} b_2(t) = 93,1194$$

$$\min_{t \in J} b_1(t) = 1,40776, \quad \min_{t \in J} b_2(t) = 0,0122167.$$

Para estos valores, y sabiendo que los coeficientes de $A(t)$ son no negativos y casi periódicos, se puede deducir fácilmente que:

$$|A(t_1) - A(t_2)| \leq 93,1194, \quad t_1, t_2 \in J$$

$$\text{pues } \|A(t)\| \leq \mu := \frac{93,1194}{2} = 46,5597.$$

Además la matriz $A(t)$ tiene 4 autovalores negativos para todo $t \in J$:

$$\Lambda_A := \{-b_1(t), -b_2(t), -8, 2, -14\}$$

siempre considerando las cotas de las funciones casi periódicas b_k se puede ver que los cuatro autovalores son menores que $-\alpha := -0,0122167$, en virtud del Teorema 1.6.4, se observa que para cualquier $\varepsilon \in (0, \alpha) = (0, 0,0122167)$ existe una constante $\delta \geq 46,5597$ tal que la ecuación $X' = A(t)X$ tiene una matriz fundamental $U(t)$ que verifica:

$$|U(t) \cdot U^{-1}(s)| \leq K e^{-(\alpha-\varepsilon)(t-s)} \quad \text{para } t \geq s$$

puesto que $P = I_4$ y donde $K = K(\mu, \alpha, \varepsilon)$ es una constante positiva.

En particular, se obtiene:

$$|U(t)| \leq K e^{-(\alpha-\varepsilon)t} \quad \text{para } t \geq 0.$$

De esta forma se observa que $\mathbf{0}$ es un atractor global para el sistema homogéneo asociado $X'(t) = A(t)X(t)$, por lo tanto el modelo:

$$X'(t) = A(t)X(t) + f(t)$$

tiene única solución casi periódica por la casi periodicidad de f .

Lo siguiente se deduce del Teorema 1.6.5.

Observación 15. Este resultado se puede extender al caso

$$x'(t) = A(t)x(t) + f(t, x, x_\tau). \quad (6.2.4)$$

Bajo los supuestos del Teorema 1.6.5, si $x' = A(t)x$ satisface una dicotomía exponencial y si $M < L$, donde

$$L = \left(\frac{K_1}{c_1} + \frac{K_2}{c_2} \right)^{-1}$$

considerando las constantes de la definición 1.6.11 de dicotomía exponencial. Entonces (6.2.4) tiene una solución casi periódica tal que $\text{mod}(x) \subset \text{mod}(A, f)$.

El ejemplo de la próxima sección requiere de otro tipo de análisis, la existencia de soluciones casi periódicas no se podrá verificar de manera tan directa.

6.2.2. Casi periodicidad del ciclo de la Testosterona

Comenzaremos con un ejemplo citado en [69] que inspiró gran parte de los contenidos del capítulo anterior, vamos a plantear un modelo no autónomo de la testosterona ya referido en [?, 76], pero basado en el formato planteado por Das et al [31]:

$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = F(t, T(t-\tau)) - b_1(t)R(t), \\ \frac{dL}{dt} = g_1(t)R(t) - b_2(t)L(t), \\ \frac{dT}{dt} = g_2(t)L - b_3(t)T(t) \end{cases} \quad (6.2.5)$$

donde

$$F(t, x) = \frac{k_1(t)}{k_2(t) + x^m}$$

es la función de Hill (de coeficiente $m \in \mathbb{N}$) vinculada al feedback negativo. Esta función es Lipschitz en x .

Además $\tau \geq 0$ es un retardo y, como ya hemos visto, $R(t) = [LHRH](t)$ es la concentración de hormona liberadora de hormona luteinizante, $L(t) = [LH](t)$ la concentración de hormona luteinizante y $T(t) = [TH](t)$ la de testosterona en función del tiempo. En este caso solo existe un feedback entre la concentración de TH y la de $LHRH$, dejaremos casos más complejos y generales para trabajos futuros.

Las funciones $b_i, g_j, k_j \in CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+)$ son estrictamente positivas para $i = 1, 2, 3, j = 1, 2$.

Ahora utilizaremos el siguiente teorema de Bohr [16] y Fink [38] (Teorema 5.2)

Teorema 6.2.1. *Sea $f \in CP(\mathbb{C})$ y $F : \mathbb{C} \rightarrow \mathbb{C}$ tal que $F'(x) = f(x)$ para todo $x \in \mathbb{C}$. Entonces $F \in CP(\mathbb{C})$ sí y solo sí F es acotada en \mathbb{C} .*

Observemos que el sistema (6.2.5) se puede escribir como:

$$X'(t) = A(t)X(t) + f(t, X(t - \tau))$$

donde

$$A(t) = \begin{pmatrix} -b_1(t) & 0 & 0 \\ g_1(t) & -b_2(t) & 0 \\ 0 & g_2(t) & -b_3(t) \end{pmatrix}, \quad X(t) = \begin{pmatrix} R(t) \\ L(t) \\ T(t) \end{pmatrix}, \quad f(t, X_\tau) = \begin{pmatrix} F(t, T_\tau) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (6.2.6)$$

Proposición 6.2.1. *El sistema*

$$X'(t) = A(t)X(t) \quad (6.2.7)$$

tiene una dicotomía exponencial.

Demostración. Los valores medios se definen como:

$$\bar{b}_j = \lim_{T \rightarrow +\infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T b_j(t) dt, \quad j = 1, 2, 3, \quad \bar{g}_k = \lim_{T \rightarrow +\infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T g_k(t) dt, \quad k = 1, 2.$$

Así, se obtiene la matriz definida según la Proposición 1.6.2:

$$A_0 = \begin{pmatrix} -\bar{b}_1 & 0 & 0 \\ \bar{g}_1 & -\bar{b}_2 & 0 \\ 0 & \bar{g}_2 & -\bar{b}_3 \end{pmatrix} \quad (6.2.8)$$

de autovalores estrictamente negativos $-\bar{b}_1, -\bar{b}_2, -\bar{b}_3$ por la positividad estricta de las funciones b_j . Por lo tanto, existe algún $\alpha > 0$ tal que:

$$-\min_{1 \leq j \leq 3} \bar{b}_j < -\alpha < 0$$

entonces por la proposición 6.2.1 la ecuación (6.2.7) tiene una matriz fundamental U tal que:

$$\|U(t)U(s)^{-1}\| \leq K e^{-\alpha(t-s)}.$$

□

Ahora veamos un corolario del Teorema 1.6.5 en una dimensión.

Proposición 6.2.2 (Condición Dicotómica). *La ecuación escalar:*

$$x'(t) + c(t)x(t) = \varphi(t) \quad (6.2.9)$$

donde $c, \varphi \in CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+)$, tiene una única solución casi periódica.

Observación 16. Además, bajo los supuestos de la proposición anterior, si $\varphi > 0$ la solución es positiva. Por otra parte, si $c > 0$ se observa una dicotomía exponencial en (6.2.9).

Ahora estableceremos algunas condiciones a priori sobre la solución (R, L, T) de (6.2.5).

Por la teoría de dicotomías (Ver Coppel [29]) las soluciones deben verificar:

$$R(t) = \int_{-\infty}^t e^{-\int_s^t b_1(u)du} \frac{k_1(s)}{k_2(s) + T^m(s - \tau)} ds$$

$$L(t) = \int_{-\infty}^t e^{-\int_s^t b_2(u)du} g_1(s)R(s)ds$$

$$T(t) = \int_{-\infty}^t e^{-\int_s^t b_3(u)du} g_2(s)L(s)ds.$$

Notación 3. En lo que sigue, para cualquier función $f \in CP(\mathbb{R})$ se definen

$$f_* := \inf_{t \in \mathbb{R}} f(t), \quad f^* := \sup_{t \in \mathbb{R}} f(t).$$

Teorema 6.2.2. *Las soluciones casi periódicas de (6.2.5) son positivas.*

Demostración. Supongamos que existe un mínimo valor $t_1 \in \mathbb{R}$ tal que $R(t_1) = 0$, entonces $R(t) > 0$ si $t < t_1$, entonces:

$$R'(t_1) = F(t_1, T(t_1 - \tau)) = \frac{k_1(t_1)}{k_2(t_1) + T^m(t_1 - \tau)} = \frac{k_1(t_1)}{k_2(t_1) + \varphi_T^m(t_1 - \tau)} > 0$$

por lo tanto R no puede hacerse negativa.

Con el mismo criterio, sea $t_2 \in \mathbb{R}$ mínimo tal que $L(t_2) = 0$, entonces $L(t) > 0$ si $t < t_2$, por lo tanto:

$$L'(t_2) = g_1(t_2)R(t_2) > 0$$

tampoco puede ocurrir $L < 0$.

Por último, sea $t_3 \in \mathbb{R}$ tal que $T(t_3) = 0$, entonces $T(t) > 0$ si $t < t_3$, así:

$$T'(t_3) = g_2(t_3)L(t_3) > 0$$

que concluye lo que queríamos probar.

Con esto se deduce que todas las soluciones de (6.2.5) son positivas en $[0, \tau]$. La demostración se puede repetir para el intervalo $[\tau, 2\tau]$ e iterativamente, demostrar lo mismo para cualquier intervalo $[(n-1)\tau, n\tau]$. Inductivamente se concluye que las soluciones son positivas. \square

Este teorema del capítulo 1 de [38] nos será útil.

Teorema 6.2.3. *Sea $f \in CP(\mathbb{C})$, si F es uniformemente continua en la imagen de f , entonces la composición $F \circ f \in CP(\mathbb{C})$.*

Ahora estableceremos cotas para las soluciones del sistema (6.2.5):

$$R(t) = \int_{-\infty}^t e^{-\int_s^t b_1(u)du} \frac{k_1(s)}{k_2(s) + T(s - \tau)^m} ds \leq \frac{k_1^*}{k_{2*}} \int_{-\infty}^t e^{-b_{1*}(t-s)} ds = \frac{k_1^*}{k_{2*}b_{1*}}.$$

Por otra parte:

$$L(t) = \int_{-\infty}^t e^{-\int_s^t b_2(u)du} g_1(s)R(s)ds \leq \int_{-\infty}^t e^{-b_{2*}(t-s)} g_1^* \|R\| ds \leq \frac{g_1^* k_1^*}{k_{2*} b_{1*} b_{2*}},$$

$$T(t) = \int_{-\infty}^t e^{-\int_s^t b_3(u)du} g_2(s)L(s)ds \leq \int_{-\infty}^t e^{-b_{3*}(t-s)} g_2^* \|L\| ds \leq \frac{g_1^* k_1^* g_2^*}{k_{2*} b_{1*} b_{2*} b_{3*}}.$$

Ahora enunciamos el principal resultado de esta sección.

Teorema 6.2.4. *Si se verifica*

$$\frac{g_1^* g_2^* k_1^* (m^2 - 1)}{b_{1*} b_{2*} b_{3*} 4k_{2*} m \sqrt{\frac{k_{2*} (m-1)}{m+1}}} < 1 \text{ cuando } m > 1$$

o bien:

$$\frac{g_1^* g_2^* k_1^*}{b_{1*} b_{2*} b_{3*} k_{2*}^2} < 1 \text{ cuando } m = 1$$

entonces (6.2.5) tiene una única solución (R, L, T) casi periódica positiva.

Demostración. El lema 1.6.3 es de utilidad para probar este resultado. Primero consideremos el operador $\Gamma : CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+) \rightarrow CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+)$:

$$[\Gamma T](t) = \int_{-\infty}^t e^{-\int_{s_1}^t b_3(u) du} g_2(s_1) \int_{-\infty}^{s_1-\tau} e^{-\int_{s_2}^{s_1} b_2(u) du} g_1(s_2) \int_{-\infty}^{s_2} e^{-\int_{s_3}^{s_2} b_1(u) du} \frac{k_1(s_3)}{k_2(s_3) + T^m(s_3 - \tau)} ds_3 ds_2 ds_1 \quad (6.2.10)$$

Buscamos condiciones para que Γ sea una contracción.

Para cada $T_1, T_2 \in CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+)$, por el Teorema de Valor Medio de Lagrange, se verifica en cada t :

$$\begin{aligned} |[\Gamma T_1](t) - [\Gamma T_2](t)| &\leq \int_{-\infty}^t e^{-\int_{s_1}^t b_3(u) du} g_2(s_1) \int_{-\infty}^{s_1} e^{-\int_{s_2}^{s_1} b_2(u) du} g_1(s_2) \cdot \\ &\cdot \int_{-\infty}^{s_2} e^{-\int_{s_3}^{s_2} b_1(u) du} \left| \frac{k_1(s_3)}{k_2(s_3) + T_1^m(s_3 - \tau)} - \frac{k_1(s_3)}{k_2(s_3) + T_2^m(s_3 - \tau)} \right| ds_3 ds_2 ds_1 \leq \\ &\leq \int_{-\infty}^t e^{-\int_{s_1}^t b_3(u) du} g_2(s_1) \int_{-\infty}^{s_1} e^{-\int_{s_2}^{s_1} b_2(u) du} g_1(s_2) \int_{-\infty}^{s_2} e^{-\int_{s_3}^{s_2} b_1(u) du} \left| \frac{-k_1(s_3) m T^{m-1}(s_3 - \tau)}{(k_2(s_3) + T^m(s_3 - \tau))^2} \right| |T_1(s_3) - T_2(s_3)| ds_3 ds_2 ds_1 \end{aligned}$$

donde T_ν está entre T_1 y T_2 , por lo tanto es positiva y acotada. Se sabe que si $x > 0$, $m > 1$ vale lo siguiente:

$$\left| \frac{-k_1(s_3) m x^{m-1}}{(k_2(s_3) + x^m)^2} \right| \leq \frac{k_1(s_3) (m-1)^2 \left(\frac{k_2(s_3)(m-1)}{m+1} \right)^{-\frac{m+1}{m}}}{4m} \leq \frac{k_1^*(m^2 - 1)}{4m k_{2*} \sqrt{\frac{k_{2*} (m-1)}{m+1}}}.$$

Si $m = 1$ se tiene lo siguiente:

$$\left| \frac{-k_1(s_3) m x^{m-1}}{(k_2(s_3) + x^m)^2} \right| = \frac{k_1(s_3)}{(k_2(s_3) + x)^2} \leq \frac{k_1(s_3)}{k_2(s_3)^2} \leq \frac{k_1^*}{k_{2*}^2}$$

entonces (6.2.10) es una contracción si se verifica que:

$$C_1 := \frac{g_1^* g_2^* k_1^*}{b_{1*} b_{2*} b_{3*} k_{2*}^2} < 1 \text{ cuando } m = 1$$

o bien

$$C_m := \frac{g_1^* g_2^* k_1^* (m^2 - 1)}{b_{1*} b_{2*} b_{3*} 4k_{2*} m \sqrt{\frac{k_{2*} (m-1)}{m+1}}} < 1 \text{ cuando } m > 1$$

Lo que resulta

$$|[\Gamma T_1](t) - [\Gamma T_2](t)| \leq C_m |T_1 - T_2| < \|T_1 - T_2\|.$$

Esto indica que existe una única solución $T \in CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+)$ de (6.2.5), por el Teorema 6.2.1, y como R es acotada, entonces existe única $R \in CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+)$ solución de (6.2.5). Por último resta ver en la segunda ecuación, observemos que es lineal, todo esto implica que existe única $L \in CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+)$ solución de (6.2.5). \square

6.3. El modelo de Nazarenko-Sel'kov

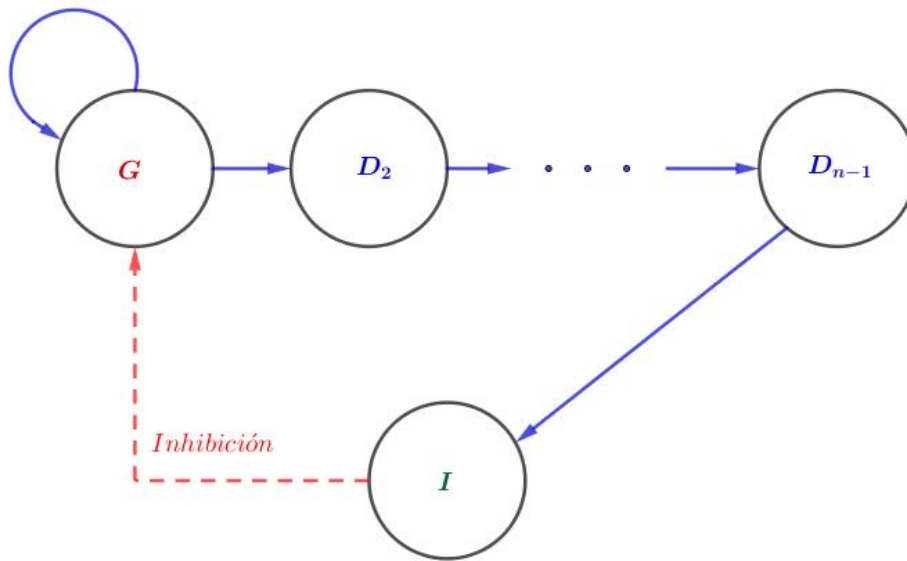
6.3.1. Un modelo para representar el ciclo de las células madre

Las células madre (también conocidas como troncales) tienen la capacidad de dividirse a través de la mitosis y su estudio es de amplio interés científico puesto que pueden diferenciarse no solo en células madre, sino en otros numerosos tipos de células especializadas.

Todos los organismos pluricelulares tienen células madre, las cuales pueden clasificarse según su potencia, que determina el número de diferentes tipos celulares en los que estas células madre pueden diferenciarse.

El interés médico en el estudio de estas células radica en la posibilidad de utilizarlas para la recuperación de tejidos dañados por enfermedades o accidentes.

El proceso a estudiar está reflejado en el siguiente esquema



G es la masa de células madre no diferenciada, las células diferenciadas D_j tienen distintas fases (o *edades*) hasta llegar a un estadio o fase inhibitoria I , la concentración de estas células (de edad n) inhibe el proceso mitótico de diferenciación. En este modelo además se observa un bucle sobre G que refleja una duplicación (según [71]) de estas células madre no diferenciadas.

El modelo de Nazarenko-Sel'kov es el siguiente:

$$\begin{aligned}
 \frac{dG}{dt} &= \frac{r(t)G(t)}{K(t) + I(t - \tau)^p} - k_1(t)G(t), \\
 \frac{dD_2}{dt} &= k_1(t)G(t - \tau) - k_2(t)D_2(t), \\
 \frac{dD_j}{dt} &= k_{j-1}(t)D_{j-1}(t - \tau) - k_j(t)D_j(t), \quad 3 \leq j \leq n - 1 \\
 \frac{dI}{dt} &= k_{n-1}(t)D_{n-1}(t - \tau) - k_n(t)I(t)
 \end{aligned}
 \tag{6.3.1}$$

donde $r(t)$, $K(t)$, $k_i(t)$ para todo i , son funciones casi periódicas positivas y el retardo $\tau \geq 0$.

Observemos que la primera ecuación se encuadra en el tipo de ecuaciones diferenciales que se denominan resonantes, en este caso vamos a valernos de un resultado clásico: el Teorema de la Función Implícita. Antes vamos hacer unas definiciones y fijar una notación.

Para lo que sigue, emplearemos el Teorema 1.1.3 de la Función Implícita para probar la existencia de soluciones casi periódicas.

Consideramos la notación:

$$\Lambda(t) := (r(t), K(t), k_1(t), k_2(t), \dots, k_n(t)) \in (CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+))^{n+2}$$

$$\Lambda_0 = (\alpha_r, \alpha_K, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \dots, \lambda_{n-1}, \lambda_n) := (r, K, k_1, k_2, \dots, k_n) \in \mathbb{R}^{n+2}$$

$$Y = (y_1, y_2, y_3, \dots, y_{n-1}, y_n) := (G, D_2, D_3, \dots, D_{n-1}, I).$$

Vamos a deducir que para funciones casi periódicas positivas que tomen valores cerca de determinadas constantes positivas (las componentes de Λ_0), entonces (6.3.1) tiene una solución casi periódica positiva.

Sea ahora $F(\Lambda, Y)$ el operador $F : CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+)^{n+2} \times CP^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+)^n \rightarrow CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+)^n$ definido por:

$$F(\Lambda, Y) = \frac{dY}{dt} - \underbrace{\left(\frac{\alpha_r y_1}{\alpha_K + y_n^p} - \lambda_1 y_1, \lambda_1 y_1 - \lambda_2 y_2, \dots, \lambda_{j-1} y_{j-1} - \lambda_j y_j, \dots, \lambda_{n-1} y_{n-1} - \lambda_n y_n \right)}_{:=N(\Lambda, Y)}. \quad (6.3.2)$$

Fijaremos parámetros constantes $r, K, k_j > 0$ y determinaremos condiciones para que exista un equilibrio positivo del sistema resultante. Sea $(\Lambda_0, Y_0) \in \mathbb{R}_{>0}^{n+2} \times \mathbb{R}_{>0}^n$ tal que $F(\Lambda_0, Y_0) = 0$, veamos qué condiciones se deberían cumplir para la existencia de Λ_0 y de Y_0 :

$$\frac{r y_1^{eq}}{K + (y_n^{eq})^p} - \lambda_1 y_1^{eq} = 0 \Leftrightarrow y_n^{eq} = \sqrt[p]{\frac{r - K \lambda_1}{\lambda_1}},$$

$$\lambda_1 y_1^{eq} = \lambda_2 y_2^{eq} \Rightarrow y_1^{eq} = \frac{\lambda_2 y_2^{eq}}{\lambda_1},$$

(6.3.3)

$$\lambda_{j-1} y_{j-1}^{eq} = \lambda_j y_j^{eq} \Rightarrow y_{j-1}^{eq} = \frac{\lambda_j y_j^{eq}}{\lambda_{j-1}}, \quad 3 \leq j \leq n-1$$

$$\lambda_{n-1} y_{n-1}^{eq} = \lambda_n y_n^{eq} \Rightarrow y_{n-1}^{eq} = \frac{\lambda_n y_n^{eq}}{\lambda_{n-1}} = \frac{\lambda_n}{\lambda_{n-1}} \sqrt[p]{\frac{r - K \lambda_1}{\lambda_1}}.$$

Dadas las características del modelo (6.3.1), cada coordenada del equilibrio se puede escribir así:

$$y_j^{eq} = \frac{\lambda_n}{\lambda_j} \sqrt[p]{\frac{\alpha_r - \alpha_K \lambda_1}{\lambda_1}}, \quad 1 \leq j \leq n.$$

Se define la diferencial $L := D_Y F(\Lambda_0, Y_0) : (CP^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^+))^n \rightarrow (CP(\mathbb{R}, \mathbb{R}^+))^n$ de la función $F(\Lambda, Y)$ considerando las derivadas con respecto a Y en el sentido de Fréchet:

$$L\varphi = D_Y F(\Lambda_0, Y_0)(\varphi) = \varphi' - \underbrace{\frac{\partial N}{\partial y_k}}_{:=A}(\Lambda_0, Y_0) \varphi. \quad (6.3.4)$$

Sea además la matriz diferencial¹ A del operador no lineal

$$A := \begin{pmatrix} \frac{r}{K + (y_n^{eq})^p} - k_1 & k_1 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & -k_2 & k_2 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots & \vdots \\ -\frac{y_1^{eq} k_1^2 p (y_n^{eq})^{p-1}}{r} & 0 & 0 & \cdots & 0 & -k_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \lambda_1 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda_2 & \lambda_2 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots & \vdots \\ -\eta & 0 & 0 & \cdots & 0 & -\lambda_n \end{pmatrix}, \quad (6.3.5)$$

¹Es decir, $D_Y N(\Lambda_0, Y_0)$.

donde

$$\eta := \frac{\lambda_n}{\lambda_1} \left(\frac{\alpha_r - \alpha_K \lambda_1}{\lambda_1} \right)^{2 - \frac{1}{p}}.$$

Para probar el enunciado principal, necesitaremos el Teorema 1.6.7.

Teorema 6.3.1. *Sean $r, K, k_j \in (0, +\infty)$ tales que $r - Kk_1 > 0$, fijamos Λ_0 como antes. Además, supongamos que el siguiente polinomio*

$$Q(x) = 1 + \frac{x + \lambda_n}{\eta} \frac{x}{\lambda_1} \prod_{k=2}^{n-1} \frac{x + \lambda_k}{\lambda_k}$$

no tiene raíces imaginarias puras.

Entonces existe un $\varepsilon > 0$ tal que para todo

$$\|\Lambda(t) - \Lambda_0\| < \varepsilon,$$

existe solución casi periódica positiva de (6.3.1).

Para probar el Teorema 6.3.1 emplearemos los siguientes resultados.

Proposición 6.3.1. *Si el polinomio Q no tiene raíces imaginarias puras, todos los autovalores de A tienen parte real no nula.*

Demostración. Supongamos que existe un vector $v \in \mathbb{C}_{\neq 0}^n$ tal que para cierto $\epsilon \in \mathbb{R}$:

$$Av = i\epsilon v.$$

Ahora procedemos de la siguiente manera:

$$\begin{pmatrix} 0 & \lambda_1 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda_2 & \lambda_2 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots & \vdots \\ -\eta & 0 & 0 & \cdots & 0 & -\lambda_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ \vdots \\ v_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} i\epsilon v_1 \\ i\epsilon v_2 \\ \vdots \\ i\epsilon v_n \end{pmatrix} \quad (6.3.6)$$

de esta forma se deduce lo siguiente:

$$\begin{aligned} v_2 &= \frac{i\epsilon}{\lambda_1} v_1 \\ v_3 &= \frac{i\epsilon + \lambda_2}{\lambda_2} \frac{i\epsilon}{\lambda_1} v_1 \\ v_4 &= \frac{i\epsilon + \lambda_3}{\lambda_3} v_3 = \frac{i\epsilon + \lambda_3}{\lambda_3} \frac{i\epsilon + \lambda_2}{\lambda_2} \frac{i\epsilon}{\lambda_1} v_1 \\ v_5 &= \frac{i\epsilon + \lambda_4}{\lambda_4} v_4 = \frac{i\epsilon + \lambda_4}{\lambda_4} \frac{i\epsilon + \lambda_3}{\lambda_3} \frac{i\epsilon + \lambda_2}{\lambda_2} \frac{i\epsilon}{\lambda_1} v_1 \\ &\vdots \\ v_n &= \frac{i\epsilon + \lambda_{n-1}}{\lambda_{n-1}} v_{n-1} = \frac{\epsilon}{\lambda_1} (i\lambda_2 - \epsilon) v_1 \prod_{k=3}^{n-1} \frac{i\epsilon + \lambda_k}{\lambda_k} \end{aligned}$$

y por último:

$$v_1 = -\frac{i\epsilon + \lambda_n}{\eta} v_n = -\frac{i\epsilon + \lambda_n}{\eta} \frac{i\epsilon}{\lambda_1} v_1 \prod_{k=2}^{n-1} \frac{i\epsilon + \lambda_k}{\lambda_k}.$$

De lo último se deduce que o bien $v_1 = 0$ (lo cual concluye la demostración) o el término:

$$-\frac{i\epsilon + \lambda_n}{\eta} \frac{i\epsilon}{\lambda_1} \prod_{k=2}^{n-1} \frac{i\epsilon + \lambda_k}{\lambda_k} = 1,$$

pero esto equivale a lo siguiente,

$$1 + \frac{i\epsilon + \lambda_n}{\eta} \frac{i\epsilon}{\lambda_1} \prod_{k=2}^{n-1} \frac{i\epsilon + \lambda_k}{\lambda_k} = 0 \iff Q(i\epsilon) = 0, \quad \epsilon \in \mathbb{R},$$

que se supone, no debe ocurrir. □

Ahora contamos con lo que necesitamos para probar el resultado que buscamos.

Proposición 6.3.2. *Bajo las condiciones del Teorema 6.3.1, el operador lineal L es un isomorfismo*

Demostración. En virtud de la proposición 6.3.1 se tiene que $\det(A) = -\eta \prod_{k=1}^n \lambda_k \neq 0$; además se sabe por la misma proposición que los autovalores de A tienen parte real distinta de 0 en consecuencia, del Teorema 1.6.7 se deduce que L es biyectiva.

Además $L : (CP^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^+))^n \rightarrow (CP^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^+))^n$, resulta continua pues

$$\|L\varphi\|_\infty \leq \|\varphi'\|_\infty + \|A\| \|\varphi\|_\infty \leq C \|\varphi\|_{CP^1}$$

donde $C = 1 + \|A\|$ y $\|\varphi\|_{CP^1} = \|\varphi'\|_\infty + \|\varphi\|_\infty$.

Por el Teorema 1.1.4 de Función Abierta, L tiene inversa continua. Luego, L es un isomorfismo que era lo que queríamos probar. □

Finalmente, demostremos el Teorema 6.3.1.

Por el Teorema de la Función Implícita, existe $U_0 \subset (CP^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^+))^{n+2}$ un entorno de Λ_0 , $V_0 \subset (CP^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}_+))^n$ entorno de Y_0 y una única función $\phi : U_0 \rightarrow V_0$ tal que $F(\Lambda, \phi(\Lambda)) = 0$, por lo tanto existe alguna solución casi periódica de (6.3.1).

6.4. Conclusiones

En este capítulo hemos visto algunas formas de probar existencia de soluciones casi periódicas en sistemas no autónomos. Como carecemos en este tipo de funciones de condiciones de compacidad, hay que valerse del importante concepto de dicotomía exponencial para probar lo que queremos.

Existen varias formas de probar la existencia de una dicotomía exponencial, algunos son más convenientes que otros, dependiendo del tipo de sistema $X'(t) = A(t)X(t)$ a analizar. En los casos de los ciclos hormonales que pudimos ver en la sección (6.2), como en el ciclo celular de (6.3), las matrices $A(t)$ de los sistemas resultaron ser triangulares, por esto se podría suponer que los métodos empleados para analizar estas dicotomías podrían ser intercambiables entre un modelo y otro.

Se puede ver que el concepto de control lo dejamos de lado en esta parte de la tesis (Capítulos 5 y 6) para enfocarnos en la existencia de soluciones periódicas o casi periódicas. Obviamente que en estos modelos también se pueden agregar términos de control en un contexto aplicado. En el caso del ciclo de la testosterona, se sabe que niveles hormonales por fuera de los umbrales normales de un hombre pueden generar efectos indeseados en la salud que pueden requerir un tratamiento. Así también se ha estudiado el vínculo que puede existir entre altos niveles de esta hormona y conductas agresivas, en el caso de violencia sexual se han desarrollado fármacos para aminorar los niveles de testosterona o bien de anularla completamente, lo que se encuadra en lo que se conoce como castración química.

Los tratamientos anticonceptivos para regular el ciclo hormonal femenino también remiten a un tipo de control tendiente a estabilizar ciclos irregulares, una de las causales de los embarazos no deseados.

Parte IV

Epílogo

Capítulo 7

Líneas de trabajo actuales y futuras

7.1. Investigación en desarrollo

En estos años de trabajo surgieron muchas líneas de investigación y varias de ellas no forman parte de esta tesis y se encuentran en desarrollo. Entre las más relevantes a elaborar destacamos las siguientes:

1. Nos proponemos buscar soluciones casi periódicas en sistemas con una importante no linealidad como los modelos de cascada como los enunciados en [61]:

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_{i-1}(t - \tau_i)) \frac{1 - x_i(t)}{K_i + 1 - x_i(t)} - a_i(t) \frac{x_i(t)}{L_i + x_i(t)}, \quad (7.1.1)$$

en el que $x_0 = v : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ es una fuerza externa casi periódica positiva, $f_i : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ continuas y $f_i(u) > 0$ si $u > 0$, $a_i : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ casi periódicas, $L_i, K_i > 0 \forall i \ 1 \leq i \leq n, n \in \mathbb{N}$.

En particular nos interesa el caso del oscilador mitótico (ver [45]) cuyas ecuaciones responden a esta cinética:

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= v_i - v_d X \frac{C}{K_d + C} - k_d C \\ \frac{dM}{dt} &= \frac{C}{K_C + C} V_1 \frac{1 - M}{K_1 + 1 - M} - V_2 \frac{M}{K_2 + M} \\ \frac{dX}{dt} &= MV_3 \frac{1 - X}{K_3 + 1 - X} - V_4 \frac{X}{K_4 + X} \end{aligned} \quad (7.1.2)$$

donde C es la concentración de ciclinas (una proteína presente en la regulación del ciclo celular), M y X representan las fracciones activas de cdc2 kinasa y de ciclina proteasa respectivamente en función del tiempo, el modelo está escalado de tal manera que $1 - M$ y $1 - X$ representan las fracciones inactivas. Los parámetros v_i y v_d son, respectivamente, la tasa de sintetización de ciclina y la máxima tasa de degradación de ciclina debido a la proteasa X (valor que se alcanza cuando $X = 1$). Las constantes Michaelianas K_C y K_d corresponden a la activación y degradación de ciclina, k_d es una constante de primer orden de degradación no específica de ciclina. Las tasas máximas de cada enzima viene dada por las constantes V_i mientras que sus constantes de Michaelis son K_i . Todas las constantes del modelo (7.1.2) son positivas.

Como en otros casos, proponemos cambiar estos parámetros por funciones (casi) periódicas positivas con el mismo criterio que fue explicado en los capítulos 5 y 6.

2. Estudiar el ciclo de la insulina como los propuestos en [66]. Un primer modelo simplificado integro-

diferencial para la insulina es el siguiente:

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= -b_1(t)G(t) - b_4(t)I(t)G(t) + b_3(t), \\ \frac{dI}{dt} &= b_6(t) \int_0^\infty w(s)G(t-s)ds - b_2(t)I(t),\end{aligned}\tag{7.1.3}$$

donde G e I representan las concentraciones de glucosa e insulina en sangre respectivamente, las condiciones iniciales $G(t) = \varphi(t)$, $t < 0$, $\varphi \in CP(\mathbb{R}, (0, +\infty))$, $I(0) = I_0 > 0$, w es una función de densidad (continua, positiva y acotada tal que $\lim_{t \rightarrow \infty} w(t) = 0$) y los parámetros positivos b_j .

Este modelo presenta varios análisis posibles, desde aplicación de controles que representen diversos tratamientos contra los distintos tipos de diabetes, como el análisis de dominio de frecuencias en busca de soluciones periódicas aproximadas así como las condiciones para la existencia de soluciones (casi) periódicas en una versión no autónoma.

3. Estamos analizando sistemas controlados basados en las ecuaciones de Gompertz y de Nicholson mediante estudios de estabilidad local y global, así como existencia de soluciones periódicas en los casos no autónomos y realizando algunas simulaciones numéricas para los distintos casos. Algunos de estos resultados pueden apreciarse en los capítulos 3 y 4.
4. Utilizar el Método de Análisis por Homotopías (*HAM*, por sus siglas en inglés), un método numérico para calcular soluciones aproximadas en sistemas de ecuaciones diferenciales que ha sido empleado en [13, 58, 59]. Las implementaciones las realizamos sobre un sistema sin retardo de agregación de proteínas (por ejemplo ver Cohen et al [25]).

7.2. Líneas de trabajo futuras

Durante el desarrollo de los temas que componen esta tesis han surgido diversas inquietudes que pueden dar a lugar a nuevas investigaciones en el futuro.

1. Emplear otro tipo de controles en modelos como los de Gompertz o Nicholson y analizar su estabilidad mediante funcionales de Lyapunov..
2. Estudiar modelos de crecimiento tumoral más complejos y realistas donde puedan coexistir más de un tratamiento, y más de un control.
3. Analizar la existencia de soluciones casi periódicas en modelos más complejos partiendo de aquellos de la forma:

$$X'(t) = A(t)X(t) + B(t)X(t - \tau) + f(t, X(t), X(t - \tau))$$

donde $A(t)$ y $B(t)$ son matrices cuadradas cuyos coeficientes son funciones casi periódicas.

4. Utilizar el método de Pyragas para otros modelos caóticos y analizar la existencia de matrices admisibles óptimas (con un mínimo de coeficientes no nulos). Además se debe evaluar la interpretación bioquímica de estos controles, si es posible.
5. Extender estos resultados a modelos de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales.

7.2.1. Método en el dominio de frecuencia

Además pretendemos aplicar el método de dominio de frecuencias (ver [1, 13, 41, 65]) a modelos biológicos como por ejemplo la ecuación del girasol:

$$\begin{cases} \tau x''(t) + \alpha x'(t) + b \operatorname{sen}(x(t - \tau)) = 0 \\ x(t) = \phi(t), \quad t \in [-\tau, 0] \end{cases}\tag{7.2.1}$$



Utilizando las definiciones de [21], los términos de la ecuación (7.2.1) representan: $x(t)$ es el ángulo de la planta con la vertical, el tiempo t , el retardo $\tau > 0$ es el tiempo de la reacción geotrópica (crecimiento en respuesta a la acción de la gravedad), α , b son parámetros positivos que dependen de la concentración de auxina, una hormona reguladora del vegetal, la temperatura, la longitud alcanzada por la planta y el diámetro de su tallo. La condición inicial $\phi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ se supone T -periódica, continua y acotada.

Muchos trabajos han estudiado la existencia de soluciones periódicas, como en [21], bifurcaciones (ver los modelos alternativos de [85]) y en [60] o planteado un análisis de atractores globales como se aprecia en [62].

El método de dominio de frecuencia se ha empleado con éxito en modelos aplicados a la física de ondas, electrónica y mecánica para analizar bifurcaciones y hallar soluciones aproximadas cerca de los equilibrios, como muestran [14, 84].

Las investigaciones realizadas en este tema se encuentran en plena elaboración. Los resultados parciales no forman parte de esta tesis porque no responden al espíritu de la misma. También sería de interés la viabilidad en aplicar el método de dominio de frecuencias en modelos con retardos distribuidos como algunos que se proponen en el trabajo de Makroglou et al. [66].

Bibliografía

- [1] Agamennoni G., Calandrini G.L. y Moiola, J.L. *Some realizations in the study of oscillations with a frequency method*. Dynamics of continuous, Discrete and Impulsive Systems. Series B: Applications and Algorithms 14 (2008), pp 99-109.
- [2] Amster P. y Alliera C. *Systems of delay differential equations: Analysis of a model with feedback*. Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation. Volumen 65, páginas 299-308, Diciembre 2018.
- [3] Amster P. y Alliera C. *Control of Pyragas applied to a coupled System with unstable periodic orbits*. Bulletin of Mathematical Biology. Disponible en internet desde el 10 de septiembre de 2018, pp 1-20, DOI 10.1007/s11538-018-0492-5.
- [4] Amann, H. *ORDINARY DIFFERENTIAL EQUATIONS. AN INTRODUCTION TO NONLINEAR ANALYSIS*. Walter de Gruyter Berlin. New York (1990).
- [5] Amann H. y Weiss S. *On the uniqueness of the topological degree*. Math. Mech. 15 877-898. (1973).
- [6] Amster, P. *TOPOLOGICAL METHODS IN THE STUDY OF BOUNDARY VALUE PROBLEMS*. Springer. 2014.
- [7] Amster P. *Ecuaciones diferenciales con retardo*. Cursos y seminarios de matemática Serie B. 2017.
- [8] Amster P. y Alliera C. *Delay equations: Analysis of a model with feedback using topological degree*. Matemática Aplicada, Computacional e Industrial, Vol 5, pp 89-91, 2015 .
- [9] Amster P., Berezansky L. y Idels L. *Periodic solutions of Angiogenesis models with time lags*. Nonlinear Analysis: Real World Applications 13, 299-311. Elsevier (2012).
- [10] Atay F. M. *Van der Pol's Oscillator under delayed feedback*. Journal of Sound and Vibration. 218, 333-339. Academic Press (1998).
- [11] Balanov A. G., Janson N. B. y Schöll E. *Delayed feedback control of chaos: Bifurcation analysis*. Physical Review E 71, 016222, pp 1-9 (2005).
- [12] Balderrama, R. *Ecuaciones diferenciales no lineales con retardo y aplicaciones a la biología*. Tesis Doctoral. 2017.
- [13] Bel A. L. *Soluciones oscilatorias en ecuaciones diferenciales con retardo*. Tesis de Doctora en Matemáticas. Bahía Blanca, 2014.
- [14] BelA. , W. Reartes y A. Torresi. *Bifurcations in delay differential equations: An algorithmic Approach in Frequency Domain*. International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol 26 No 14(2016), pp 1-16.
- [15] Burton T. A. y Furumochi T. *Asymptotic behavior of solutions of functional differential equations by fixed point theorems*. Dynamic Systems and Applications, pp 1-21. 2002
- [16] Bohr H. *ALMOST PERIODIC FUNCTIONS*. Chelsea Publishing Company. 1947.

- [17] Boccaletti S., Grebogi C., Lai Y.C., Mancini H. y Maza D. *The control of chaos: Theory and applications*. Physics Reports, Vol 329, pp 103-197, 2000.
- [18] Berezansky L., Braverman E. e Idels L. *Nicholson's blowflies differential equation revisited: main results and open problems*, Appl. Math. Model, 34 (2010) 1405-1417.
- [19] Brillinger D.R. *The Nicholson blowfly experiments: Some history and EDA*, Journal of Time Series Analysis, 2012.
- [20] Burton T. A. *Stability by Fixed Point Theory or Liapunov Theory: A Comparison*. Fixed Point Theory, Vol 4, No 1, pp 15-32. (2003).
- [21] Casal A. y Somolinos A. *Forced Oscillations for the Sunflower Equation Entrainment*. Nonlinear Analysis, Theory Methods and Applications, Vol 6, N0 4, pp 397-414, 1982.
- [22] Cartwright M. y Husain M. *A model for the control of testosterone secretion*, J. theor. Biol, Vol 123 (1986), 239-250.
- [23] Chua L.O. y Moinola J.L. *Hopf bifurcations and degeneracies in Chua's circuit - A perspective from a frequency domain approach*. International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol 9, No 1, 1999, 295-303.
- [24] Clark L. H., Schlosser P.M. y Selgrade J.F. *Multiple stable periodic solutions in a model for hormonal control of the menstrual cycle*. Bulletin of Mathematical Biology, pp 1-17, 2002.
- [25] Cohen S.I.A, Vendruscolo M., Dobson C.M. y Knowles T.P.J. *From macroscopic measurements to microscopic mechanisms of protein aggregation*, J. Mol. Biol 421, pp 160-171, 2012.
- [26] Cobiaga, R. y Reartes, W. *A new approach in the search for periodic orbits*. International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol 23, No 11, pp 1-12, World Scientific Publishing Company, 2013.
- [27] Cobiaga, R. y Reartes, W. *Search for periodic orbits in delay differential equations*. International Journal of Bifurcation and Chaos, pp 1-11, World Scientific Publishing Company, 2013.
- [28] Chen G. y Yu X. *On time-delayed feedback control of chaotic systems*. IEEE Transactions on Circuits and Systems - I: Fundamental Theory and Applications, Vol. 46, No 6, 767-772 (1999).
- [29] Coppel W. A., *DICHOTOMIES IN STABILITY THEORY*, Lecture Notes in Mathematics, 629, Springer-Verlag, Berlin, 1978.
- [30] Corduneanu C. *ALMOST PERIODIC OSCILLATIONS AND WAVES*, Springer Science+Business Media, 2009.
- [31] Das P., Roy A. B. y Das A. *Stability and oscillations of a negative feedback delay model for the control of testosterone secretion*. BioSystems 32 (1994), pp 61-69, Elsevier Science Ireland.
- [32] Decroly O. y Golbeter, A. *Birhythmicity, chaos, and other patterns of temporal self-organization in a multiply regulated biochemical system*. Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol 79, pp 6917-6921, 1982.
- [33] Decroly O., Golbeter A., Martiel J.L., Li Y.X. y Morán F. *Finding complex oscillatory phenomena in biochemical systems. An empirical approach*. Biophysical Chemistry, Vol 29, pp 211-217, 1988.
- [34] Driver, Rodney *ORDINARY AND DELAY DIFFERENTIAL EQUATIONS*, Springer-Verlag, New York -Heidelberg, 1977. Applied Mathematical sciences, Vol 20.
- [35] González E., García Almeida A. G., Ávila Vales G.E. y Eric J. *Estabilidad Local de ecuaciones diferenciales ordinarias con retardo y aplicaciones*. Miscelánea Matemática 51. 73-92. SMM (2010).
- [36] Erneux, Thomas. *APPLIED DELAY DIFFERENTIAL EQUATIONS*. Vol 3. Springer, 2009.

- [37] Ferasyi T., Barrett R., Blache D. y Martin G. *Modeling the male reproductive endocrine axis: Potential role for a delay mechanism in the inhibitory action of gonadal steroids on GnRH pulse frequency*, *Endocrinology*, 157: 2080–2092 (2016)
- [38] Fink A. *ALMOST PERIODIC DIFFERENTIAL EQUATIONS*, Lecture Notes in Mathematics, Vol 377. Springer-Verlag, 1974.
- [39] Fourati A., Feki M. y Derbel N. *Stabilizing the unstable periodic orbits of a chaotic system using model independent adaptive time-delayed controller*. *Nonlinear Dyn* 62, pp 687-704. Springer (2010).
- [40] Greenhalgh D. y Khan Q. J. A., *A delay differential equation mathematical model for the control of the hormonal system of the hypothalamus, the pituitary and the testis in man*. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods and Applications*, 71 No. 12 (2009), 925–935.
- [41] Gentile F., Moiola J. L. y Paolini E. *On the study of bifurcations in delay-differential equations: A frequency-domain approach*. *International Journal of Bifurcations and Chaos*. Vol 22, No 6. 1-15 (2012).
- [42] Gompertz, B. *On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies*, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 115: pp 513–585 (1825)
- [43] Goodwin, B., *Oscillatory behaviour in enzymatic control processes*, *Adv. Enzyme Regul.* 3 (1965), 425–438.
- [44] Gopalsamy, K. *STABILITY AND OSCILLATIONS IN DELAY DIFFERENTIAL EQUATIONS OF POPULATION DYNAMICS. MATHEMATICS AND ITS APPLICATIONS*. Kluwer Academic Publishers 1992.
- [45] Goldbeter Albert. *BIOCHEMICAL OSCILLATIONS AND CELLULAR RHYTHMS. THE MOLECULAR BASES OF PERIODIC AND CHAOTIC BEHAVIOUR*, Cambridge University Press, 1996.
- [46] Györi I. y Ladas G., *OSCILLATIONS THEORY OF DELAY DIFFERENTIAL EQUATIONS*, Clarendon Press, Oxford, 1991.
- [47] Hale J. K. y Verdyun L. S. M. *INTRODUCTION TO FUNCTIONAL DIFFERENTIAL EQUATIONS*. Springer, 1993.
- [48] Hale, J. *THEORY OF FUNCTIONAL DIFFERENTIAL EQUATIONS*. Springer, 1977
- [49] Hastings S., Tyson J. y Webster D., *Existence of periodic solutions for negative feedback cellular control systems*, *Journal of Differential Equations* 25 (1976), 39–64.
- [50] Hövel P. *CONTROL OF COMPLEX NONLINEAR SYSTEMS WITH DELAY*, Springer Science & Business Media, 2010.
- [51] Itovich G. R., Robbio F. I y Moiola J. L., *Bifurcation theory and harmonic content of oscillations*, *Revista de la Unión Matemática Argentina*, Vol 47, N/º 2, 2006, 137–150.
- [52] Kirchgraerber U. y Stoffer D.. *On the definition of chaos*. *ZAMM. 2. angew. Math. Mech.* 69 (1989) 7, 175-195.
- [53] Kar, S. y Ray D. S. *Noise induced chaos in the model of birhythmicity*. *National Conference on Nonlinear Systems and Dynamics*. Indian Institute of Technology. pp 269-271, 2003.
- [54] Keener, J. y Sneyd J., *MATHEMATICAL PHYSIOLOGY. SYSTEMS PHYSIOLOGY*, Interdisciplinary Applied Mathematics, 1990, Springer.
- [55] Laird A.K. *Dynamics of tumor growth*, *British Journal of Cancer*. 18 (3): pp 490–502 (1964).
- [56] Liu B., Deng G., *An improved mathematical model of hormone secretion in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in man*, *J. theor. Biol*, Vol 150 (1991), 51–58.

- [57] Letellier C. *Topological analysis of chaos in a three-variable biochemical model*. Acta Biotheretica, No 50, pp 1-13, Kluwer Academic Publishers, 2002.
- [58] Liao, S.. *BEYOND PERTURBATION*, Chapman and Hall/CRC, 2004.
- [59] Liao, S. *HOMOTOPY ANALYSIS METHOD IN NONLINEAR DIFFERENTIAL EQUATIONS*. Springer. 2012.
- [60] Li J. (*Short communication*) *Hopf bifurcation of the sunflower equation*. Nonlinear Analysis: Real World Applications, Vol 10, pp 2574-2580. Elsevier, 2009.
- [61] Li Y. *A generic model for open signaling cascades with forward activation*. Journal of Mathematical Biology, 65: 709-742. Springer (2012).
- [62] Lizana M. *Global analysis of the sunflower equation with small delay*. Nonlinear Analysis 36, pp 697-706, Pergamon (1998).
- [63] Lynch S. *DYNAMICAL SYSTEMS WITH APPLICATIONS USING MATHEMATICA®*. Birkhäuser Boston. 2007.
- [64] Mackey M.C., Chinha O., Pujo-Menjouet L. y Wu J. *Periodic oscillations of blood cell populations in chronic myelogenous leukemia*. Society for Industrial and Applied Mathematics. Vol 38, No 1, pp 166-187. 2006.
- [65] Moiola J.L. y Chen G. *HOPF BIFURCATION ANALYSIS: A FREQUENCY DOMAIN APPROACH*. World Scientific Series on Nonlinear Science, Vol 21. World Scientific Publishing (1996).
- [66] Makroglou A., Li J., Kuang Y. *Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview*. Applied Numerical Mathematics, Vol. 56, pp 559-573. Elsevier, 2006.
- [67] Morse, A. S. *Brief Paper. Ring models for delay-differential systems*. Automatica, Vol. 12, pp 529-531. Pergamon Press, 1976.
- [68] Montero F. y Morán F., *BIOFÍSICA. PROCESOS DE AUTOORGANIZACIÓN EN BIOLOGÍA*, Eudema, Madrid (1992).
- [69] Murray J. D. *MATHEMATICAL BIOLOGY: I. AN INTRODUCTION*, Third Edition. Springer. (2001).
- [70] Muñoz-Alicea, R. *Introduction to bifurcations and the Hopf bifurcation theorem for planar systems*. Department of Mathematics, Colorado State University. 2011.
- [71] Nazarenko V.G. y Sel'kov E.E *Self-oscillations as the most probable mode of existence of density controlled cell populations*. International Journal of Chronobiology, Vol 5, pp 345-367. 1978.
- [72] Oğuztöreli N. *TIME-LAG CONTROL SYSTEMS*. Vol 24, Academic Press, 1966.
- [73] Ott E., Grebogi C. y Yorke Y.A., *Controlling chaos*, Physical Review Letters Vol 64, No 11, pp 1196-1199 (1990).
- [74] Pyragas K. *Continuous control of chaos by self-controlling feedback*. Physics Letters A 170, 421-428. Elsevier. 1992.
- [75] Ruan S. y Wei J.. *On the zeros of trascendental functions with applications to stability of delay differential equations with two delays*. Dynamics of Continuous, Discrete and Impulsive Systems. Series A: Mathematical Analysis 10. 863-874, Watam Press (2003).
- [76] Ruan, S. and Wei J. *On the zeros of a third degree exponential polynomial with applications to a delayed model for the control of testosterone secretion*. IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology, Vol 18, pp 41-52. The institute of Mathematics and its Applications 2001.

- [77] Saha L.M. y Manabu Y. *Energy variability in Ueda oscillator*. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/265939377_Energy_Variability_and_Chaos_in_Ueda_Oscillator (2010).
- [78] Paul M. Schlosser, James F. Selgrade. *A Model of Gonadotropin Regulation during the Menstrual Cycle in Women: Qualitative Features*. Environmental Health Perspectives, Vol. 108, Supplement 5 (Oct., 2000), pp. 873-881.
- [79] Shonkwiler R. y Herod J. *MATHEMATICAL BIOLOGY. AN INTRODUCTION WITH MAPLE AND MATLAB*. Springer, Inc. New York 2009.
- [80] Smith, W., *Hypothalamic regulation of pituitary secretion of luteinizing hormone. II. Feedback control of gonadotropin secretion*, Bulletin of Mathematical Biology, Vol. 42 (1980), 57–78.
- [81] Sprott, J. C. *A simple chaotic delay differential equation*. Physics Letters A 366, pp 397-402. Elsevier, 2007.
- [82] Strogatz S. H. *NONLINEAR DYNAMICAL AND CHAOS. WITH APPLICATIONS TO PHYSICS, BIOLOGY, CHEMISTRY AND ENGINEERING*. Studies in Nonlinearity. Westview Press (1994).
- [83] Torres, N. V. *Caos en sistemas biológicos*, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Biología. Universidad de La Laguna.
- [84] Torresi A., Calandrini G.L., Bonfili P.A. y Moiola J.L. *Generalized Hopf bifurcation in a frequency domain formulation*. International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol 22, No 8, pp 1-16, World Scientific Publishing Company, 2012.
- [85] Wang J. y Jiang W. *Hopf bifurcation analysis of two sunflower equations*. International Journal of Biomathematics, Vol 5, No. 1 (2012) pp 1-15.
- [86] Weiss P. y Kavanau J. L., *A model of growth and growth control in mathematical terms*, J. Gen. Physiol., Vol 41 (1957), pp 1-47.
- [87] Wang Q. *Oscillation analysis of θ -methods for the Nicholson's blowflies model*, Mathematical Methods in the Applied Sciences, Vol 39 (2016), pp 941-948.
- [88] Xu C., Liao M. *Frequency domain approach for Hopf bifurcation analysis in a single mode laser with time delay*. Journal of Mathematical Research, Vol. 2, No 3, Canadian Center of Science and Education (2010).
- [89] Xu C. *Bifurcations for a phytoplankton model with time delay*. Electronic Journal of Differential Equations, Vol. 2011, No 148, pp 1-8 (2011).
- [90] Xiao W., Zhaohui Y. y Xiongwei L., *Periodic and almost periodic oscillations in a delay differential equation system with time-varying coefficients*, Discrete and Continuous Dynamical Systems, Vol 37, Number 12 (2017), 6123-6138.
- [91] Yue-xian L., Da-fui D. y Jing-hua X.. *Chaos and other temporal self-organization patterns in coupled enzyme-catalyzed systems*. Commun. in Theor Phys (Beijing, China), Vol. 3, No 5 (1984), 629-638.
- [92] Yang T., Xu W. y Wang X. *Hopf bifurcation control of a Lorenz-like system based on washout filter controller*. International Journal of Nonlinear Science, Vol 15, No 1 ,pp 64-68. World Academic Press-World Academic Union. 2013.
- [93] Yu W. y Cao J. *Stability and Hopf bifurcation on a two-neuron system with time delay in the frequency domain*. International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol. 17, No 4, pp 1355-1366. World Scientific Publishing Company (2007).
- [94] Zwietering M H., Jongenburger I., Rombouts F. M. y Van T'Riet K, *Modeling of the bacterial growth curve*. Applied and environmental microbiology. Vol 56, No 6, pp 1875-1881 (1990).
- [95] Zhang C R., Zheng B D., *Hopf bifurcation in numerical approximation of the sunflower equation*. J. Appl. Math. Comput. Vol 22, pp 113-124 (2006).