



**UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO
RUIZ GALLO
ESCUELA DE POST GRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS**



**Sistema de Ecuaciones Diferenciales de
Primer Orden que Describen la Interacción
de las Células T y la Leucemia Mielógena
Crónica**

TESIS

Presentada para optar el Grado Académico de Maestro en
Ciencias con mención en Matemática Aplicada

Autor: Br. Sánchez García Dolores.

Asesor: Dra. Vigo Vargas Olinda.

Lambayeque - Perú

2014

Sistema de Ecuaciones Diferenciales de Primer Orden que
Describen la Interacción de las Células T y la Leucemia
Mielógena Crónica

Br. Dolores Sánchez García

Autor

Dra. Olinda Luzmila Vigo Vargas

Asesor

Presentada a la Escuela de Postgrado de la Universidad Nacional Pedro Ruiz
Gallo. Para optar el grado de: MAESTRO EN CIENCIAS CON MENCIÓN
EN MATEMÁTICA APLICADA.

APROBADA POR:

Dra. Gloria Maria Ortiz Basauri

Presidente

Dr. Camilo Quintos Chuquicahua

Secretario

Mag. Betty Rimarachin López

Vocal

Marzo, 2014

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mis familiares,
hermanos y hermanas de manera
especial a: Gregorio y Clara, mis
padres que no estan presente pero
sé que desde el cielo iluminan mi
destino, a Yasmin que tengo fé que
seguirá mis pasos.

A Yovana, July y Clara.

Agradecimiento

Agradezco de todo corazón a Dios todopoderoso, que ha iluminado mi vida y guíam mis pensamientos. A mis familiares, a mis profesores de la Escuela de Postgrado, en especial a la Dr. Roxana Lopez Cruz que han impartido conocimiento y motivado a realizar este trabajo de investigación. A mis amigos y colegas de la FACYM que me motivan a continuar mis estudios de postgrado.

De manera muy especial mi agradecimiento a Mónica Gamarra Mires y a mi asesora Dra. Olinda Vigo Vargas por su apoyo y consejos.

Índice general

Resumen	I
Abstract	I
Introducción	II
1. PRELIMINARES	1
1.1. Ecuaciones Diferenciales Ordinarias Lineales	2
1.1.1. Solución de una Ecuación Diferencial Ordinaria	3
1.1.2. Solución General	3
1.1.3. Solución Particular	3
1.1.4. Ecuaciones Diferenciales Autónomas	3
1.2. Problemas de Valor Inicial y Problemas de Contorno	4
1.3. Ecuaciones Diferenciales Lineales de Primer Orden	5
1.4. Métodos Cualitativos en Ecuaciones Diferenciales	6
1.5. Sistema de Ecuaciones Diferenciales Lineales de Primer Orden	9
1.5.1. Matriz Exponencial	12
1.6. Estabilidad de los Sistemas Lineales	16
1.7. Ecuaciones Diferenciales Ordinarias No Lineales	21
1.8. Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias No Lineales . .	21
1.8.1. Linealización de un Sistema No Lineal	22

1.9. Sistema Inmunológico Humano	28
1.9.1. El Sistema Inmune Innato.....	28
1.9.2. El Sistema Inmune Adaptativo	29
1.10. Leucemia Mielógena Crónica	32
1.10.1. Leucemia Mielógena Crónica (LMC)	34
 2. ECUACIONES DIFERENCIALES ESPECIALES Y CINÉTICA ENZIMÁTICA	 38
2.1. Crecimiento Ilimitado de la Población	39
2.2. Crecimiento Acotado de la Población	41
2.2.1. Solución de la Ecuación Logística	43
2.2.2. Análisis de la Ley Logística	44
2.3. Ecuación de Gompertz	46
2.3.1. Solución de la Ecuación de Gompertz	47
2.3.2. Análisis de la Ecuación de Gompertz	48
2.4. Cinética Enzimática	50
2.4.1. Cinética Química	50
2.4.2. Cinética Enzimática. Ecuación de Michaelis-Menten	53
2.5. Análisis Compartimental	61
 3. ANÁLISIS DEL COMPARTAMIENTO MATEMÁTICO DE LAS CÉLULAS T EN LA LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA (LMC)	 65
3.1. Activación de las Células T	66
3.2. Obtención del Sistema de Ecuaciones	68
3.3. Simplificación del Sistema de Ecuaciones	73
3.4. Soluciones de Equilibrio.....	76
3.5. Linealización del Sistema	78

Conclusiones	86
Recomendaciones	87
Bibliografía	88

Índice de figuras

1.1.	9
1.2. Inmunidad Innata y Adaptativa. Fuente, Texto: Inmu- nologia Celular y Molecular; Abul K. Abbas.....	31
1.3.	32
1.4. Glóbulos que Maduran de Células Madre.	33
1.5. LMC en sus distintas etapas. Fuente: A Mathematical Models of Chronic Myelogenous Leukemia [10]	35
1.6. El proceso de translocación entre los genes del cromosoma 9 y el cromosoma 22. Fuente, Revista: Sociedad de la lucha contra la Leucemia y el linfoma(LLS, siglas en inglés.)	37
2.1. Ley Malthusiana de Crecimiento de Población.	40
2.2. Posibles Funciones ϕ	42
2.3. Gráfica de la función $P(t)$, solución de la ecuación (2.8)	46
2.4. Ecuación de Gompertz	50
2.5. Efecto de la Concentración del Sustrato sobre la Ve- locidad de una Reacción Catalizado Enzimáticamente .	58
2.6. Representación de Lineweaver-Burk	60
2.7. Modelo General Bicompartimental	62
3.1. Activación de Células T Naive y Efectoras por Antígenos	66

3.2. Diagrama de Población de Células Fuente: A Mathe-	
matical Models of Chronic Myelogenous Leukemia and T cell	
interactin.....	69

Índice de cuadros

3.1. Información de Parámetros	80
--------------------------------------	----

Resumen

En esta investigación se estudió la interacción, desde un punto de vista matemático, de las células T del sistema inmunológico humano: naïve y efectoras, con aquellas de leucemia mielógena crónica (LMC).

Mediante un sistema de ecuación diferenciales ordinarias no lineales que describen la variación instantánea de éstas tres poblaciones de células se conoció esta interacción.

Se pone énfasis en hallar soluciones de equilibrio analítica y numéricamente usando el software matlab, y estudiar la estabilidad de las mismas, para esto se han utilizó datos obtenidos de trabajos similares y datos de enfermedades en cuya patología intervienen las células T como mecanismo de defensa, tal es el caso del virus de inmune deficiencia humana.

Se examina 12 parámetros y se concluyó que para la estabilidad, son importantes dos parámetros, la tasa de crecimiento y la tasa de muerte de células con LMC.

Abstract

In this research, the interaction, from a mathematical view point, of the immunological human system cells: naive and effector with those of the chronic myelogenous leukemia (CML) was studied.

This interaction was known by means of a differential ordinary not linear equations system that describes the instantaneous variation of these three cells populations. It put emphasis in finding, analytical and numerically, the equilibrium solutions, using the matlab software and to study the stability of the same ones, for this, was obtained information from similar works and information of diseases in whose pathology, the cells T intervene as a defense mechanism, such is the case of the human immunodeficiency virus.

Twelve parameters were examined and it concluded that for stability were important two parameters; the growth rates and death rate of CML cells.

Introducción

La leucemia mielógena crónica (LMC) es un cáncer que afecta a las células que circulan en el sistema sanguíneo, constituye aproximadamente un 15 % de todas las leucemias en adultos. Las investigaciones más importantes relacionadas con el presente trabajo son las desarrolladas por Neiman, Brent titulado *A Mathematical Model of Chronic Myelogenous Leukemia*, en esta investigación se formula un modelo matemático de la LMC, que ayuda a entender el mecanismo por el cual la fase crónica de la enfermedad se vuelve inestable y llega a la fase aguda, y la investigación desarrollada por Sirijampa, Aebabut titulado *A Mathematical Model of Periodic Chronic Myelogenous Leukemia with Delay Differential Equations*, donde se formula un modelo matemático de tres ecuaciones diferenciales con retardo de la célula madre, así como la concentración de leucocitos y plaquetas.

En la presente investigación se propone un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales para la respuesta del sistema inmune humano ante la LMC en un paciente hipotético.

Este sistema consta de tres ecuaciones, que son la variación instantánea de las poblaciones de células T naive y efectoras, componentes del sistema inmunológico humano adquirido, así como la variación instantánea de las células de LMC.

El estudio se hace en la fase crónica, que es la más larga (en promedio de 3

a 6 años) y cuando la cantidad de células crece en forma constante.

Así, la población de células cancerosas es lo suficientemente grande durante la fase crónica de manera que la Ley de Acción de Masas es válida para la interacción de células en la sangre.

Los valores de los parámetros se obtienen de los datos experimentales disponibles, es de nuestro interés los coeficientes del crecimiento de las células de LMC y de la muerte de las mismas, se hace uso de estos parámetros para ver la estabilidad del segundo punto de equilibrio usando el software Matlab.

El trabajo se organiza de la siguiente manera:

- Preliminares matemáticas, biológicos y LMC.
- Ecuaciones diferenciales especiales y cinética enzimática.
- Finalmente se analiza desde un punto de vista matemático, la interacción de células T y células con LMC.

Capítulo 1

PRELIMINARES

NOCIONES MATEMÁTICAS

1.1. Ecuaciones Diferenciales Ordinarias Lineales

DEFINICIÓN 1.1. Una ecuación diferencial ordinaria (EDO en forma abreviada) es una identidad de la forma

$$F(t, x(t), x'(t), \dots, x^{(n)}(t)) = 0 \quad (1.1)$$

donde t es la variable independiente e $x(t)$ es la función desconocida (dependiente).

La función F representa la relación que liga las derivadas de x . Se dice que la ecuación es ordinaria pues se deriva con respecto a una sola variable independiente. F en (1.1) es una función de $n + 2$ variables.

DEFINICIÓN 1.2. Una EDO de orden n se expresa en forma normal si se puede despejar $x^{(n)}$ de la expresión (1.1), es decir si se puede escribir así:

$$x^{(n)} = f(t, x(t), x'(t), \dots, x^{(n-1)}(t)) \quad (1.2)$$

f depende de $n + 1$ variables.

DEFINICIÓN 1.3. Una EDO lineal de orden n es de la forma:

$$a_n(t)x^{(n)}(t) + a_{n-1}(t)x^{(n-1)}(t) + \dots + a_1(t)x'(t) + a_0(t)x(t) = b(t) \quad (1.3)$$

Con $a_i(t)$, $i = \overline{1, n}$ llamados coeficientes.

Si $b(t) = 0$, la EDO lineal se llama homogénea.

Si $b(t) \neq 0$, la EDO lineal se llama no homogénea.

Si los coeficientes $a_i(t)$ no depende de t , decimos que la EDO lineal es de coeficientes constantes. De lo contrario se afirma que es coeficientes variables.

Observación 1.1. En una EDO lineal de orden n sólo puede aparecer la primera potencia de la variable x , y de sus diversas derivadas. No pueden aparecer productos de dicha variable con sus derivadas o de las derivadas entre sí, ni funciones trascendentes de x ni de sus derivadas. Si se diera de estas situaciones se pierde la linealidad.

1.1.1. Solución de una Ecuación Diferencial Ordinaria

DEFINICIÓN 1.4. Se dice que una función $u : I \rightarrow \mathbb{R}$ es solución de la EDO (1.1) en el intervalo I si $u \in C^n(I)$ y además $F(t, u, u', \dots, u^{(n)}) = 0$

1.1.2. Solución General

DEFINICIÓN 1.5. Se llama solución general de una EDO al conjunto de todas las funciones que verifican dicha ecuación. En general, son familias n -paramétricas de curvas siendo n el orden de la ecuación. Cuando existe alguna solución que no pertenece a dicha familia, entonces esta función recibe el nombre de solución singular.

1.1.3. Solución Particular

DEFINICIÓN 1.6. Se llama solución particular de una EDO a cualquier función que la satisfaga. Puede obtenerse fijando el valor de las constantes en la familia de funciones solución de la ecuación.

1.1.4. Ecuaciones Diferenciales Autónomas

Las ecuaciones autónomas son ecuaciones diferenciales de la forma $\frac{dx}{dt} = f(x)$.

Esto es, la razón de cambio de la variable dependiente puede expresarse como

una función sólo de la variable dependiente del tiempo ($x(t)$).

Las ecuaciones autónomas aparecen con frecuencia como modelos por dos razones. Primero; muchos sistemas físicos funcionan igual todo el tiempo.

Así por ejemplo, un resorte comprimido proporciona la misma fuerza a las 11 : 00 y a las 16 : 00, fijando la medida de su compresión. Segundo; para muchos sistemas, la dependencia del tiempo "se promedia" sobre las escalas de tiempo consideradas.

Así por ejemplo, se estudia cómo interactúan los galgos y las liebres, se podría encontrar que los galgos comen mucho mas liebres durante el día que durante la noche. Sin embargo, se desea saber cómo se comportan ambas poblaciones en un periodo de años o décadas, entonces promediamos el número de liebres comidas por cada galgo por semana.

Ignoramos las fluctuaciones diarias.

DEFINICIÓN 1.7. Se llama ecuación autónoma, a aquella en la que no aparece la variable independiente.

En este trabajo la variable independiente es t .

1.2. Problemas de Valor Inicial y Problemas de Contorno

DEFINICIÓN 1.8. Un problema de valor inicial (PVI) consiste en:

Resolver:

$$F(t, x, x', \dots, x^{(n)}) = 0$$

Sujeto a:

$$x(t_0) = x_0, \quad x'(t_0) = x_1, \dots, x^{(n-1)}(t_0) = x_{n-1}$$

donde $t_0 \in I$, $x_0, x_1, x_2, \dots, x_{n-1}$ constantes dadas.

DEFINICIÓN 1.9. Si las condiciones dadas en la definición (1 · 8) se refieren a valores diferentes para t (variable independiente), se denomina problema con condiciones de contorno.

1.3. Ecuaciones Diferenciales Lineales de Primer Orden

Una EDO lineal de primer orden la podemos escribir así:

$$a_0(t)x'(t) + a_1(t)x(t) = b(t) \quad (1.4)$$

Se supone que $a_0(t)$, $a_1(t)$ y $b(t)$ están definidas y son continuas en un intervalo I , además $a_0(t)$ no se anula en ningún punto del intervalo. Luego es posible dividir (1.4) por $a_0(t)$, tenemos la siguiente definición.

DEFINICIÓN 1.10. Una EDO lineal de primer orden en su forma canónica es de la forma:

$$x'(t) + p(t)x = g(t) \quad (1.5)$$

donde $p(t)$ y $g(t)$ son funciones continuas en un intervalo I .

La solución general de (1.5) es:

$$x(t) = \frac{1}{\mu(t)} \left(\int \mu(t)g(t)dt + C \right) \quad (1.6)$$

donde $\mu(t) = \exp \left(\int p(t)dt \right)$ es el factor integrante.

En (1.5) si $g(t) = 0$, la ecuación $x' + p(t)x = 0$ homogénea tiene como solución a:

$$x(t) = C \exp \left(- \int p(t)dt \right) \quad (1.7)$$

1.4. Métodos Cualitativos en Ecuaciones Diferenciales

En ecuaciones diferenciales no lineales, mas que cálculos cuantitativos puntuales, es de interes el comportamiento cualitativo de las soluciones.

Este nuevo enfoque se debe a dos razones fundamentales, primero: son difíciles de resolverlas y segundo: aunque se pudiera calcular sus soluciones, a veces no es necesario determinarlas explícitamente pues solo se pretende conocer el comportamiento de las mismas.

Saber que una solución es creciente, que es cóncava o que tiene un limite en el infinito puede ser de ayuda en el entendimiento de un hecho real. Ocurre que bajo algunas circunstancias, podemos obtener tal información sin resolver explícitamente la ecuación diferencial.

Mientras la teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales iba desarrollandose, los matematicos comprendieron gradualmente que lo esencial de ésta nueva teoría encajaba en un marco mas general, el de los *sistemas dinámicos*. De manera simple se puede describir a un sistema dinámico como aquel que evoluciona con el tiempo. Un sistema dinámico se representa como una ecuación diferencial o como un sistema de ecuaciones diferenciales. En el presente trabajo se considera solamente sistemas dinamicos autónomos, pues el estudio cualitativo de las soluciones de las ecuaciones diferenciales o sistemas de ecuaciones diferenciales se simplifica sustancialmente cuando son autónomas. Se indica que en ésta parte del estudio cualitativo de las ecuaciones diferenciales y sistemas de ecuaciones diferenciales (que generalmente son no lineales), aparecen los conceptos de *puntos de equilibrio*, *estabilidad*, *estabilidad asintótica*, *diagrama de fase*.

La importancia del estudio de los puntos de equilibrio radica en que para

entender el comportamiento global del sistema dinámico se empieza por estudiar lo que pasa localmente en estos puntos.

Una ecuación diferencial autónoma se escribe de la forma:

$$x' = f(x) \quad (1.8)$$

donde $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ es continua y su derivada también es continua.

La propiedad fundamental de las ecuaciones diferenciales autónomas es que si trasladamos alguna solución de dicha ecuación a lo largo del eje t produce otra solución.

TEOREMA 1.1. *Si x es una solución de la ecuación diferencial autónoma (1.8) en un intervalo (a, b) , entonces para alguna constante C , la función y definida por $y(t) = x(t - c)$ para $t \in (a + c, b + c)$ es una solución de (1.8) en $(a + c, b + c)$.*

Demostración. Se asume que x es una solución de (1.8) en el intervalo (a, b) , entonces x es continuamente diferenciable en (a, b) además:

$$x'(t) = f(x(t)), \quad \text{para } t \in (a, b)$$

Reemplazamos t por $t - c$ en esta última ecuación, tenemos:

$$\begin{aligned} x'(t - c) &= f(x(t - c)), \quad \text{para } t \in (a + c, b + c) \\ \frac{d}{dt}(x(t - c)) &= f(x(t - c)) \\ \frac{d}{dt}(y(t)) &= f(y(t)) \\ y'(t) &= f(y(t)), \quad \text{para } t \in (a + c, b + c) \end{aligned}$$

DEFINICIÓN 1.11. *Si $f(x_0) = 0$ se dice que x_0 es un punto de equilibrio para la ecuación diferencial (1.8).*

Si, además, existe un $\delta > 0$ tal que $f(x) \neq 0$ para $|x - x_0| < \delta$, $x \neq x_0$,

entonces se dice que x_0 es un punto de equilibrio aislado.

Note que si x_0 es un punto de equilibrio para la ecuación diferencial (1.8), entonces la función constante $x(t) = x_0$ o $(x(t) = c)$, $t \in \mathbb{R}$ es una solución de (1.8), llamada solución de equilibrio o simplemente equilibrio.

DEFINICIÓN 1.12. Se afirma que un punto de equilibrio x^* de la ecuación diferencial (1.8) es estable si para todo $\epsilon > 0$ existe $\delta > 0$, $\delta = \delta(\epsilon)$, tal que:

$$|x_0 - x^*| < \delta \quad \text{implica} \quad |u(t, x_0) - x^*| < \epsilon$$

siendo x_0 el valor que toma la solución $u(t)$ en un instante t_0 .

Esto es

$$x' = f(x), \quad u(t_0) = x_0$$

En otras palabras el punto de equilibrio x^* de (1.8) es estable si toda solución $u(t)$ de (1.8) que en el instante t_0 toma un valor x_0 suficientemente cercano a x^* , permanece próximo a x^* $\forall t > t_0$.

Si además $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t, x_0) = x^*$, decimos que el equilibrio es asintóticamente estable. Los equilibrios que no son estables se llaman equilibrios inestables.

Esto es, un punto de equilibrio es estable si cuando una solución comienza cerca de este equilibrio, permanecerá siempre cerca de él.

De la misma manera, este equilibrio es asintóticamente estable si cuando una solución comienza cerca de este, entonces convergerá al equilibrio.

Determinar la estabilidad de un punto de equilibrio mediante esta definición puede ser complicado. Por ejemplo, puede ser que no sea posible hallar las soluciones explícitamente.

DEFINICIÓN 1.13 (Criterio de estabilidad para sistemas autónomos unidimensional). Sea x^* un punto de equilibrio de $1 \cdot 10$. Entonces:

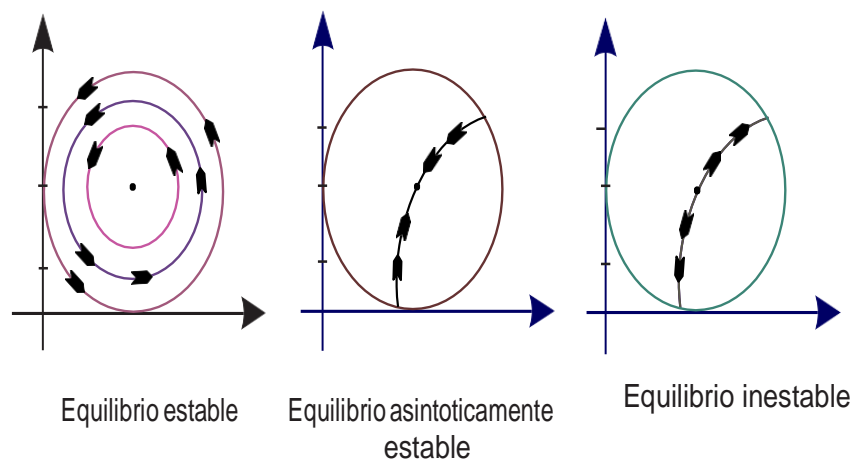


Figura 1.1

- i) Si $f'(x^*) < 0$, entonces x^* es asintóticamente estable.
- ii) Si $f'(x^*) > 0$, entonces x^* es inestable.
- iii) Si $f'(x^*) = 0$, el criterio no permite decidir.

1.5. Sistema de Ecuaciones Diferenciales Lineales de Primer Orden

Se estudia brevemente ecuaciones diferenciales simultaneas de primer orden en varias variables, es decir ecuaciones de la forma:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \end{aligned} \tag{1.9}$$

$$\frac{dx_n}{dt} = f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n)$$

o también se puede escribir así:

$$\mathbf{x}' = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}) \quad (1.10)$$

donde:

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = \begin{pmatrix} f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \end{pmatrix}$$

DEFINICIÓN 1.14. Una solución de (1.9) consiste en n funciones $x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$, tales que :

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(t, x_1, x_2, \dots, x_n), \quad i = 1, 2, \dots, n$$

(1.9) se puede escribir así:

$$\begin{aligned} x'_1 &= a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \dots + a_{1n}(t)x_n + b_1(t) \\ x'_2 &= a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \dots + a_{2n}(t)x_n + b_2(t) \\ &\vdots \\ x'_n &= a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \dots + a_{nn}(t)x_n + b_n(t) \end{aligned} \quad (1.11)$$

Donde las funciones $a_{ij}(t)$, $1 \leq i, j \leq n$; b_i , $1 \leq i \leq n$, son continuas en un intervalo I .

En notación vectorial (1.11) se puede escribir como:

$$\mathbf{x}' = A(t)\mathbf{x} + \mathbf{b}(t) \quad (1.12)$$

donde:

$$x = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix}, \quad x' = \begin{pmatrix} x'_1(t) \\ x'_2(t) \\ \vdots \\ x'_n(t) \end{pmatrix}$$

$$A(t) = \begin{pmatrix} a_{11}(t) & \cdots & a_{1n}(t) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1}(t) & \cdots & a_{nn}(t) \end{pmatrix}, \quad b(t) = \begin{pmatrix} b_1(t) \\ b_2(t) \\ \vdots \\ b_n(t) \end{pmatrix}$$

DEFINICIÓN 1.15. Una solución del sistema (1.12) en un intervalo I es una función vectorial $x(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))^T$, definida y continuamente diferenciable en I , tal que para todo $t \in I$, satisface al sistema.

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

DEFINICIÓN 1.16. Si en $x' = A(t)x$ la función matricial $A(t)$ es constante, entonces tenemos el sistema homogéneo con coeficientes constantes

$$x' = Ax \tag{1.13}$$

TEOREMA 1.2. Si λ_0 es un valor propio de la matriz A y x_0 es el vector propio asociado a λ_0 , entonces $x(t) = e^{\lambda_0 t} x_0$, $t \in \mathbb{R}$, define una solución de (1.13)

Demostración.

$$\begin{aligned}x(t) &= e^{\lambda_0 t} x_0 \\x'(t) &= \lambda_0 e^{\lambda_0 t} x_0 \\&= e^{\lambda_0 t} x_0 \lambda_0 \quad (Ax = \lambda_0 x) \\&= e^{\lambda_0 t} A x_0 \\&= A e^{\lambda_0 t} x_0 \\&= Ax(t), \quad \forall t \in \mathbb{R}\end{aligned}$$

TEOREMA 1.3. Si $x = u + iv$ es solución compleja de $x' = A(t)x$, donde u, v son funciones de valores reales, entonces u, v son soluciones de valores reales de $x' = A(t)x$

Demostración.

$$\begin{aligned}x(t) &= u(t) + iv(t) \\x'(t) &= (u(t) + iv(t))' = A(t)(u(t) + iv(t)) \\u'(t) + iv'(t) &= A(t)u(t) + iA(t)v(t) \\u'(t) &= A(t)u(t), \quad v' = A(t)v(t)\end{aligned}$$

1.5.1. Matriz Exponencial

DEFINICIÓN 1.17. Se denomina matriz fundamental del sistema lineal homogéneo $x' = A(t)x$ a una matriz $\Phi(t)$ cuyas columnas son n soluciones linealmente independientes de $x' = A(t)x$.

i.e)

Si $u_1(t), \dots, u_n(t)$ son soluciones linealmente independientes de $x' = A(t)x$,

entonces la matriz fundamental es:

$$\Phi(t) = \begin{bmatrix} u_{11}(t) & \cdots & u_{1n}(t) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ u_{n1}(t) & \cdots & u_{nn}(t) \end{bmatrix}$$

afirmamos que $\Phi(t)$ es una solución matricial, pues cada una de sus columnas es solución de $x' = A(t)x$.

DEFINICIÓN 1.18. Para toda matriz $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$, tomamos la serie convergente.

$$e^{At} = I + At + A^2 \frac{t^2}{2!} + \cdots + A^n \frac{t^n}{n!} + \cdots = \sum_{n=0}^{\infty} A^n \frac{t^n}{n!} \quad (1.14)$$

Hallamos la derivada de e^{At}

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} e^{At} &= \frac{d}{dt} \left[I + At + A^2 \frac{t^2}{2!} + \cdots + A^n \frac{t^n}{n!} \right] \\ &= A + A^2 t \frac{1}{1!} + \frac{1}{2!} A^3 t^2 + \cdots \\ &= A \left[I + At + A^2 \frac{t^2}{2!} + \cdots \right] \\ &= A e^{At} \\ \frac{d}{dt} e^{At} &= A e^{At} \end{aligned}$$

Lema 1.1. Una solución de (1.13) es de la forma $x(t) = e^{At}C$.

De C es una matriz columna constante.

Demostración.

$$\begin{aligned} x &= e^{At}C \\ x' &= A e^{At}C \\ &= A(e^{At}C) \\ x' &= Ax \end{aligned}$$

Lema 1.2. Sea $X(t)$ una matriz fundamental de soluciones de (1.13), entonces:

$$e^{At} = X(t)X^{-1}(0) \quad (1.15)$$

Demostración. Para la demostración de este lema, se hace uso de los siguientes resultados(sin demostrar).

e^{At} es una matriz fundamental de soluciones de (1.13) y, si $X(t)$ y $Y(t)$ son matrices fundamentales de soluciones de (1.13), se cumple: $Y(t) = X(t)C$, C es una matriz constante.

La demostración de estos resultados puede verse en Ecuaciones Diferenciales y sus Aplicaciones, Braun, Martin.[4]

Ahora se hace la demostración:

Sea $X(t)$ una matriz fundamental de soluciones de (1.13). Entonces

$$e^{At} = X(t)C$$

tomando $t = 0$

$$I = X(0)C$$

$$C = X^{-1}(0)$$

Luego:

$$e^{At} = X(t)X^{-1}(0)$$

Lema 1.3. Sea $\alpha > 0$ un número real y sea $m \geq 0$ un entero.

Entonces existe una constante $c > 0$ (dependiendo de α y m) tal que:

$$t^m e^{-\alpha t} \leq c, \quad \text{para todo } t \geq 0$$

Demostración. En el caso en que $m = 0$, podemos tomar $c = 1$. En otro caso hagamos $f(t) = t^m e^{-\alpha t}$ que satisface $f(0) = 0$, se sabe por cálculo elemental que cuando $t \rightarrow \infty$ $f(t) \rightarrow 0$, por lo tanto f es acotada en $[0, \infty)$, luego existe $c > 0$, tal que $f(t) \leq c$ o $t^m e^{-\alpha t} \leq c$.

Lema 1.4. Sea λ un número complejo y $m \geq 0$ un entero. Supongamos que $\operatorname{Re}(\lambda) < \sigma$. Entonces existe una constante c tal que

$$|t^m e^{\lambda t}| \leq c e^{\sigma t}$$

Demostración. Sea α un número real y $\alpha < \sigma$.

Entonces, $\alpha - \sigma$ es negativo, entonces por el lema 1.3, existe una constante c tal que:

$$t^m e^{(\alpha - \sigma)t} \leq c \quad \forall t \geq 0$$

multiplicando a esta desigualdad por $e^{\sigma t}$:

$$t^m e^{\alpha t} \leq c e^{\sigma t}$$

Ahora sea λ un número complejo, esto es: $\lambda = \alpha + i\beta$. Si $\operatorname{Re}(\lambda) < \sigma$. Entonces

$$|t^m e^{\lambda t}| = t^m e^{\alpha t} \leq c e^{\sigma t}, \quad \forall t \geq 0$$

$$|t^m e^{\lambda t}| \leq c e^{\sigma t}$$

Lema 1.5. Sea $P(\lambda)$ un polinomio de grado n (con coeficientes complejos).

Sea $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_k$ las raíces de $P(\lambda) = 0$ y supongamos que $\operatorname{Re}(\lambda_j) < \sigma$ para $j = 1, 2, \dots, k$.

Entonces, si x es una solución de una ecuación diferencial lineal de orden n homogénea (1.3), existe una constante $c \geq 0$ tal que:

$$|x(t)| \leq c e^{\sigma t}, \quad t \geq 0$$

Demostración. Se puede encontrar un conjunto fundamental de soluciones x_1, x_2, \dots, x_n , donde cada $x_j(t)$ es de la forma $t^m e^{\lambda_j t}$ para algún entero m y raíz λ_j . Por el lema 1.4, existe una constante R_j tal que:

$$|x_j(t)| \leq R_j e^{\sigma t} \quad \forall t \geq 0$$

Si x es una solución arbitraria de una ecuación diferencial lineal homogénea de orden n (1.3), entonces: $x = c_1x_1 + c_2x_2 + \dots + c_nx_n$ para algunas constantes c_j es solución de la ecuación diferencial lineal homogénea de orden n . Entonces:

$$\begin{aligned}
 |x(t)| &= |c_1x_1(t) + c_2x_2(t) + \dots + c_nx_n(t)| \\
 &\leq |c_1||x_1(t)| + |c_2||x_2(t)| + \dots + |c_n||x_n(t)| \\
 &\leq |c_1|R_1e^{\sigma t} + |c_2|R_2e^{\sigma t} + \dots + |c_n|R_ne^{\sigma t} \\
 &\leq (|c_1|R_1 + |c_2|R_2 + \dots + |c_n|R_n)e^{\sigma t} \\
 |x(t)| &\leq ce^{\sigma t}, \quad \forall t \geq 0
 \end{aligned}$$

1.6. Estabilidad de los Sistemas Lineales

Se reformula la definición (1.12), si $x = \phi(t)$ es una solución de la ecuación autónoma $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(x)$, $x = \phi(t)$ es estable si cualquier solución $u(t)$ de dicha ecuación que comienza suficientemente cerca de $\phi(t)$ en $t = 0$ permanece cerca a $\phi(t)$ para todo momento $t \geq 0$. Se tiene la siguiente definición.

DEFINICIÓN 1.19. Una solución $\phi(t)$ de la ecuación autónoma $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(x)$ es estable si dado $\epsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que si u es otra solución para la cual se verifica $\|u(0) - \phi(0)\| < \delta$ entonces $\|u(t) - \phi(t)\| < \epsilon$, para todo t . En otras palabras, $\phi(t)$ es estable si cualquier otra solución $u(t)$ que empieza suficientemente cerca de $\phi(0)$ en $t=0$, permanece cerca de $\phi(t)$, para todo instante posterior t .

Una solución ϕ es asintóticamente estable si es estable y si toda otra solución u que parte suficientemente cerca de $\phi(0)$, converge a $\phi(t)$, cuando $t \rightarrow \infty$, vale decir, si existe un número δ , suficientemente pequeño, para el cual se verifica que si $\|u(0) - \phi(0)\| < \delta$, entonces

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|u(t) - \phi(t)\| = 0$$

Ahora el problema de la estabilidad puede resolverse por completo para todas las soluciones del sistema autónomo

$$x' = Ax \quad (1.16)$$

TEOREMA 1.4. *a) Toda solución $x = \phi(t)$ de (1.16) es estable si todos los valores propios de A tienen parte real negativa.*

b) Toda solución $x = \phi(t)$ de (1.16) es inestable si al menos un valor propio de A tienen parte real positiva.

Demostración Previa

Antes de demostrar el teorema 1 · 4, se debe mostrar que toda solución $\phi(t)$ es estable si la solución de equilibrio $x(t) = 0$ lo es, y que toda solución $\phi(t)$ es inestable si $x(t) = 0$ es también inestable.

Para la primera parte, sea $u(t)$ cualquier solución de (1.16), observe que $z(t) = \phi(t) - u(t)$ es también solución de (1.16).

Por tanto, si la solución de equilibrio $x(t) = 0$ es estable, entonces:

$z(t) = \phi(t) - u(t)$ será pequeña si $z(0) = \phi(0) - u(0)$ es suficientemente pequeña. Esto es:

$$\|u(0) - \phi(0)\| < \delta, \text{ entonces } \|u(t) - \phi(t)\| < \epsilon$$

Se cumple la definición 1 · 19. Luego $\phi(t)$ es estable.

Para la otra parte, se acepta que $x(t) = 0$ es inestable.

Entonces existe una solución $x = h(t)$ que es inicialmente muy pequeña pero se vuelve muy grande cuando $t \rightarrow \infty$.

La función $u(t) = \phi(t) + h(t)$ es una solución de (1.16).

Mas aún, $u(t)$ está inicialmente muy cerca de $\phi(t)$ pero que se aleja de $\phi(t)$

cuando t se incrementa.

Por lo tanto, toda solución $\phi(t)$ de (1.16) es inestable. Q

Demostración. a) Toda solución $x = u(t)$ de (1.16) es de la forma

$$u(t) = e^{At}u(0).$$

Sea $\phi_{ij}(t)$ el elemento ij de la matriz e^{At} y sean: $u_1^0, u_2^0, \dots, u_n^0$ las componentes de $u(0)$.

Entonces la componente i de $u(t)$ es:

$$\begin{aligned} u_i(t) &= \phi_{i1}(t)u_1^0 + \dots + \phi_{in}(t)u_n^0 \\ u_i(t) &= \sum_{j=1}^n \phi_{ij}(t)u_j^0 \end{aligned}$$

Ahora se acepta que todos los valores propios de A tienen parte real negativa.

Sea $-\alpha_1$ la mayor de las partes reales de los valores propios de A , se demuestra que para cualquier número $-\alpha$, con $-\alpha_1 < -\alpha < 0$, se puede encontrar un número k tal que:

$$|\phi_{ij}(t)| \leq ke^{-\alpha t}, \quad t \geq 0$$

Por el lema 1.5

De modo que:

$$\begin{aligned} |u_i(t)| &\leq \sum_{j=1}^n ke^{-\alpha t} |u_j^0| \\ &\leq ke^{-\alpha t} \sum_{j=1}^n |u_j^0| \\ \sum_{j=1}^n |u_j(t)| &\leq ke^{-\alpha t} \sum_{j=1}^n |u_j^0| \quad |u| \quad (1.17) \end{aligned}$$

siendo α, k constantes positivas.

Ahora bien:

$$|u_j^0| \leq \|u(0)\| \quad (1.18)$$

Por tanto

$$\|u(t)\| = \max\{|u_1(t)|, \dots, |u_n(t)|\}$$

de (1.17)

$$\|u(t)\| \leq ke^{-\alpha t} \sum_{j=1}^n \|u(0)\|$$

$$\|u(t)\| \leq nke^{-\alpha t} \|u(0)\| \quad (1.19)$$

$\forall \epsilon > 0$, elegimos $\delta = \frac{\epsilon}{nk}$, tenemos que:

$$\|u(t)\| < \epsilon \quad \text{si} \quad \|u(0)\| < \delta \quad \text{y} \quad t \geq 0$$

pues en (1.19) se tiene:

$$\|u(t)\| = nke^{-\alpha t} \|u(0)\| \leq \frac{nk\epsilon}{nk} \quad (\text{tomando } t = 0)$$

$$\|u(t)\| < \epsilon$$

por lo tanto la solución de equilibrio $x(t) = 0$ es estable.

Se cumple la definición 1.18 y la demostración previa.

- b) Sea λ un valor propio de A con parte real positiva y sea v un vector propio de A asociado a λ . Entonces $u(t) = ce^{\lambda t}v$ es una solución de (1.16) para cualquier constante c . Si λ es real v también lo es y

$$\|u(t)\| = |c|e^{-\alpha t} \|v\|$$

si $t \rightarrow \infty$, $\|u(t)\| \rightarrow \infty$ para cualquier $c \neq 0$, sin importar cuan pequeña sea, luego la solución $x(t) = 0$ es inestable.

Ahora si $\lambda = \alpha + i\beta$, entonces: $v = v^1 + iv^2$ también lo es. En este caso:

$$\begin{aligned} e^{(\alpha+i\beta)t}(v^1 + iv^2) &= e^{\alpha t}(\cos \beta t + i \sin \beta t)(v^1 + iv^2) \\ &= e^{\alpha t}[(v^1 \cos \beta t - v^2 \sin \beta t) + i(v^1 \sin \beta t + v^2 \cos \beta t)] \end{aligned}$$

es una solución con valores complejos de (1.16), por lo tanto según el Teorema (1.3)

$u^1(t) = ce^{\alpha t}(v^1 \cos \beta t - v^2 \sin \beta t)$ es una solución con valores reales de (1.16), para cualquier constante c . Se tiene que $\|u^1(t)\|$ no está acotada cuando $t \rightarrow \infty$ si c y algunos de los vectores v^1 o v^2 es diferente de cero.

Así pues, $x(t) = 0$ es inestable.

Si todos los valores propios de A tienen parte real negativa, entonces toda solución de (1.16) tiende a cero cuando t tiende a infinito. Esto sigue inmediatamente de la estimación $\|x(t)\| \leq ke^{-\alpha t}\|x(0)\|$, siendo $x(t)$ una solución de (1.16), lo cual se obtuvo en la demostración de la parte (a).

El siguiente sistema autónomo es estable

$$\begin{aligned} x' &= -\frac{3}{2}x - \frac{1}{2}y \\ y' &= -\frac{1}{2}x - \frac{3}{2}y \end{aligned}$$

En efecto:

$$\begin{bmatrix} -\frac{3}{2} & -\frac{1}{2} \\ -\frac{1}{2} & -\frac{3}{2} \end{bmatrix}$$

$$\det(A - \lambda I) = 0$$

$$\begin{vmatrix} -\frac{3}{2} - \lambda & -\frac{1}{2} \\ -\frac{1}{2} & -\frac{3}{2} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\left(\frac{3}{2} + \lambda\right)\left(\frac{3}{2} + \lambda\right) - \frac{1}{4} = 0$$

$$(2\lambda + 3)^2 - 1 = 0$$

$$\lambda^2 + 3\lambda + 2 = 0$$

$$\lambda_1 = -2 \quad \lambda_2 = -1$$

Por el teorema anterior, el sistema lineal autónomo es estable, mas aún es un nodo estable. Pues se cumple $\lambda_1 < \lambda_2 < 0$.

Note que el sistema tiene un solo punto de equilibrio $x^* = 0, y^* = 0$ el punto de equilibrio es $(0, 0)$.

1.7. Ecuaciones Diferenciales Ordinarias No Lineales

DEFINICIÓN 1.20. Una EDO no lineal de orden n se puede escribir así:

$$a_k(x, y)(y^{(n)}(x))^k + a_{k-1}(x, y)(y^{(n-1)}(x))^{k-1} + \dots + a_1(x, y)y'(x) + a_0(x, y)y'(x) = g(x, y) \quad (1.20)$$

donde $a_i(x, y)$, $i = 1, 2, \dots, k$ son funciones reales.

Cualquier situación que se dé en la Observación (1.1), hacen que una ecuación diferencial sea no lineal.

La siguiente ecuación es no lineal de primer orden

$$(y')^3 - y(y')^2 - x^2y' + x^2y = 0$$

1.8. Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias No Lineales

DEFINICIÓN 1.21. Un sistema de EDO no lineal es aquel que esta compuesto por EDO no lineales.

El siguiente es un sistema no lineal.

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= 2x \left(1 - \frac{x}{2}\right) - xy \\ \frac{dy}{dt} &= 3y \left(1 - \frac{y}{3}\right) - 2xy\end{aligned}$$

En esta parte se verá brevemente los sistemas no lineales autónomos.

Se muestra como puede aproximarse un sistema no lineal en un punto de equilibrio por medio de un sistema lineal.

Estudiando la aproximación lineal, se puede predecir el comportamiento de las soluciones del sistema no lineal.

1.8.1. Linealización de un Sistema No Lineal

Consideramos la forma general de un sistema no lineal autónomo

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y) \tag{1.21}$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x, y)$$

Se supone que (x_0, y_0) es un punto de equilibrio para este sistema. Nuestra preocupación es entender que sucede con las soluciones cerca de (x_0, y_0) , para ello se tiene que linealizar el sistema cerca de (x_0, y_0) .

En (1.21) f y g son funciones continuas y diferenciables.

Como (x_0, y_0) es un punto de equilibrio se tiene que:

$$f(x_0, y_0) = 0$$

$$g(x_0, y_0) = 0$$

El conjunto de puntos de equilibrio del sistema lo denotamos por

$$C = \{(x_0, y_0) \in \mathbb{R}^2 / f(x_0, y_0) = g(x_0, y_0) = 0\}$$

Introducimos nuevas variables

$$u = x - x_0$$

$$v = y - y_0$$

que mueven el punto de equilibrio al origen. Si x é y estan cerca del punto de equilibrio, entonces u y v tienden a cero.

Como $x = u + x_0$ y $y = v + y_0$, entonces x_0 y y_0 son constantes. Luego:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= \frac{d(x - x_0)}{dt} = \frac{dx}{dt} = f(x, y) = f(x_0 + u, y_0 + v) \\ \frac{dv}{dt} &= \frac{d(y - y_0)}{dt} = \frac{dy}{dt} = g(x, y) = g(x_0 + u, y_0 + v) \end{aligned}$$

Por lo tanto tenemos:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= f(x_0 + u, y_0 + v) \\ \frac{dv}{dt} &= g(x_0 + u, y_0 + v) \end{aligned}$$

Si $u = v = 0$, el lado derecho desaparece, por lo que hemos movido el punto de equilibrio al origen del plano $u - v$.

Ahora se elimina los términos no lineales en las expresiones para $\frac{du}{dt}$ y $\frac{dv}{dt}$. Como esas expresiones pueden incluir funciones exponenciales, logarítmicas y trigonométricas, no siempre es claro cuáles son los términos lineales.

En este caso es necesario estudiar f y g con más detenimiento.

Por el cálculo diferencial, es posibles estudiar una función analizando su "mejor aproximación lineal", la cual está dada por el plano tangente para funciones de dos variables. Luego tenemos:

$$f(x_0 + u, y_0 + v) \approx f(x_0, y_0) + \left(\frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0) \right) u + \left(\frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0) \right) v$$

cuyo la derecha es la ecuación para el plano tangente a la gráfica de f en (x_0, y_0) .

Podemos reescribir el sistema para $\frac{du}{dt}$ y $\frac{dv}{dt}$ como:

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= f(x_0, y_0) + \left(\frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0) \right) u + \left(\frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0) \right) v + \dots \\ \frac{dv}{dt} &= g(x_0, y_0) + \left(\frac{\partial g}{\partial x}(x_0, y_0) \right) u + \left(\frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0) \right) v + \dots\end{aligned}$$

Donde los puntos suspensivos (\dots) significa los términos que forman la diferencia entre el plano tangente y la función, éstos son los términos que se quiere eliminar al formar la aproximación lineal del sistema. Como $f(x_0, y_0) = 0$ y $g(x_0, y_0) = 0$, tenemos:

$$\begin{pmatrix} u' \\ v' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0) \\ \frac{\partial g}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} + \dots$$

En consecuencia, el sistema linealizado en el punto de equilibrio (x_0, y_0) es:

$$\begin{pmatrix} u' \\ v' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0) \\ \frac{\partial g}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}$$

La matriz 2×2 se llama matriz jacobiana del sistema en (x_0, y_0) . De todo lo manifestado, tenemos el siguiente resultado muy importante.

En general sea el sistema no lineal autónomo.

$$\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (1.22)$$

Sea x_0 un punto de equilibrio (1.22), si $Jf(x_0)$ tiene todos sus autovalores parte real negativa, entonces x_0 es asintóticamente estable.

Esto se justifica del hecho que x_0 es solución de (1.22), entonces por el Teorema (1.4) se demuestra lo anunciado.

Supongamos un modelo para la competencia de dos poblaciones de animales que luchan por recursos en un habitat reducido

$$\begin{aligned}x' &= 60x - 3x^2 - 4xy \\ y' &= 42y - 3y^2 - 2xy\end{aligned} \quad (1.23)$$

donde x es la población de conejos é y la población de ovejas.

Hallamos los puntos de equilibrio

$$60x - 3x^2 - 4xy = 0 \Rightarrow x(60 - 3x - 4y) = 0$$

$$42y - 3y^2 - 2xy = 0 \Rightarrow y(42 - 3y - 2x) = 0$$

Tenemos los siguientes casos: Si $x = 0$ obtenemos los puntos $(0, 0)$ y $(0, 14)$

Si $y = 0$ obtenemos los puntos $(0, 0)$ y $(20, 0)$

Si $x \neq 0, y \neq 0$ tenemos el sistema:

$$3x + 4y = 60$$

$$3y + 2x = 42$$

resolviendo la única solución es $(12, 6)$.

Luego tenemos $C = \{(0, 0), (0, 14), (20, 0), (12, 6)\}$, este conjunto muestra las posibilidades de equilibrio entre ambas poblaciones.

El único caso en que pueden coexistir ambas poblaciones es $(x_0, y_0) = (12, 6)$.

$$f(x, y) = 60x - 3x^2 - 4xy$$

$$g(x, y) = 42y - 3y^2 - 2xy$$

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x}(x, y) & \frac{\partial f}{\partial y}(x, y) \\ \frac{\partial g}{\partial x}(x, y) & \frac{\partial g}{\partial y}(x, y) \end{pmatrix}$$

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} 60 - 6x - 4y & -4x \\ -2y & 42 - 6y - 2x \end{pmatrix}$$

para muestra solo veamos en $(x_0, y_0) = (12, 6)$

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} 36 & -48 \\ -12 & -18 \end{pmatrix}$$

hallando los valores propios se tiene:

$$\lambda_1 = -1 \cdot 37 \quad \text{y} \quad \lambda_2 = -52 \cdot 63$$

Entonces (12, 6) es asintóticamente estable.

Es posible linealizar el sistema autónomo al rededor de punto de equilibrio de interes, así por ejemplo alrededor de (12, 6). Los sistemas lineales siempre tienen un punto de equilibrio en el origen. Por tanto, el primer paso al comparar el sistema no lineal cerca del punto de equilibrio (12, 6) con una lineal, es mover ese punto por medio de un cambio de variable.

Sea $u = x - 12$, $v = y - 6$. Note que u y v están cerca de cero cuando (x, y) está cerca de (12, 6).

Para obtener el sistema en las nuevas variables, primero hallamos:

$$\frac{du}{dt} = \frac{d(x - 12)}{dt} = \frac{dx}{dt}$$

$$\frac{dv}{dt} = \frac{d(y - 6)}{dt} = \frac{dy}{dt}$$

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= 60x - 3x^2 - 4xy \\ &= 60(u + 12) - 3(u + 12)^2 - 4(u + 12)(v + 6) \\ \frac{dx}{dt} &= -36u - 3u^2 - 4uv - 48v \\ \frac{dy}{dt} &= 42y - 3y^2 - 2xy \\ &= 42(v + 6) - 3(v + 6)^2 - 2(u + 12)(v + 6) \\ \frac{dy}{dt} &= -18v - 3v^2 - 12u - 2uv \end{aligned}$$

En términos de las nuevas variables, se tiene:

$$\frac{du}{dt} = -36u - 3u^2 - 4uv - 48v$$

$$\frac{dv}{dt} = -18v - 3v^2 - 12u - 2uv$$

El origen es un punto de equilibrio para este sistema. Cerca del origen, los términos no lineales son muchos mas pequeños que los lineales y por tanto podemos aproximar el sistema no lineal cerca de $(u, v) = (0, 0)$ con el lineal.

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= -36u - 48v \\ \frac{dv}{dt} &= -12u - 18v \\ A &= \begin{pmatrix} -36 & -48 \\ -12 & -18 \end{pmatrix} \Rightarrow \det(A - \lambda I) = 0 \\ \begin{vmatrix} -36 - \lambda & -48 \\ -12 & -18 - \lambda \end{vmatrix} &= 0 \\ \lambda^2 + 54\lambda + 72 &= 0 \\ \lambda_1 &= -1 \cdot 37 \quad \lambda_2 = -52 \cdot 63\end{aligned}$$

Que son los mismos valores que se obtienen haciendo uso de la matriz Jacobiana.

La idea fundamental en que se basa el procedimiento de linealización es usar un sistema lineal para predecir el comportamiento de las soluciones de un sistema no lineal cerca del punto de equilibrio.

NOCIONES BIOLÓGICAS

1.9. Sistema Inmunológico Humano

El sistema inmunológico es una red muy compleja de órganos, tejidos, células y sustancias químicas que nos protegen de las agresiones de bacterias, hongos, virus y parásitos.

Además, es capaz de reconocer estos microorganismos y para ello debe coordinar muchos tipos de células y centenares de sustancias químicas. Por ello es muy complejo y, de hecho, todavía quedan muchos aspectos por descubrir acerca de su funcionamiento.

Entonces, las células y las moléculas responsables de la inmunidad forman el *sistema inmune* y la respuesta colectiva frente a sustancias extrañas se denominan respuesta inmune.

El sistema inmune puede subdividirse en dos grandes subsistemas:

el sistema inmune innato y el sistema inmune adaptativo o adquirido.

1.9.1. El Sistema Inmune Innato

Comprende los mecanismos de defensa bioquímicos y celulares presentes incluso antes que se produzca la infección.

La inmunidad innata proporciona las primeras líneas de defensa frente a los microorganismos.

Esta compuesto por:

Barreras Físicas y Químicas: Como los epitelios y sustancias antimicrobianas producidas en su superficie.

Células Fagocíticas: (polimorfonuclear neutrófilo, macrófrago) y células NK (natural killer).

Proteínas Sanguíneas: Como componentes del complemento y otros mediadores de inflamación.

Citoquinas: Proteínas que regulan y coordinan numerosas actividades de las células de la inmunidad innata.

1.9.2. El Sistema Inmune Adaptativo

Este tipo de inmunidad es estimulada por la exposición a agentes infecciosos y que aumentan en magnitud y capacidad de defensa con cada exposición sucesiva a un microorganismo determinado. Se produce como respuesta a la infección y se adapta a ésta.

Las características que definen la inmunidad adaptativa son:

- ▶ Una especificidad precisa.
- ▶ Capacidad de *recordar* y responder con más intensidad a la exposición repetida a un mismo microorganismo.
- ▶ Capacidad de reconocer y reaccionar frente a una gran número de sustancias microbianas y no microbianas.

Los componentes de la inmunidad adaptativa son los *linfocitos* y sus productos.

Las sustancias extrañas, que desencadenan respuestas inmunes, se llaman *antígenos*.

Las respuestas inmunes innata y adaptativa son componentes de un sistema integrado de defensa del huésped en el que numerosas células y moléculas

funcionan en forma cooperativa. Los mecanismos de la inmunidad innata proporcionan una defensa eficaz frente a las infecciones. Sin embargo, muchos microorganismos patógenos han evolucionado hacia una resistencia a la inmunidad innata, de modo que su eliminación requiere los potentes mecanismo de la inmunidad adaptativa.

Existen dos tipos de respuestas inmunes adaptativas:

Inmunidad adaptativa humoral y inmunidad adaptativa celular

Inmunidad Humoral: Está formada por las células B, que producen anticuerpos. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra los microorganismos extracelulares y sus toxinas, ya que los anticuerpos sintetizados se unen a los microorganismos y sus toxinas y ayudan a eliminarlas.

Inmunidad Celular: Esta formada por las células T. Los microorganismos intracelulares, como virus y algunas bacterias, sobreviven y proliferan en el interior de los fagocitos y otras células del huésped, donde no son alcanzados por los anticuerpos circulantes. La defensa frente a dichas infecciones es una función de la inmunidad celular.

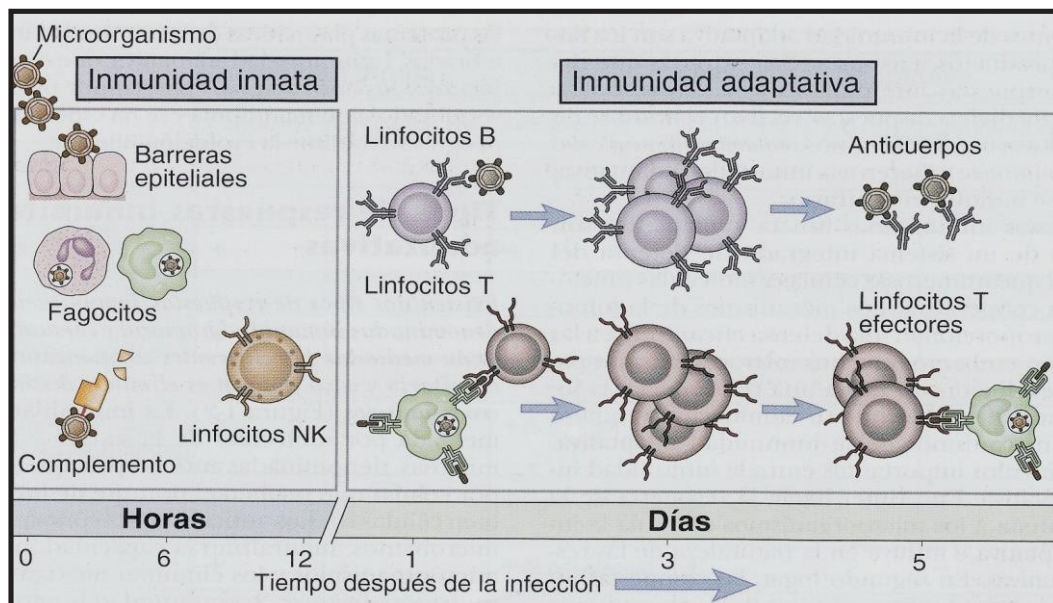


Figura 1.2: **Inmunidad Innata y Adaptativa.**

Fuente, Texto: Inmunología Celular y Molecular; Abul K. Abbas.

Las células T efectoras son células T activadas, que quiere decir que han reconocido el antígeno de algún microorganismo, cuya función es eliminar el antígeno.

El inicio y el desarrollo de las respuestas inmunitarias adaptativas requieren que los antígenos sean capturados y expuestos a las células específicas. Las células que desempeñan esta función se llaman: *células presentadoras de antígenos* (CPA).

Las CPA más especializadas son las células dendríticas, que capturan los antígenos microbianos que proceden del medio externo, los transportan a los órganos linfáticos y los presentan a las células T *naïve* para iniciar las respuestas inmunes.

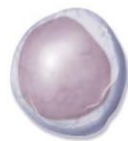
Las proteínas especializadas, también actúan presentando antígenos a las células T, estas proteínas especializadas son codificadas por genes presentes

en un locus denominado *complejo principal de histocompatibilidad* (CPH). Sabemos que la función fisiológica de las moléculas del CPH es la presentación de los péptidos a los linfocitos T.

1.10. Leucemia Mielógena Crónica

La mayoría de los glóbulos de la sangre se forman a partir de células llamadas células madre en la médula ósea. La médula ósea es el material blando que esta en el centro de la mayoría de los huesos.

Al madurar, las células madre se convierten en diferentes tipos de células sanguíneas. Cada tipo tiene una función especial.



Los *glóbulos blancos* ayudan a combatir *infecciones*. Hay varios tipos de glóbulos blancos.



Los *glóbulos rojos* transportan oxígeno a los tejidos de todo el cuerpo.



Las *plaquetas* ayudan a formar coágulos que controlan el sangrado.

Figura 1.3

Los glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas se forman de las células madre a medida que el cuerpo los necesita. Cuando las células envejecen o se dañan o mueren, células nuevas las reemplazan.

La figura 1.4 muestra como las células madre pueden madurar convirtiéndose

en distintos tipos de glóbulos blancos. Primero, una célula madre madura hasta convertirse en una célula madre mieloide o una célula madre linfoide.

- Una célula madre mieloide se convierte en blastocito mieloide. El blastocito puede formar un glóbulo rojo, una plaqueta o uno de los varios tipos de glóbulos blancos,(neutrófilos, monocitos, basófilos, eosinófilos).
- Una célula madre linfoide se convierte en blastocito linfoide. El blastocito puede formar uno de los varios tipos de glóbulos blancos, como las células B (linfocitos B) o las células T (linfocitos T).

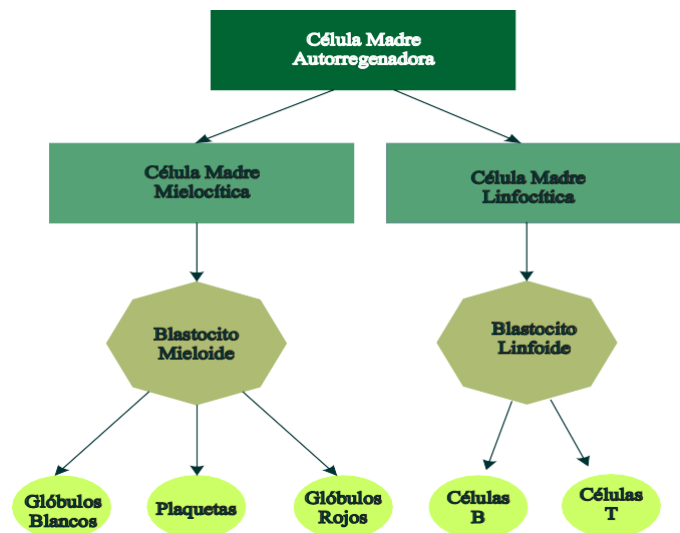


Figura 1.4: **Glóbulos que Maduran de Células Madre.**

La mayoría de las células sanguíneas maduran en la médula ósea y luego pasan a los vasos sanguíneos. La sangre que fluye por los vasos sanguíneos y el corazón se llama sangre periférica.

1.10.1. Leucemia Mielógena Crónica (LMC)

Es un cáncer a la sangre. Se llama mielógena porque afecta a un tipo particular de célula madre llamado *mieloblasto*.

La leucemia crónica avanza lentamente y permite la proliferación de mayores cantidades de células desarrolladas. En la figura 1 · 5 se muestra la progresión en el tiempo de la LMC a través de tres fases: crónica, acelerada y aguda. Se indica que la figura 1 · 5 solamente es una ilustración del progreso de la LMC.

Las personas con LMC tal vez no tengan síntomas en la fase crónica, o los síntomas pueden presentarse antes del tratamiento debido a los cambios en los conteos de células sanguíneas o el aumento del tamaño del bazo.

No obstante, los síntomas de la fase crónica se resuelven rápidamente cuando las personas reciben el tratamiento. La terapia disminuye el conteo total de glóbulos blancos de las personas hasta niveles casi normales. La LMC, se produce por un cambio en el ADN de una célula madre en la médula.

El ADN modificado de la célula madre proporciona a la célula maligna (cancerosa) una ventaja en cuanto a la proliferación y supervivencia sobre la célula madre normal.

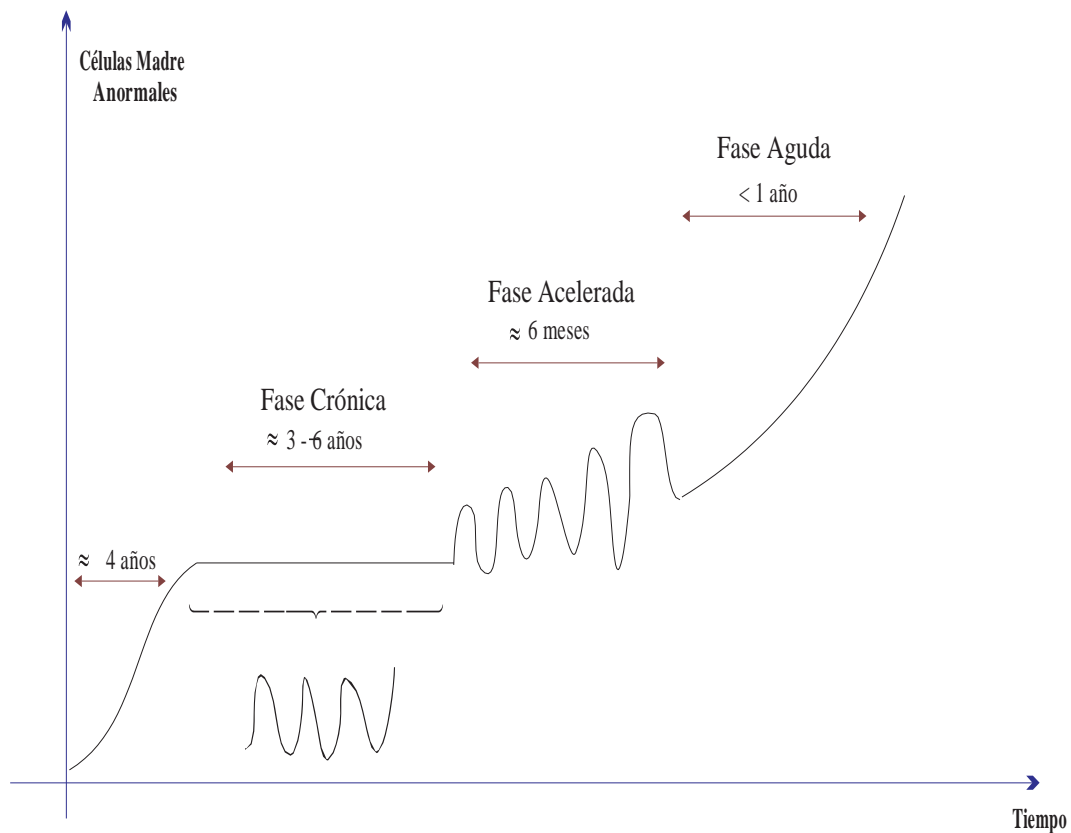


Figura 1.5: **LMC en sus distintas etapas.**

Fuente: A Mathematical Models of Chronic Myelogenous Leukemia [10]

Esto es una mutación genética durante la producción de glóbulos blancos donde los cromosomas 9 y 22 se intercambian en un proceso llamado translocación. Uno de los cromosomas anormales (el 22) se le llama cromosoma Filadelfia y es la característica definitoria de la LMC, (hace la diferencia con las otras leucemias).

La ruptura en el cromosoma 9 fragmenta un gen denominado “ABL”(por Abelson, el primer científico que describió este gen). La ruptura del cromosoma 22 involucra un gen denominado de región de fractura (BCR, por sus siglas de inglés). El gen ABL humano mutado se transloca al cromosoma 22

y se fusiona con la parte restante del gen BCR. Esta fusión entre BCR y ABL conduce a un gen de fusión anormal, denominado “BCR–ABL”.

La función de un gen es dirigir la producción de una proteína en la célula.

En la LMC, el gen ABL se fusiona al gen BCR, lo que provoca la producción de una proteína enzimática elongada denominada “Tirosina quinasa”. Esta proteína elongada funciona de modo anormal y conduce a una regulación disfuncional de la multiplicación y la supervivencia de las células.

La proteína anormal que resulta del gen BCR–ABL mutante es responsable del desarrollo de la enfermedad. Ver Figura 1 · 6.

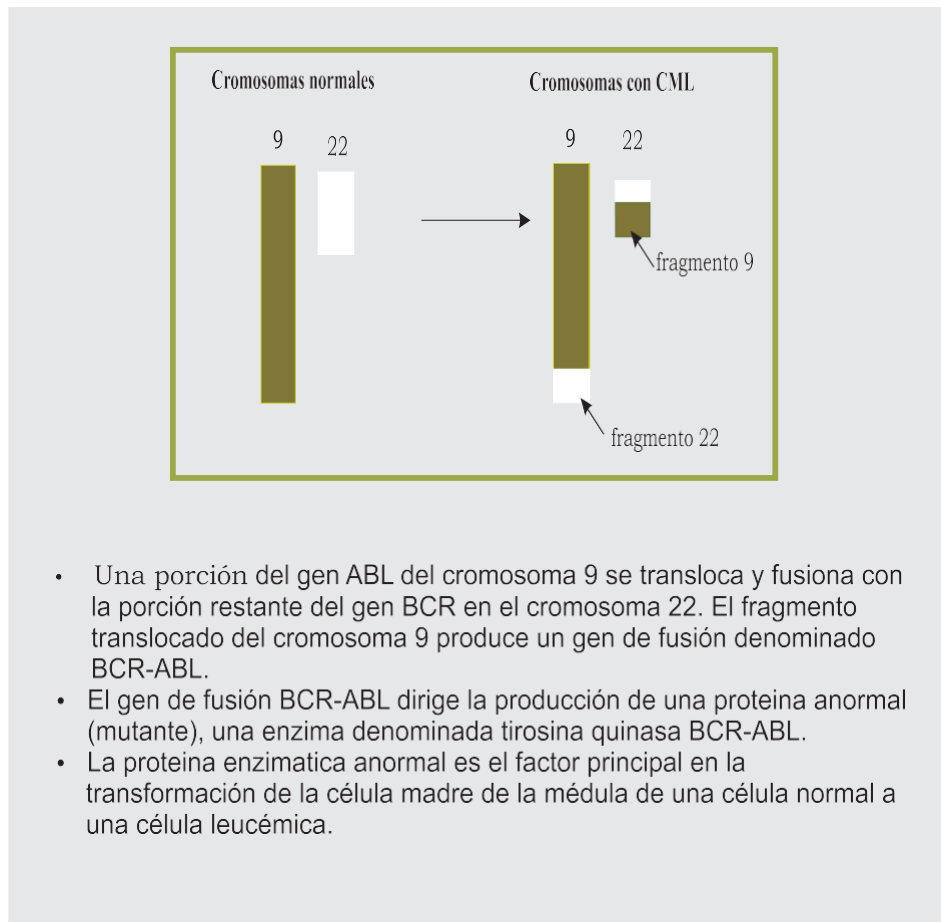


Figura 1.6: El proceso de translocación entre los genes del cromosoma 9 y el cromosoma 22.

Fuente, Revista: Sociedad de la lucha contra la Leucemia y el linfoma(LLS, siglas en inglés.)

Capítulo 2

ECUACIONES

DIFERENCIALES

ESPECIALES Y CINÉTICA

ENZIMATICA

2.1. Crecimiento Ilimitado de la Población

Una ecuación elemental del crecimiento de una población se basa en la siguiente hipótesis:

“La variación instantanea de una población es proporcional al tamaño de la población”

Note que la variación instantanea de una población sólo depende del tamaño de ésta. En particular, las limitaciones de espacio o recursos no tienen efecto.

Sea $P(t)$ la población de una especie dada en el instante t .

$$\text{Nacimientos} = \gamma P(t)$$

$$\text{Muertes} = \beta P(t)$$

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= \text{Nacimientos} - \text{Muertes} \\ &= \gamma P(t) - \beta P(t) \\ &= (\gamma - \beta)P(t) \quad \gamma \text{ y } \beta \text{ son constantes positivas} \\ \frac{dP}{dt} &= \alpha P(t)\end{aligned}$$

$$\frac{dP}{dt} = \alpha P(t) \tag{2.1}$$

$\alpha = \gamma - \beta$ es la constante intrínseca de crecimiento o decrecimiento dependiendo de su signo..

Resolviendo (2.1) sujeto a la condición inicial

$$P(0) = P_0 \tag{2.2}$$

tenemos:

$$P(t) = P_0 e^{\alpha t} \tag{2.3}$$

Luego el problema de la forma

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= \alpha P(t) \\ P(0) &= P_0\end{aligned}\tag{2.4}$$

Como $\alpha > 0$ predice que la población aumentará de manera exponencial todo el tiempo para varios valores de P_0 . En condiciones ideales, se ha observado que la ecuación (2.3) es razonablemente exacta para muchas poblaciones, al menos en periodos limitados. Sin embargo, es claro que tales condiciones iniciales no pueden continuar de manera indefinida, con el tiempo, las limitaciones del espacio, alimento disponible u otros recursos reducirán la rapidez de cambio y harán que se detenga el crecimiento exponencial ilimitado.

El modelo matemático, descrito, se llama *Ley Malthusiana de Crecimiento de Población*, pues fue formulada por el economista inglés Malthus en 1798.

Ver Figura 2 · 1.

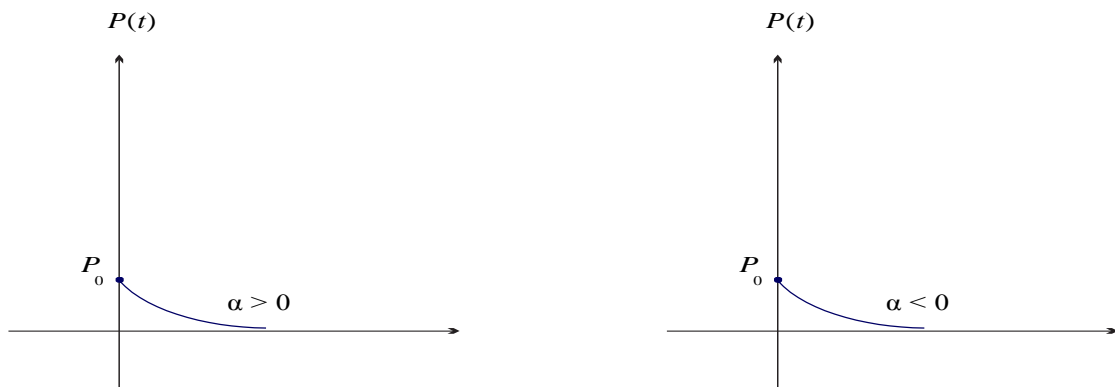


Figura 2.1: Ley Malthusiana de Crecimiento de Población.

2.2. Crecimiento Acotado de la Población

En general, no es razonable suponer el crecimiento de la población como el descrito por el Modelo de Malthus.

Es mas realista introducir algún factor externo que suponga un freno en el crecimiento, como la limitación de recursos alimenticios, existencia de depredadores, etc.

En tal sentido, la velocidad de crecimiento de esta población tendrá un término constante que describirá el crecimiento inicial de la población, al igual que sucede en la Ley Malthusiana, y otro término negativo que frene el crecimiento de la población en forma proporcional al número de individuos existentes en la población. Para ello, α de la ecuación (2.1) se reemplaza por una función $\phi(P)$ para obtener la ecuación modificada:

$$\frac{dP}{dt} = \phi(P)P \quad (2.5)$$

Ahora bien, lo que se desea es buscar $\phi(P)$ teniendo en cuenta las características señaladas anteriormente. Así:

Suponga que un medio es capaz de sostener como máximo, una cantidad k determinada de individuos de una población. A tal cantidad se le llama capacidad de sustento o capacidad de carga del ambiente. Entonces: En la Figura 2 · 2 vemos tres funciones que satisfacen estas dos condiciones.

La hipótesis mas sencilla es que $\phi(P)$ sea lineal, esto es:

$$\phi(P) = C_1P + C_2 \quad (2.6)$$

Aplicando las condiciones, tenemos: $C_1 = \frac{r}{k}$, $C_2 = r$

Reemplazamos en (2.6)

$$\phi(P) = r - \frac{r}{k}P \quad (2.7)$$

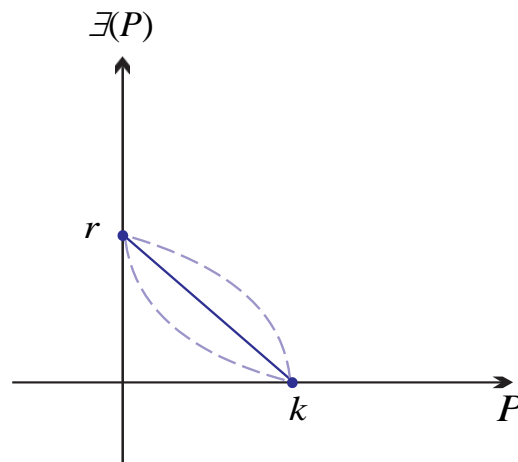


Figura 2.2: Posibles Funciones ϕ .

Reemplazando (2.7) en (2.5), tenemos:

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= \left(r - \frac{rP}{k} \right) P \\ \frac{dP}{dt} &= rP \left(1 - \frac{P}{k} \right)\end{aligned}\tag{2.8}$$

La ecuación (2.8) es llamada ecuación logística y fué propuesta por Pierre Francois Verhulst en 1838.

Como se mencionó anteriormente, r es la tasa que describe el crecimiento en la fase exponencial. La capacidad de carga k , representa el número de individuos que puede soportar un entorno sin sufrir un impacto negativo. El término $\frac{r}{k}P^2$, frena el crecimiento y cuando se alcanza un número de individuos tal que $P(t) = k$ la velocidad de crecimiento se anula.

2.2.1. Solución de la Ecuación Logística

Aplicamos el método de separación de variables.

$$\begin{aligned}
 \frac{dP}{rP(1-\frac{P}{k})} &= dt \\
 \frac{1}{r} \left(\frac{1}{P} + \frac{1}{k-P} \right) dP &= dt \\
 \frac{1}{r} \left(\frac{dP}{P} + \frac{dP}{k-P} \right) &= dt \\
 \frac{1}{r} \ln \frac{P}{k-P} &= t + C \\
 \ln \frac{P}{k-P} &= rt + C \\
 \frac{P}{k-P} &= e^{rt} \cdot e^C \\
 \frac{P}{k-P} &= Ae^{rt} \\
 P(t) &= \frac{Ake^{rt}}{1 + Ae^{rt}} \\
 P(t) &= \frac{Ak}{A + e^{-rt}}
 \end{aligned}
 \tag{2.9}$$

Consideramos la condición inicial $P(0) = P_0$, obtenemos:

$A = \frac{P_0}{k - P_0}$, luego, lo reemplazamos en (2.9)

Obtenemos la solución de la ecuación logística es:

$$P(t) = \frac{P_0 k}{P_0 + (k - P_0)e^{-rt}}
 \tag{2.10}$$

Una población de bacterias, $P(t)$, crece en función del tiempo medido en horas, siguiendo una ley logística. Inicialmente el número de individuos es 100 y el máximo que puede soportar el medio es 10^5 . Sabiendo que al final de la primera hora la población alcanza 120 individuos, calcular el número de individuos trascurridas 4 horas.

Solución

El comportamiento de la población sigue una ley logística, entonces:

$$P(t) = \frac{P_0 k}{P_0 + (k - P_0 e^{-rt})} = \frac{k}{1 + (\frac{k}{P_0} - 1)e^{-rt}}$$

Considerando $P_0 = 10^2$, $k = 10^5$, tenemos:

$$P(t) = \frac{10^5}{1 + 999e^{-rt}}, \quad \text{tambien } P(1) = 120, \quad \text{entonces}$$

$$120 = \frac{10^5}{1 + 999e^{-r}}, \quad \text{entonces } r = 0.183$$

Con estos datos, al cabo de 4 horas tendremos:

$$P(4) = \frac{10^5}{1 + 999e^{4(0.183)}} = 207 \quad \text{individuos}$$

Q

2.2.2. Análisis de la Ley Logística

Se halla las soluciones de equilibrio. $\frac{dP}{dt} = 0$ entonces tenemos los puntos de equilibrio $P = 0$ y $P = k$. Las funciones constantes $P(t) = 0$ y $P(t) = k$ son las soluciones de equilibrio.

Se observa que $\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = k$, entonces $P(t) = k$ es una solución de equilibrio asintóticamente estable. El momento de máximo crecimiento de una ecuación logística corresponderá al instante en que $P'(t)$ sea máximo, y esto ocurre cuando $P''(t) = 0$

$$P'(t) = rP - \frac{r}{k}P^2$$

$$P''(t) = rP'(t) - \frac{2r}{k}P^2$$

$$= r \left(rP - \frac{r}{k}P^2 \right) - \frac{2r}{k}P^2$$

$$P''(t) = r^2P - \frac{2r^2}{k}P - \frac{2r^2}{k}P = r^2P \left(1 - \frac{2}{k}P \right) - \frac{2r^2}{k}P$$

Tenemos que $P''(t) = 0$ en tres momentos:

- a) Cuando $P = 0$, que corresponde a un m'ınimo crecimiento (en el momento inicial).
- b) Cuando $P = k$, como ya hemos visto es un punto asint'oticamente estable.
- c) Cuando $P = \frac{k}{2}$, que corresponde al punto de m'aximo crecimiento. El punto de m'aximo crecimiento suceder'á en el instante t para el cual se cumple que:

$$\frac{k}{2} = \frac{P_0 k}{P_0 + (k - P_0)e^{-rt}} \quad \text{obteniendo}$$

$$t = \frac{1}{r} \ln \left(\frac{k - P_0}{P_0} \right)$$

Tambi'ın se puede notar que en el intervalo $0 < P < \frac{k}{2}$ la funci'ın P'' es positiva, por tanto la pendiente de $P'(t)$ ser'á creciente (funci'ın c'ıncava). Sin embargo, en el intervalo $\frac{k}{2} < P < k$ la funci'ın P'' es negativa, lo que quiere decir que la pendiente de $P'(t)$ es decreciente (funci'ın convexa). Sin embargo en el intervalo $\frac{k}{2} < P < k$ la funci'ın $P''(t)$ es negativa, lo que quiere decir que la pendiente de $P'(t)$ es decreciente (funci'ın convexa).

Con estos datos esbozamos la gr'afica de (2.10)

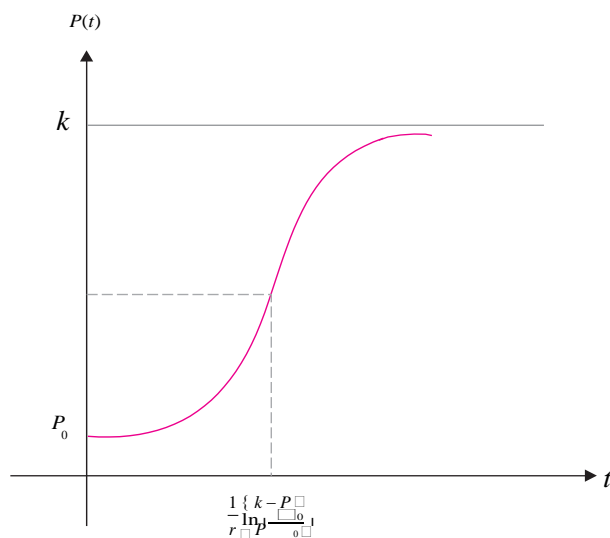


Figura 2.3: Gráfica de la función $P(t)$, solución de la ecuación (2.8)

2.3. Ecuación de Gompertz

La ecuación que a continuación se considera fué propuesto por Benjamin Gompertz en 1825 para describir la mortalidad humana en edades adultas. También describe con una excelente aproximación el crecimiento de tumores, que representa un problema de desarrollo de una población en un espacio confinado.

La idea fundamental de esta ecuación se basa en que la velocidad de crecimiento de la población disminuye de forma exponencial con el tiempo, o lo que es lo mismo, la mortalidad crece de forma exponencial con la edad.

Teniendo en cuenta este argumento, tenemos la ecuación:

$$\frac{dP}{dt} = f(t)P, \quad f(t) = re^{-\alpha t} \quad (2.11)$$

Con la condición inicial $P(0) = P_0 > 0$

2.3.1. Solución de la Ecuación de Gompertz

$$\begin{aligned}\frac{dP}{P} &= r e^{-\alpha t} dt \\ \ln P &= -\frac{r}{\alpha} e^{-\alpha t} + C_1 \\ \ln P &= \ln \left(C e^{-\frac{r}{\alpha} e^{-\alpha t}} \right)\end{aligned}$$

$$P = C e^{-\frac{r}{\alpha} e^{-\alpha t}} \quad (2.12)$$

teniendo en cuenta la condición inicial

$$P(0) = C e^{-\frac{r}{\alpha}} \Rightarrow C = P_0 e^{\frac{r}{\alpha}}$$

$C = P_0 e^{\frac{r}{\alpha}}$ reemplazando en (2.12)

$$\begin{aligned}P(t) &= P_0 e^{\frac{r}{\alpha}} e^{-\frac{r}{\alpha} e^{-\alpha t}} \\ P(t) &= P_0 e^{\frac{r}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t})}\end{aligned} \quad (2.13)$$

Si hacemos $A = \frac{r}{\alpha}$ y $k = P_0 e^A$ ($k = P_0 e^{\frac{r}{\alpha}}$)

La solución es:

$$P(t) = k e^{-A e^{-\alpha t}} \quad (2.14)$$

Otra manera de escribir la ecuación (2.11) es así:

Tomando nuevamente:

$$\begin{aligned}P(t) &= P_0 e^{\frac{r}{\alpha}} e^{-\frac{r}{\alpha} e^{-\alpha t}} \\ P(t) &= k e^{-\frac{r}{\alpha} e^{-\alpha t}} \\ \frac{1}{e^{\frac{r}{\alpha} e^{-\alpha t}}} &= \frac{k}{P}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\left(e^{-\frac{r}{\alpha} e^{-at}} \right)^{-1} &= \frac{k}{P} \\
\ln e^{-\frac{r}{\alpha} e^{-at}} &= \ln \frac{k}{P} \\
re^{-at} &= \alpha \ln \frac{k}{P} \\
Pre^{-at} &= \alpha P \ln \frac{k}{P} \\
Pf(t) &= \alpha P \ln \frac{k}{P} \\
\frac{dP}{dt} &= \alpha P \ln \frac{k}{P}
\end{aligned} \tag{2.15}$$

Esta es otra manera de escribir la ecuación de Gompertz.

2.3.2. Análisis de la Ecuación de Gompertz

El análisis es similar al hecho en la ecuación logística.

Se halla las soluciones de equilibrio:

$$\frac{dP}{dt} = 0 \Rightarrow P \ln \frac{k}{P} = 0$$

Defínase

$$g(P) = P \ln \frac{k}{P} \tag{2.16}$$

Si $P = k$, tenemos $g(k) = 0$, en consecuencia $p = k$ es un punto de equilibrio.

$$\begin{aligned}
g(P) &= \frac{\ln(k/P)}{\frac{1}{P}} = \frac{\ln(k) - \ln(P)}{\frac{1}{P}} \\
g'(P) &= \frac{-\frac{1}{P}}{-\frac{1}{P^2}} P \\
g'(P) &= P
\end{aligned}$$

Entonces $P = 0$ es otro punto de equilibrio.

Observe que en (2.14) $\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = k$, entonces $P = k$ es un punto asintóticamente estable, mientras que $P = 0$ es inestable.

También $\lim_{t \rightarrow -\infty} P(t) = k$, entonces $P(t)$ presenta otra asíntota horizontal.

Lo mismo que en la ecuación logística:

$$\begin{aligned}
 P''(t) &= [\alpha P \ln(\frac{k}{P})]' \\
 &= \alpha P' \ln(\frac{k}{P}) + \alpha P \left((\ln(k))' - (\ln(P))' \right) \\
 &= \alpha P' \ln(\frac{k}{P}) - \alpha P \frac{P'}{P} \\
 &= \alpha P' \ln(\frac{k}{P}) - \alpha P \left(\frac{P'}{P} \right) \\
 P''(t) &= \alpha^2 P \ln(\frac{k}{P}) \left(\frac{k}{P} \right) - 1 \quad (2.17)
 \end{aligned}$$

La ecuación (2.17) se anula únicamente para $P = 0$, $P = k$ o $P = k/e$. Los dos primeros puntos ya los conocemos.

Para $P = \frac{k}{e}$ existe un punto de inflexión, la solución pasa de ser cóncava hacia arriba ($P'' > 0$) a ser cóncava hacia abajo ($P'' < 0$).

Este punto sucede en el instante t , para el cual se cumple:

$$\begin{aligned}
 \frac{k}{e} &= k e^{-A e^{-\alpha t}} \quad \text{hemos reemplazado en (2.14) obteniendo} \\
 t &= \frac{\ln(A)}{\alpha}
 \end{aligned}$$

Con estas informaciones se esboza la gráfica de (2.14) ver fig. 2.4

Comparando la Ecuación de logística y la Ecuación de Gompertz, la que mas se ajusta a nuestro interés es de la Gompertz, pues esta ecuación no es simétrica, su comportamiento es distinto al inicio y al final, comienza con un crecimiento lento.

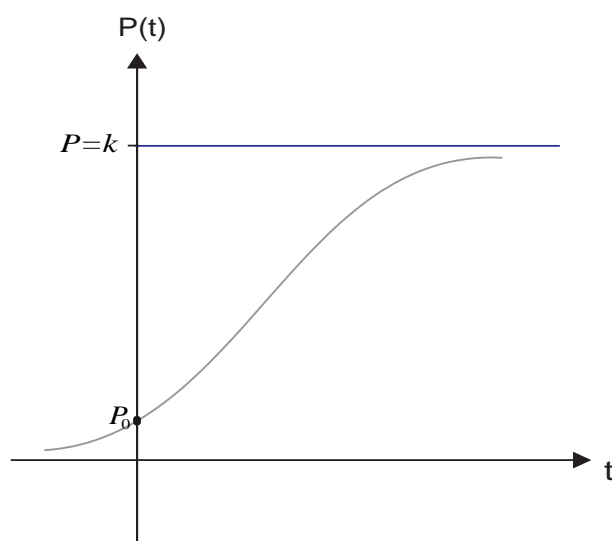


Figura 2.4: Ecuación de Gompertz

2.4. Cinética Enzimática

2.4.1. Cinética Química

Antes de ocuparnos de la catálisis enzimática de las reacciones, se debe esbozarse algunas relaciones y términos empleados para la medición y expresiones de las velocidades de las reacciones químicas.

Las reacciones químicas pueden clasificarse, sobre una base cinética, por el *orden de reacción*. Tendremos de esta manera, reacciones de orden cero, de *primer orden*, de *segundo orden* y de *tercer orden*, según como resulte influida la velocidad de reacción por la concentración de los reaccionantes bajo un conjunto de condiciones determinado y siguiendo la Ley de Acción de Masas para las reacciones químicas.

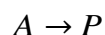
DEFINICIÓN 2.1. *La Ley de Acción de Masas para reacciones químicas,*

manifiesta que:

Cuando dos o mas reactantes están involucrados en una reacción, sus velocidades de reacción (a temperatura constante) son proporcionales al producto de sus concentraciones.

Las reacciones de primer orden son las que tienen lugar a la velocidad exactamente proporcional a la concentración de un reaccionante.

El ejemplo mas simple es cuando la velocidad de la reacción



es exactamente proporcional a la concentración de A. En este caso la velocidad de reacción en cualquier tiempo t esta dada por la ecuación:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A] \quad (2.18)$$

Donde $[A]$ es la concentración molar de A; $-\frac{d[A]}{dt}$ es la velocidad a que disminuye la concentración de A.

La constante de proporcionalidad k se le llama *constante de velocidad*.

Integrando (2.18):

$$\begin{aligned} \ln[A] &= -kt + C \\ C - \ln[A] &= kt \\ \ln[A_0] - \ln[A] &= kt, \quad C = \ln[A_0] \\ \ln \frac{[A_0]}{[A]} &= kt \end{aligned} \quad (2.19)$$

Donde $[A_0]$ es la concentración A al tiempo cero, y $[A]$ es la concentración de tiempo t .

Resolviendo (2.19) para $A(t)$:

$$\begin{aligned} \ln \frac{[A_0]}{[A]} &= \ln e^{kt} \\ A(t) &= A_0 e^{-kt} \end{aligned}$$

El tiempo mitad de la reacción es:

$$\begin{aligned}
 A(t) = \frac{A_0}{2} &\Rightarrow A(t_m) = \frac{A_0}{2} \\
 \Rightarrow \frac{A_0}{2} = A_0 e^{-kt_m} &\Rightarrow \frac{1}{2} = e^{-kt_m} \\
 \ln \frac{1}{2} &= \ln e^{-kt_m} \\
 -\ln 2 &= -kt_m \\
 t_m &= \frac{\ln 2}{k} \\
 \text{o } t_{1/2} &= \frac{\ln 2}{k}
 \end{aligned}$$

Las reacciones de segundo orden son aquellas cuya velocidad es proporcional al producto de la concentración de dos reaccionantes o la segunda potencia de uno de los reaccionantes.

El ejemplo mas simple es el siguiente:



La velocidad de esta reacción se puede denotar como:

$$-\frac{d[A]}{dt}; \quad -\frac{d[B]}{dt}; \quad \frac{d[P]}{dt}$$

es proporcional al producto de las concentraciones de A y B y viene dada por la ecuación velocidad:

$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A][B]; \quad \frac{d[B]}{dt} = -k[A][B]$$

Si la reacción tiene la forma:

$$\begin{aligned}
 2A &\rightarrow P \\
 -\frac{d[A]}{dt} &= k[A][A] = k[A]^2
 \end{aligned}$$

es su velocidad integrando estas ecuaciones tenemos:

$$\ln \frac{[A_0]}{[A]} = kt[B]_0 \quad \text{y} \quad \ln \frac{[B_0]}{[B]} = kt[A]_0$$

$$\ln \frac{[A_0]}{[A]} - \ln \frac{[B_0]}{[B]} = kt[B]_0 - kt[A]_0$$

$$\ln \frac{[A_0][B]}{[B_0][A]} = kt([B]_0 - [A]_0)$$

$$- \ln \frac{[A_0][B]}{[B_0][A]} = kt([A_0] - [B_0])$$

$$\ln \frac{[A_0][B]}{[B_0][A]} = kt([A_0] - [B_0]) \quad (2.20)$$

donde $[A_0]$ y $[B_0]$ son las concentraciones iniciales y $[A]$ y $[B]$ son las concentraciones de tiempo t .

Las reacciones de tercer orden, que son relativamente escasas, son aquellas cuya velocidad es proporcional al producto de tres términos de concentración.

Las reacciones de orden cero, son las independientes de la concentración de cualquier reactivo. Muchas reacciones catalizadas son de orden cero con respecto a los reactantes.

2.4.2. Cinética Enzimática. Ecuación de Michaelis-Menten

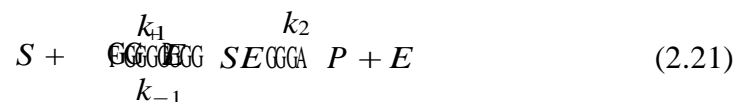
DEFINICIÓN 2.2. *La cinética enzimática estudia la velocidad de las reacciones químicas que son catalizadas por enzimas.*

El estudio de la cinética y de la dinámica química de una enzima permite explicar los detalle de su mecanismo catalítico, su papel en el metabolismo, como es controlada su actividad en la célula y como puede ser inhibida su actividad por fármacos o venenos o potenciada por otro tipo de moléculas. Las reacciones bioquímicas son llevadas a cabo en todos los organismos vivos

y la mayoría de ellas implican proteínas llamadas enzimas, que actúan como catalizadores extraordinarios.

Las enzimas reaccionan relativamente sobre los compuestos definidos llamados sustratos. Por ejemplo, la hemoglobina en los glóbulos rojos es una enzima y el oxígeno, con la que se combina, es un sustrato. Las enzimas son importantes en la regularización de los procesos biológicos, ya sea como activadores o inhibidores en una reacción.

Una de las reacciones enzimáticas básicas, primero propuesto por Michaelis y Menten (1913), implica un sustrato S reaccionando con una enzima E para formar el complejo SE que a su vez es convertido en un producto P y la enzima. Esquemáticamente lo dicho se expresa así:



donde k_1 , k_{-1} y k_2 son constantes asociadas con las velocidades de reacción. El mecanismo global es una conversión del sustrato S , a través del catalizador enzimático E , en un producto P .

En detalle se dice que una molécula de S se combina con una molécula de E para formar una de ES , que produce una molécula P y una molécula E de nuevo.

La modelación de reacciones bioquímicas es típicamente hecho usando la Ley de Acción de Masas.

En la siguiente reacción química: $X + Y \xrightarrow{k} Z$ nos da, usando la Ley de Acción de Masas, la siguiente dinámica:

$$\begin{aligned} \frac{d[X]}{dt} &= -k[X][Y] \\ \frac{d[Y]}{dt} &= -k[X][Y] \\ \frac{d[Z]}{dt} &= +k[X][Y] \end{aligned} \quad (2.22)$$

donde $[X]$, $[Y]$, $[Z]$ representan las concentraciones de los reactantes X, Y y Z.

Para la ecuación (2.21), aplicando la Ley de Acción de Masas, tenemos, por ejemplo:

La velocidad a la que ES se forma es proporcional a $[E][S]$, la velocidad a la que se descompone en $[E]$ y $[S]$ es proporcional a $[ES]$, y la velocidad a la que se convierte en producto mas enzima libre será nuevamente proporcional a $[ES]$.

Por lo tanto se puede escribir:

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - k_{-1}[ES] - k_2[ES]$$

Luego aplicando la Ley de Acción de Masas para las demás concentraciones, tenemos:

$$\begin{aligned} \frac{d[ES]}{dt} &= k_1[E][S] - k_{-1}[ES] - k_2[ES] \\ \frac{d[E]}{dt} &= -k_1[E][S] + k_{-1}[ES] + k_2[ES] \\ \frac{d[S]}{dt} &= -k_1[E][S] + k_{-1}[ES] \\ \frac{d[P]}{dt} &= k_2[ES] \end{aligned} \quad (2.23)$$

Las constantes k_1 , k_{-1} y k_2 , son precisamente constantes de proporcionalidad en la aplicación de la Ley de Acción de Masas.

Es posible reducir el sistema (2.23), pero no es el objetivo, lo que queremos es hallar la Ecuación de Michaelis–Menten. Para ello se suma las dos primeras ecuaciones de (2.23):

$$\begin{aligned} \frac{d[ES]}{dt} + \frac{d[E]}{dt} &= 0 \\ [ES] + [E] &= [E]_0 \end{aligned} \quad (2.24)$$

Aquí $[E]_0$ es una constante que representa la concentración inicial de la enzima antes de iniciar la reacción. En el análisis hecho por Breggs y Haldone,

$[E]$ representa la concentración de la enzima libre o no combinada, $[ES]$ la concentración del complejo enzima–sustrato y $[E_T]$ la concentración total del enzima, suma de las formas libres y combinadas (Ver [3]). Entonces la ecuación (2.24), se puede escribir así:

$$[E_T] = [ES] + [E]$$

donde

$$[E] = [E_T] - [ES] \quad (2.25)$$

Reemplazando (2.25) en el segundo miembro de la primera ecuación de (2.23), se obtiene:

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1([E_T] - [ES])[S] - k_{-1}[ES] - k_2[ES]$$

Siguiendo con el análisis hecho por Briggs y Haldane, en una reacción enzimática, el complejo enzima–sustrato alcanza su estado de equilibrio muy rápido, esto quiere decir que llega a un estado estacionario.

$$\begin{aligned} \frac{d[ES]}{dt} &= 0 \\ k_1([E_T] - [ES])[S] - k_{-1}[ES] - k_2[ES] &= 0 \\ k_1[E_T][S] - k_1[ES][S] - k_{-1}[ES] - k_2[ES] &= 0 \\ k_1[E_T][S] &= (k_1[S] - k_{-1} - k_2)[ES] \\ [ES] &= \frac{k_1[E_T][S]}{k_1[S] + k_{-1} + k_2} \\ [ES] &= \frac{[E_T][S]}{[S] + \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}} \end{aligned} \quad (2.26)$$

La constante $k_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$ es llamada constante de Michaelis–Menten.

Reemplazando en (2.26)

$$[ES] = \frac{[E_T][S]}{k_m + [S]} \quad (2.27)$$

Recordar que la velocidad inicial de reacción es

$$v_0 = k_2[ES] \quad (2.28)$$

que es la velocidad inicial de ruptura del complejo enzima–sustrato, ES .

Ahora si se reemplaza (2.27) en (2.28)

$$v_0 = \frac{k_2[E_T][S]}{k_m + [S]} \quad (2.29)$$

Cuando $[S]$ es tan elevado que prácticamente toda la enzima del sistema está presente de forma de complejo ES , se desprecia k_m , se obtiene la velocidad inicial máxima, siendo

$$v_{m'ax} = k_2[E_T] \quad (2.30)$$

Reemplazado la ecuación (2.30) en la (2.29)

$$v_0 = \frac{v_{m'ax}[S]}{k_m + [S]} \quad (2.31)$$

v_0 = Velocidad inicial de la reacción enzimática

$[S]$ = Concentración del sustrato

k_m = Concentración de sustrato que permite alcanzar la mitad de la velocidad máxima, es independiente de la concentración de enzima.

$v_{m'ax}$ = Velocidad máxima que se puede obtener elevando $[S]$, depende de la cantidad de enzima que se tenga.

¿Cuanto vale la $[S]$ cuando la velocidad es la mitad de la velocidad máxima?

$$\frac{v_{m'ax}}{2} = \frac{v_{m'ax}[S]}{k_m + [S]} \Rightarrow \frac{1}{2} = \frac{[S]}{k_m + [S]}$$

$$[s] + k_m = 2[s]$$

$$k_m = [s]$$

La ecuación (2.31), es la ecuación de Michaelis–Menten, que es la ecuación de la velocidad para una reacción de un solo sustrato, catalizada enzimáticamente.

La velocidad de una reacción catalizada (v_0) nos indica la cantidad de sus-

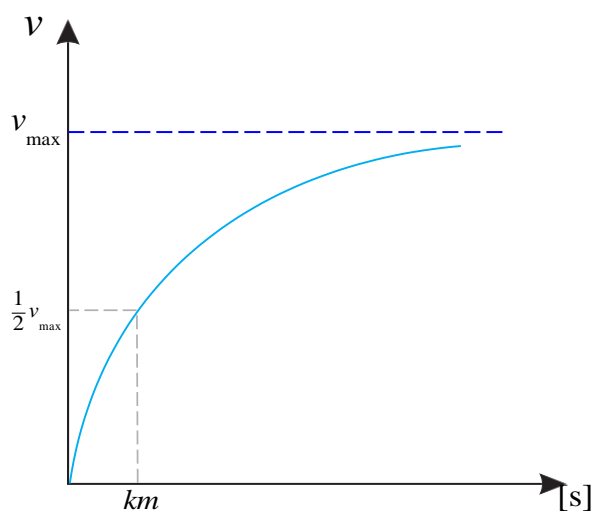


Figura 2.5: Efecto de la Concentración del Sustrato sobre la Velocidad de una Reacción Catalizado Enzimáticamente

trato consumido, o producto formado, por unidad de tiempo.

En el sistema internacional se designa por “U”(unidad de actividad enzimática) y corresponde a los μ moles de sustrato consumidos en 1 minuto, o bien a los μ moles de productos formado en 1 minuto.

$$U = \mu \text{ mol } S/\text{min} = \mu \text{ mol } P/\text{min}$$

k_m es la concentración de sustrato para la cual la velocidad de reacción es la mitad de la velocidad máxima.

El valor de k_m da idea de la afinidad de la enzima por el sustrato.

A menor k_m , mayor afinidad de la enzima por el sustrato.

Este hecho tiene fácil explicación teniendo en cuenta que k_m se define como $\frac{k_{-1}+k_2}{k_{+1}}$, donde las reacciones de (-1) y (2) destruyen el complejo ES, mientras que la reacción $(+1)$ la forma. Así, si k_m es grande, el complejo ES es inestable pues predomina la tendencia a destruirlo (poca afinidad hacia el sustrato), y si k_m es pequeña, el complejo ES es estable, ya que predomina la tendencia a formarlo (gran afinidad hacia el sustrato).

Las dimensiones de k_m son moles por litro.

Para determinar gráficamente los valores de k_m y $v_{\text{máx}}$ es más sencillo utilizar la representación doble recíproca. Esto es:

$$v_0 = \frac{v_{\text{máx}}[S]}{k_m + [S]} \Rightarrow \frac{1}{v_0} = \frac{k_m + [S]}{v_{\text{máx}}[S]}$$

$$\frac{1}{v_0} = \frac{k_m}{v_{\text{máx}}[S]} + \frac{1}{v_{\text{máx}}}$$

$$\frac{1}{v_0} = \left(\frac{k_m}{v_{\text{máx}}} \right) \frac{1}{[S]} + \frac{1}{v_{\text{máx}}} \quad \text{es una recta.}$$

$$y = mx + b$$

Con:

$$\text{pendiente} = \frac{k_m}{v_{\text{máx}}}, \text{ ordenada en el origen} = \frac{1}{v_{\text{máx}}}, \text{ abscisa en el origen} = -\frac{1}{k_m}$$

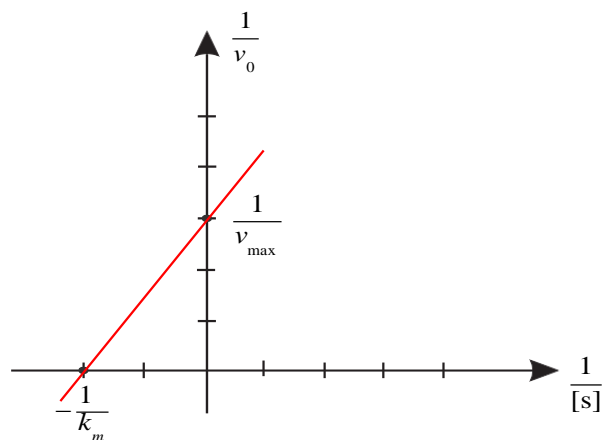


Figura 2.6: **Representación de Lineweaver-Burk**

De esta forma, a partir de los datos experimentados se puede calcular gráficamente, los valores de k_m y v_{\max} de una enzima para diversos sustratos. En la figura 2 · 6:

$$\begin{aligned} \text{Si} \quad -2 &= -\frac{1}{k_m} \Rightarrow k_m = \frac{1}{2} \\ \text{Si} \quad 3 &= \frac{1}{v_{\max}} \Rightarrow v_{\max} = \frac{1}{3} \end{aligned}$$

Un notable ejemplo de investigación médica reciente pone de manifiesto la utilidad de k_m en un nuevo aspecto. Algunos tipos de leucemia pueden suprimirse por administración intravenosa del enzima *asparaginasa*, que cataliza la reacción.



Este descubrimiento condujo a la conclusión de que la asparagina presente en la sangre es un principio nutritivo esencial para el crecimiento de los leucocitos malignos, la asparaginasa intravenosa produce la hidrólisis de la asparagina en aspartato, el cual, no satisface las necesidades de aquellas. Du-

rante la búsqueda de fuentes de asparaginasa adecuadas para el tratamiento de la leucemia se hizo el descubrimiento de que no todas las asparaginasas son eficaces en la supresión de la leucemia. Al final se encontró la razón: las asparaginasas de diferentes fuentes, animales, vegetales o bacterianas, difieren en gran medida en el valor de k_m , respecto a la asparagina. Como la concentración de asparagina en la sangre es muy baja, la administración de una asparaginasa de otra especie sólo será terapéuticamente efectiva si su valor de k_m es lo suficientemente bajo como para hidralizar la asparagina rápidamente, dada la pequeña concentración que esta presente en la sangre.

2.5. Análisis Compartimental

Muchos procesos físicos, químicos, biológicos pueden ser analizados matemáticamente a través de lo que se denomina *Análisis compartimental*. Este se basa en la descomposición de un proceso o fenómeno en un número finito de partes llamadas compartimientos que interactúan entre si a través de intercambio de flujo. El flujo puede consistir en transmisión de partículas, sustancias químicas, individuos de una población, etc.

El análisis compartimental tiene numerosas aplicaciones, en medicina, biología, ecología, reacciones químicas, etc.

Un modelo compartimental es usualmente representado (Ver figura 2,7) por un diagrama de bloques, donde los compartimientos se representan por circunferencias, o cuadriláteros, también por flechas los comportamientos y el exterior.

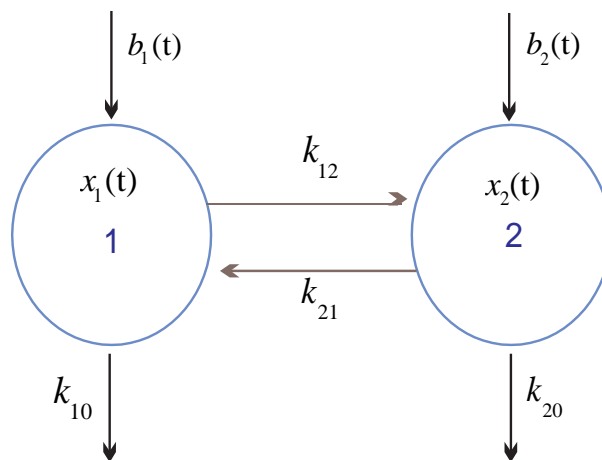


Figura 2.7: **Modelo General Bicompartimental**

En la figura 2 · 7, sea un modelo formado por compartimentos 1 y 2, con entrada en ambos compartimentos representadas por las funciones $x_1(t)$ y $x_2(t)$ con $t \geq 0$. Supongamos que existe transferencia desde 1 a 2 y desde 2 a 1, con coeficientes de transferencia, k_{12} y k_{21} respectivamente. También suponemos que desde 1 y 2 existe eliminación hacia el exterior dada por los coeficientes de eliminación k_{10} y k_{20} , $b_1(t)$ y $b_2(t)$ son tasas de entradas.

La variación de las funciones $x_1(t)$ y $x_2(t)$ se pueden escribir teniendo en cuenta el comportamiento 1 y 2 respectivamente como:

$$\frac{dx_1}{dt} = \text{entrada desde el exterior} + \text{entrada desde 2} - \text{transferencia hacia 2} - \text{salida hacia el exterior}$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \text{entrada desde el exterior} + \text{entrada desde 1} - \text{transferencia hacia 1} - \text{salida hacia el exterior}$$

Luego, si tenemos:

$$\frac{dx_1}{dt} = b_1(t) + k_{21}x_2 - k_{12}x_1 - k_{10}x_1 \quad (2.32)$$

o así:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_{12}x_1 - k_{10}x_1 + k_{21}x_2 + b_1(t) \quad (2.33)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = b_2(t) + k_{12}x_1 - k_{21}x_2 - k_{20}x_2 \quad (2.34)$$

o así:

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_{12}x_2 - k_{20}x_2 + k_{12}x_1 + b_2(t) \quad (2.35)$$

Reagrupando los términos de las ecuaciones (2.33) y (2.35), tenemos:

$$\frac{dx_1}{dt} = -(k_{12} + k_{20})x_1 + k_{21}x_2 + b_1(t) \quad (2.36)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_{12}x_1 - (k_{21} + k_{20})x_2 + b_2(t) \quad (2.37)$$

Estas ecuaciones junto con las condiciones iniciales: $x_1(0)$, $x_2(0)$, que representan la cantidad existente en cada compartimento en $t = 0$, constituye el modelo compartimental.

En notación matricial se escribe así:

$$x'(t) = Ax(t) + b(t)$$

donde:

$$x'(t) = \begin{bmatrix} x'_1(t) \\ x'_2(t) \end{bmatrix}, \quad A = \begin{bmatrix} -(k_{12} + k_{20}) & k_{21} \\ k_{12} & -(k_{21} + k_{20}) \end{bmatrix},$$

$$x(t) = \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{bmatrix}, \quad b(t) = \begin{bmatrix} b_1(t) \\ b_2(t) \end{bmatrix}$$

Siendo $k_{12} = k_{12} + k_{10}$ y $k_{21} = k_{21} + k_{20}$. Observe que k_{12} y k_{21} representan el coeficiente de transferencia total desde los compartimentos 1 y 2, respectivamente.

En general para cualquier compartimento i , de un sistema, puede existir flujo entrante hacia i procedente desde otros compartimentos del sistema y desde el exterior. Asimismo puede existir flujo saliente por transferencia desde i hacia otros compartimentos del sistema, así como eliminaciones desde i hacia el exterior.

Por lo tanto la dinámica de intercambio de material en un i -ésimo compartimento está dada por la Ley de Equilibrio. Esto es:

$$\frac{dx_i}{dt} = \text{tasa de flujo que entra} - \text{tasa de flujo que sale} \quad (2.38)$$

donde $x_i(t)$ es la cantidad presente en el compartimento i en cualquier instante $t \geq 0$.

Capítulo 3

ANÁLISIS DEL COMPARTAMIENTO MATEMÁTICO DE LAS CÉLULAS T EN LA LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA (LMC)

3.1. Activación de las Células T

DEFINICIÓN 3.1. *El proceso de diferenciación es aquel en el cual las células madres crean células funcionales de una sola línea de células sanguíneas. El proceso de diferenciación de células madre forman glóbulos rojos, plaquetas, neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos.*

Las células T naive reconocen antígenos y se activan en los tejidos linfáticos periféricos, lo que provoca la expansión de la reserva de células específicas de ese antígeno y su diferenciación en células efectores y de memoria. Las células

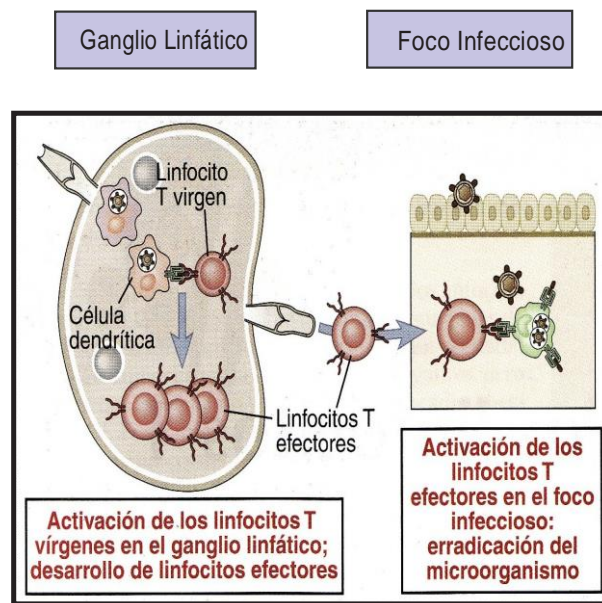


Figura 3.1: **Activación de Células T Naive y Efectoras por Antígenos**

las T efectoras reconocen a los antígenos en los tejidos linfáticos o en tejidos periféricos no linfáticos, donde se activan para realizar sus funciones efectoras.

Las células T efectoras son capaces de migrar a cualquier foco infeccioso o

inflamatorio.

En este estudio se considera dos poblaciones de células T. Las células T naive que aún no son específicas a LMC y las células T efectoras que son específicas para LMC.

Todas las observaciones están hechas en el sistema circulatorio sanguíneo, ya que es la intención vincular lo mas estrechamente posible con los datos disponibles de la muestra de sangre.

Se incluye un término fuente para las nuevas células T que entran a la circulación de la sangre de otros compartimientos (como la médula ósea, ganglios linfáticos y el timo), se incluye también, la entrada de células LMC de fuera de la sangre, en el plazo de crecimiento de LMC.

Se supone también que la concentración de células T en el torrente sanguíneo es proporcional a la concentración de células T en otros compartimientos. Así también se asume que las CPA (Células Presentadora de Antígenos) con el antígeno de células LMC están presentes en proporción al número de las propias células cancerosas de LMC. Por lo tanto en este estudio se usa la población de células LMC con una constante de proporcionalidad para representar los números de CPA del antígeno LMC.

Los encuentros de células T naive con las LMC están representados por un termino de suturación de Michaelis–Menten.

Como los encuentros de las células efectoras T con las células de LMC tienen lugar en la sangre, entonces en su interacción usamos la Ley de Acción de Masas.

3.2. Obtención del Sistema de Ecuaciones

Sea t el tiempo medido en días. Se considera las siguientes poblaciones de células en el sistema sanguíneo, medido como concentración de células por $\mu\ell$ (microlitros).

1 microlitro, $\mu\ell = 10^{-6}\ell = 1$ milímetro cúbico(mm^3).

T_n = Células T naive

T_e = Células T efectoras, específicas para LMC

C = Células cancerígenas de LMC

Cada una de estas tres poblaciones de células es una forma del tiempo t . La población de células T naive, son aquellas que no han sido expuestas a CPA , o aún no han sido expuestas a CMH .

En otras palabras no son específicas a LMC .

Las células T efectoras son aquellas que han sido activadas o sea son células que han reconocido los antígenos por CPA y péptido por CMH .

Teniendo en cuenta, la Ecuación de Gompertz, la ecuación de Michaelis–Menten, el análisis compartimental y la Ley de Acción de Masas para poblaciones, se hace el siguiente esquema.

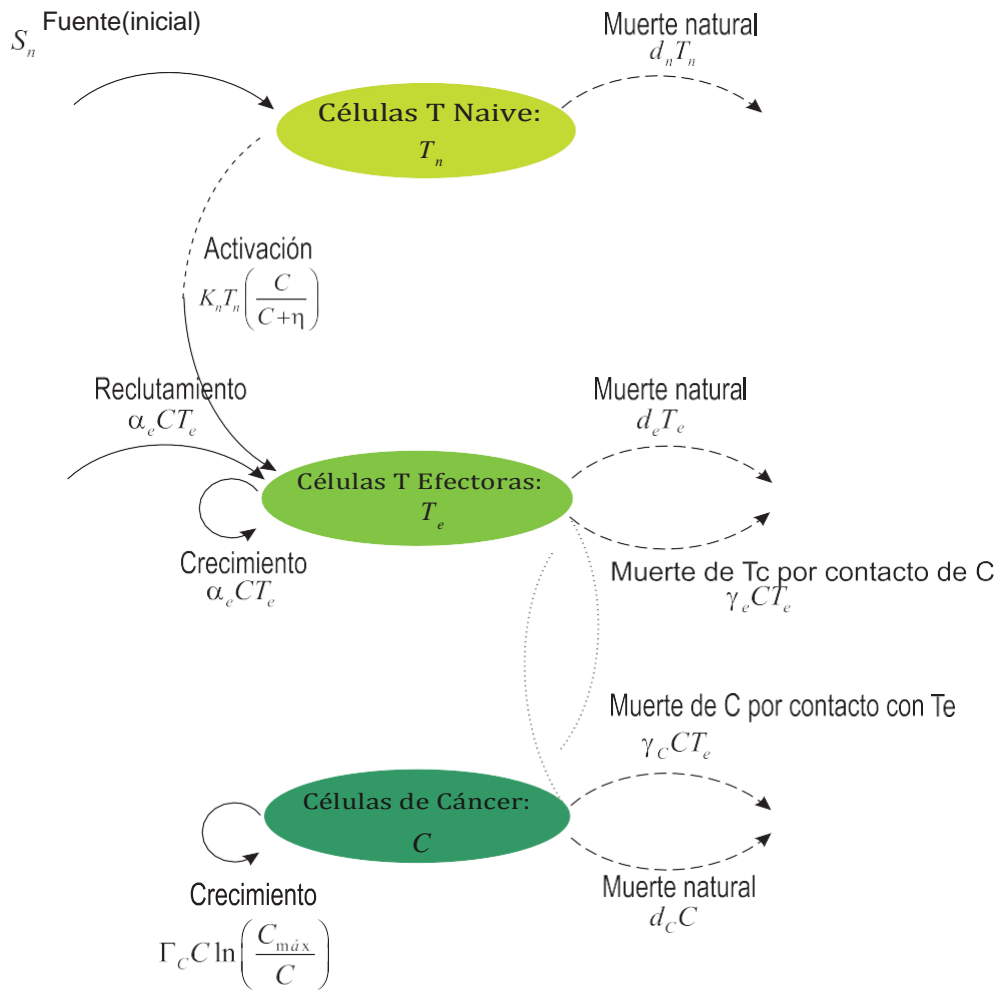


Figura 3.2: **Diagrama de Población de Células**

Fuente: A Mathematical Models of Chronic Myelogenous Leukemia and T cell interactin

En este esquema las curvas sólidas con las flechas representan términos de la fuente (tal como proliferación y activación), las curvas punteadas sin flechas representan términos de interacción (tal como contacto entre células) y las curvas rotas con flechas representan la pérdida de células (tal como la muerte). Las curvas con flechas significan movimiento dentro o fuera de una población, mientras que las curvas sin flechas solo significan interacción entre poblaciones.

Luego el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias es el siguiente:

$$\frac{dT_n}{dt} = s_n - d_n T_n - K_n T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) \quad (3.1)$$

$$\frac{dT_e}{dt} = \alpha_n K_n T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) + \alpha_e T_e \left(\frac{C}{C + \eta} \right) - d_e T_e - \gamma_e C T_e \quad (3.2)$$

$$\frac{dC}{dt} = r_c C \ln \left(\frac{C_{\text{máx}}}{C} \right) - d_c C - \gamma_e C T_e \quad (3.3)$$

Explicación del Sistema de Ecuaciones

Cada ecuación representa la tasa de cambio, con respecto al tiempo, los coeficientes en minúsculas (s_n, d_n, \dots) son las constantes.

En este modelo se asume, que el número de células pre-existentes de cada población que se define dentro y fuera de la sangre son aproximadamente iguales.

El primer término en el lado derecho de la ecuación (3.1) es un término de origen (inicial) para las células nuevas T que entran al sistema sanguíneo lo aproximamos con una constante s_n , que es una aproximación razonable, excepto durante las ultimas fases de LMC, cuando el hacinamiento en la médula ósea podría disminuir la producción de células T naive.

El segundo término es debido al desgaste natural de las células T_n en ausencia del LMC.

El factor d_n en T_n indica la tasa constante de muerte de las células T_n , lo que

es igual a el recíproco de la esperanza de vida media de las células T_n

El tercer término es el de Michaelis–Menten que representa el cambio de población de T_n , debido a encuentros con el antígeno de LMC en el linfa. Se usa el término de Michaelis–Menten para tener en cuenta el efecto de saturación de células LMC en los ganglios linfáticos. Se supone que el antígeno LMC esta presente en proporción al número de células LMC. La constante η es la concentración media de saturación estándar en un término de Michaelis–Menten.

La constante K_n es la constante de velocidad que hace $K_n T_n \frac{C}{C + \eta}$ igual a la tasa instantánea de la perdida de T_n debido a encuentros entre células T_n y el antígeno LMC.

La ecuación (3.2), describe la tasa de cambio para las células T efectoras en el compartimiento sanguíneo que son específicas a LMC.

El primer término en el lado derecho se debe a la activación de células T_n , se conserva en los tejidos linfáticos y proliferan durante varios días. Las nuevas células T_e y se liberan en la sangre, luego el coeficiente α_n incorpora la tasa en el cual tales encuentros conducen a la activación.

El segundo término es reclutamiento, que nuevamente lo representamos como un término de Michaelis–Menten, esto es la proporción de células T_e que reclutan otras células inmune para ayudar a matar células LMC.

A fin de representar este aumento de células asesinas con eficacia, incrementamos la población de células T_e por una cantidad compensadora . La tasa constante α_e incorpora este reclutamiento.

El tercer término representa la pérdida de células T_e debido a la vida útil natural de dichas células, la constante d_e es la tasa de muerte.

El cuarto término, es un termino de la Ley de Acción de Masas, debido al encuentro entre células T_e y LMC.

Como estos encuentros se producen en la sangre, no hay el efecto saturación como ocurre en la linfa. Algunos encuentros causan pérdida de T_e , debido al efecto directo por las células LMC o debido a muerte inducida por la activación de exceso de estimulación.

El coeficiente γ_e es la tasa constante para la pérdida de T_e debido a estos encuentros.

En la ecuación (3.3), el primer término es el crecimiento de células C, en la forma de la Ley de Gompertz. La constante $C_{\text{máx}}$ es la estimación de la concentración máxima posible de LMC.

El segundo término representa la baja de células LMC, mueren de manera natural, donde d_c es su índice (tasa) de mortalidad constante.

El tercer término, con coeficientes γ_c representa la baja de células C debido al encuentro con T_e .

Se usa los siguientes valores iniciales para las tres poblaciones de células, donde $t = 0$ es el tiempo de partida para el modelo.

$$T_n(0) = 1512 \text{ células}/\mu\ell$$

$$T_e(0) = 20 \text{ células}/\mu\ell$$

$$C(0) = 10\,000 \text{ células}/\mu\ell$$

Se ha encontrado que la concentración media de células T $CD4^+$ en personas adultas sanas es aproximadamente 1 080 células $/\mu\ell$ de sangre en estado estacionario.

La concentración media de las células T $CD8^+$ en personas adultas sanas es aproximadamente 600 células $/\mu\ell$ de sangre, dando un total de 1 680 células $/\mu\ell$ de sangre, de células T. Existe una disminución del 10 % de células T naive debido a la activación, por lo tanto se tiene $T_n(0) = 1\,512$.

Se asume que la concentración de células T efectoras en $t = 0$, es aproxi-

madamente 20 células / $\mu\ell$ de sangre. Esto representa la proliferación que se produce cuando las células T naive reciben la señal de activación y se someten a la división celular, menos una pequeña pérdida de T_e debido a la interacción con células de LMC.

La estimación de 10 000 células / $\mu\ell$ de sangre se usa para las células de LMC en $t = 0$.

Fuente: Increased turnover of T lymphocytes in HIV-1 infection and its reduction by antiretroviral therapy, [10]

3.3. Simplificación del Sistema de Ecuaciones

Haciendo un cambio de variables, reducimos el número de parámetros de 12 a 8. Las poblaciones y el tiempo se reajustaran de la siguiente manera:

T_n es rescalado al multiplicarlo por un factor $\frac{d_n}{s_n}$, T_e es rescalado al multiplicarlo por un factor de $\frac{\gamma_c}{d_n}$, C es rescalado por $\frac{\gamma_e}{d_n}$, y t es rescalado por un factor d_n .

Es decir usando técnicas conocidas reducimos parámetros de la siguiente manera.

Pongamos:

$$T_n^* = \frac{d_n}{s_n} T_n \quad (3.4)$$

$$T_e^* = \frac{\gamma_c}{d_n} T_e \quad (3.5)$$

$$C^* = \frac{\gamma_e}{d_n} C \quad (3.6)$$

$$t^* = d_n t \quad (3.7)$$

Para la ecuación (3.1)

$$\begin{aligned} \frac{dT_n^*}{dt^*} &= \frac{dT_n^*}{dt} \cdot \frac{dt}{dt^*} = \frac{d_n}{s_n} \cdot \frac{dT_n}{dt} \cdot \frac{dt}{dt^*} \\ &= \frac{d_n}{s_n} \left[s_n - d_n T_n - K_n T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) \right] \frac{1}{d_n} \end{aligned}$$

Pues:

$$\frac{d}{dt} t = t^* \Rightarrow \frac{d}{dt} \frac{dt}{dt^*} = 1 \Rightarrow \frac{dt}{dt^*} = \frac{1}{d_n}$$

Luego

$$\frac{dT_n^*}{dt^*} = \left[1 - \frac{d_n}{s_n} T_n - \frac{K_n}{s_n} T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) \right]$$

Despejamos de (3.6): $C = \frac{d_n}{\gamma_e} C^*$

$$\begin{aligned} \frac{dT_n^*}{dt^*} &= \left[1 - \frac{d_n}{s_n} T_n - \frac{K_n}{s_n} T_n \left(\frac{\frac{d_n}{\gamma_e} C^*}{\frac{d_n}{\gamma_e} C^* + \eta} \right) \right] \\ &= \left[1 - \frac{d_n}{s_n} T_n - \frac{K_n}{s_n} T_n \left(\frac{d_n C^*}{d_n C^* + \gamma_e \eta} \right) \right] \\ &= \left[1 - \frac{d_n}{s_n} T_n - \frac{K_n}{s_n} T_n \left(\frac{C^*}{C^* + \frac{\gamma_e}{d_n} \eta} \right) \right] \end{aligned}$$

Hacemos:

$$\boxed{\frac{K_n}{d_n} = \zeta_1}; \quad \boxed{\eta \frac{\gamma_e}{d_n} = \zeta_2}$$

Luego tenemos:

$$\frac{dT_n^*}{dt^*} = 1 - T_n^* - \zeta_1 T_n \left(\frac{C^*}{C^* + \zeta_2} \right)$$

Finalmente

$$\frac{dT_n}{dt} = 1 - T_n - \zeta_1 T_n \left(\frac{C}{C + \zeta_2} \right)$$

Para la segunda ecuación (3.2)

$$\begin{aligned} \frac{dT_e^*}{dt^*} &= \frac{dT_e^*}{dt} \frac{dt}{dt^*} = \frac{\gamma_c}{d_n} \frac{dT_e}{dt} \cdot \frac{dt}{dt^*} \\ &= \frac{\gamma_c}{d_n} \left[\alpha_n K_n T_n \frac{C}{C + \eta} + \alpha_e T_e \frac{C}{C + \eta} - d_e T_e - \gamma_e C T_e \right] \cdot \frac{1}{d_n} \end{aligned}$$

Reemplazando en (3.6) y simplificando tenemos:

$$\begin{aligned} &= \frac{\gamma_c}{d_n^2} \alpha_n K_n T_n \frac{C^*}{C^* + \zeta_2} + \frac{\gamma_c \alpha_e}{d_n d_n} T_e \frac{C^*}{C^* + \zeta_2} - \frac{d_e \gamma_c}{d_n d_n} T_e - C^* \frac{\gamma_c}{d_n} T_e \\ &= \frac{s_n \gamma_c}{d_n^2 d_n} \alpha_n K_n \frac{d_n}{s_n} T_n \frac{C^*}{C^* + \zeta_2} + \frac{\gamma_c \alpha_e}{d_n d_n} T_e \frac{C^*}{C^* + \zeta_2} - \frac{d_e \gamma_c}{d_n d_n} T_e - C^* \frac{\gamma_c}{d_n} T_e \end{aligned}$$

Reemplazando (3.4), (3.5), (3.6):

$$= \frac{S_n \gamma_c \alpha_n K_n}{d_n^3} T_n^* \frac{C^*}{C^* + \zeta_2} + \frac{\alpha_e}{d_n^e} T^* \frac{C^*}{C^* + \zeta_2} - \frac{d_e}{d_n^e} T^* - C^* T^*$$

Hacemos:

$$\boxed{\frac{S_n \gamma_c \alpha_n K_n}{d_n^3} = \zeta_3}; \quad \boxed{\frac{\alpha_e}{d_n} = \zeta_4}, \quad \boxed{\frac{d_e}{d_n} = \zeta_5}$$

Luego, tenemos:

$$\frac{dT_e^*}{dt^*} = \zeta_3 T_n^* \frac{C^*}{C^* + \zeta_2} + \zeta_4 T^* \frac{C^*}{C^* + \zeta_2} - \zeta_5 T^* - C^* T^*$$

Finalmente

$$\frac{dT_e}{dt} = \zeta_3 T_n \frac{C}{C + \zeta_2} + \zeta_4 T_e \frac{C}{C + \zeta_2} - \zeta_5 T_e - C T_e$$

Para la tercera ecuación(3.3)

$$\begin{aligned} \frac{dC^*}{dt^*} &= \frac{dC^*}{dt} \cdot \frac{dt}{dt^*} = \frac{\gamma_e}{d_n} \frac{dC}{dt} \cdot \frac{dt}{dt^*} \\ &= \frac{\gamma_e}{d_n} \left[r_c C \ln \left(\frac{C_{\max}}{C} \right) - d_c C - \gamma_c C T_e \right] \frac{1}{d_n} \end{aligned}$$

Reemplazando la expresión y efectuando operaciones, tenemos:

$$= \frac{r_c}{d_n} C^* \ln \left(\frac{\gamma_e C_{\max}}{C^*} \right) - \frac{d_c}{d_n} C^* - C^* T_e^*$$

Hacemos:

$$\boxed{\frac{r_c}{d_n} = \zeta_6}; \quad \boxed{\frac{\gamma_e C_{\max}}{d_n} = \zeta_7}; \quad \boxed{\frac{d_c}{d_n} = \zeta_8}$$

$$\frac{dC^*}{dt^*} = \zeta_6 C^* \ln \frac{\zeta_7}{C^*} - \zeta_8 C^* - C^* T_e^*$$

Finalmente

$$\frac{dC}{dt} = \zeta_6 C \ln \frac{\zeta_7}{C} - \zeta_8 C - C T_e$$

Entonces el sistema sería:

$$\frac{dT_n}{dt} = 1 - T_n - \zeta_1 T_n \frac{C}{C + \zeta_2} \quad (3.8)$$

$$\frac{dT_e}{dt} = \xi_3 T_n \left(\frac{C}{C + \xi_2} \right) + \xi_4 T_e \left(\frac{C}{C + \xi_2} \right) - \xi_5 T_e - CT_e \quad (3.9)$$

$$\frac{dC}{dt} = \xi_6 C \ln \left(\frac{\xi_7}{C} \right) - \xi_8 C - CT_e \quad (3.10)$$

Aquí, ξ_1, \dots, ξ_8 son llamados parámetros.

3.4. Soluciones de Equilibrio

Para hallar las soluciones de equilibrio igualamos a cero cada una de las tres ecuaciones diferenciales simplificadas y resolvemos para T_n , T_e , C .

Primero consideramos las soluciones (o solución) de equilibrio para el cual $C = 0$. En este caso en la ecuación (3.8), tenemos $T_n = 1$ y en la ecuación (3.9) se tiene que $T_e = 0$. Note que no existen otras soluciones de equilibrio para el cual $C = 0$. Luego tenemos $P_1 = (1, 0, 0)$ la solución de equilibrio trivial.

Cualquier otro valor de equilibrio de C son dadas por la solución a la siguiente ecuación que se obtiene de las tres ecuaciones (3.8)–(3.10).

Para obtener la ecuación mencionada procedemos así:

$$1 - T_n - \xi_1 T_n \left(\frac{C}{C + \xi_2} \right) = 0 \quad (3.11)$$

$$\xi_3 T_n \left(\frac{C}{C + \xi_2} \right) + \xi_4 T_e \left(\frac{C}{C + \xi_2} \right) - \xi_5 T_e - CT_e = 0 \quad (3.12)$$

$$\xi_6 C \ln \left(\frac{\xi_7}{C} \right) - \xi_8 C - CT_e = 0 \quad (3.13)$$

Con el objetivo de facilitar las operaciones hacemos:

$$\left(\frac{C}{C + \xi_2} \right) = w$$

En (3.11)

$$1 = T_n + \xi_1 T_n w$$

$$1 = (1 + \xi_1 w) T_n$$

$$T_n = \frac{1}{1 + \xi_1 w} \quad (3.14)$$

En (3.12):

$$\xi_3 T_n w + \xi_4 T_e w - \xi_5 T_e - C T_e = 0$$

Reemplazando en esta ecuación (3.14)

$$\begin{aligned} \xi_3 \frac{1}{1 + \xi_1 w} w &= \xi_5 T_e + C T_e - \xi_4 T_e w \\ \frac{\xi_3 w}{1 + \xi_1 w} &= (\xi_5 + C - \xi_4 w) T_e \\ T_e &= \frac{\xi_3 w}{(1 + \xi_1 w) (\xi_5 + C - \xi_4 w)} \end{aligned} \quad (3.15)$$

En (3.13):

$$\begin{aligned} \xi_6 C \ln(\xi_7) - \xi_6 C \ln(C) - \xi_8 C &= C T_e \\ \xi_6 \ln(\xi_7) - \xi_6 \ln(C) - \xi_8 &= T_e \end{aligned} \quad (3.16)$$

Igualando (3.15) y (3.16)

$$\xi_6 \ln(\xi_7) - \xi_6 \ln(C) - \xi_8 = \frac{\xi_3 w}{(1 + \xi_1 w) (\xi_5 + C - \xi_4 w)}$$

Realizando operaciones adecuadas y volviendo a $\frac{C}{C + \xi_2}$ tenemos:

$$\xi_8 - \xi_6 \ln(\xi_7) + \xi_6 \ln(C) + \frac{\xi_3 C (C + \xi_2)}{(C + \xi_2 + \xi_1 C) [(C + \xi_2)(C + \xi_5) - \xi_4 C]} = 0 \quad (3.17)$$

Esta es la ecuación con la que se obtendrá otra solución de equilibrio.

Se observa que el tercer termino en el lado izquierdo de (3.17) es logaritmo en C y por lo tanto crece tal como C crece.

El cuarto término es una función racional el cual decrece como C crece (cuando C es positivo) y entonces existe un valor máximo de C lo cual hace el lado

izquierdo de (3.17) igual a cero.

Esto significa que existe como máximo otra solución de equilibrio, lo cual se denota por $P_2 = (\tilde{T}_n, \tilde{T}_e, \tilde{C})$.

3.5. Linealización del Sistema

Para determinar el comportamiento de las poblaciones de células cerca de cada una de las soluciones de equilibrio, se necesita linealizar el sistema, lo cual se obtiene con la matriz Jacobiana del sistema.

Luego para el sistema ((3.8) - (3.10))

$$\begin{aligned}
 \frac{dT_n}{dt} &= f(T_n, T_e, C) = 1 - T_n - \xi_1 T_n \left(\frac{C}{C + \xi_2} \right) \\
 \frac{dT_e}{dt} &= g(T_n, T_e, C) = \xi_3 T_n \left(\frac{C}{C + \xi_2} \right) + \xi_4 T_e \left(\frac{C}{C + \xi_2} \right) - \xi_5 T_e - CT_e \\
 \frac{dC}{dt} &= h(T_n, T_e, C) = \xi_6 C \ln \left(\frac{1}{\xi_7 C} \right) - \xi_8 C - CT_e
 \end{aligned}$$

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial T_n} & \frac{\partial f}{\partial T_e} & \frac{\partial f}{\partial C} \\ \frac{\partial g}{\partial T_n} & \frac{\partial g}{\partial T_e} & \frac{\partial g}{\partial C} \\ \frac{\partial h}{\partial T_n} & \frac{\partial h}{\partial T_e} & \frac{\partial h}{\partial C} \end{bmatrix}$$

$$J = \begin{pmatrix} -1 - \zeta_1 \left(\frac{C}{C+\zeta_2} \right) & 0 & -\zeta_1 T_n \left(\frac{C}{(C+\zeta_2)^2} \right) \\ \zeta_3 \left(\frac{C}{C+\zeta_2} \right) & \zeta_4 \left(\frac{C}{C+\zeta_2} \right) - \zeta_5 - C & \zeta_3 T_n \left(\frac{\zeta_2}{(C+\zeta_2)^2} \right) + \zeta_4 T_e \left(\frac{\zeta_2}{(C+\zeta_2)^2} \right) - T_e \\ 0 & C & \zeta_6 \ln\left(\frac{\zeta_7}{C}\right) - \zeta_6 - \zeta_8 - T_e \end{pmatrix} \quad (3.18)$$

Analizamos la estabilidad para la solución de equilibrio $P_1 = (1, 0, 0)$

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} -1 & 0 & -\frac{\zeta_1}{\zeta_2} \\ 0 & -\zeta_5 & \frac{\zeta_3}{\zeta_2} \\ 0 & 0 & -\zeta_6 - \zeta_8 \end{pmatrix}$$

La matriz es triangular, entonces los valores propios son

$$\lambda_1 = -1; \quad \lambda_2 = -\zeta_5; \quad \lambda_3 = -\zeta_6 - \zeta_8$$

Luego la solución de equilibrio para $P_1 = (1, 0, 0)$ es asintóticamente estable.

Para hallar la otra solución de equilibrio $P_2 = (\widetilde{T}_n, \widetilde{T}_n, \widetilde{C})$, usamos la información de los parámetros en el cuadro 3 · 1.

Cuadro 3.1: Información de Parámetros

Parámetro	Descripción	Valor	Muestra Amplia	Unidades
S_n	T_n	$0 \cdot 073$	$(0, 0 \cdot 5)$	$\frac{\text{células } / \mu l}{\text{día}}$
d_n	T_n	$0 \cdot 040$	$(0, 0 \cdot 5)$	día^{-1}
d_e	T_e	$0 \cdot 06$	$(0, 0 \cdot 5)$	día^{-1}
d_c	C índice de mortalidad	$0 \cdot 2$	$(0, 0 \cdot 8)$	día^{-1}
K_n	T_n diferenciación	$0 \cdot 001$	$(0, 0 \cdot 1)$	día^{-1}
η	Michaelis–Menten	100	$(0, 1000)$	$\text{células } / \mu l$
α_n	T_e proliferación	$0 \cdot 41$	$(0, 1)$	
α_e	T_e reclutamiento	$0 \cdot 2$	$(0, 1)$	día^{-1}
$C_{\text{máx}}$	C máximo	3×10^5	$(1 \cdot 5 \times 10^5, 4 \times 10^5)$	$\text{células } / \mu l$
r_c	C crecimiento	$0 \cdot 03$	$(0, 0 \cdot 5)$	día^{-1}
γ_e	T_e perdida(debido a C)	$0 \cdot 005$	$(0, 0 \cdot 1)$	$\text{día}^{-1} (\frac{\text{células}}{\mu l})^{-1}$
γ_c	C perdida(debido a C)	$0 \cdot 005$	$(0, 0 \cdot 1)$	$\text{día}^{-1} (\frac{\text{células}}{\mu l})^{-1}$

Luego, tenemos:

$$\xi_1 = \frac{K_n}{d_n} = \frac{0,001}{0,040} = 0,025$$

$$\xi_1 = 0,025$$

$$\xi_2 = \frac{\gamma_e n}{d_n} = \frac{(0,005)(100)}{0,040} = 12,5$$

$$\xi_2 = 12,5$$

$$\xi_3 = \frac{S_n \gamma_c \alpha_n K_n}{d_n^3} = \frac{(0,073)(0,005)(0,41)(0,001)}{(0,040)^3} = 0,002338281250000$$

$$\xi_3 = 0,002338281250000$$

$$\xi_4 = \frac{\alpha_e}{d_n} = \frac{0,2}{0,040} = 5$$

$$\xi_4 = 5$$

$$\xi_5 = \frac{d_e}{d_n} = \frac{0,06}{0,040} = 1,5$$

$$\xi_5 = 1,5$$

$$\zeta_6 = \frac{T_e}{d_n} = \frac{0,03}{0,040} = 0,75$$

$$\zeta_6 = 0,75$$

$$\zeta_7 = \frac{\gamma_e C_{\text{máx}}}{d_n} = \frac{(0,005)(3 \times 10^5)}{0,040} = 37500$$

$$\zeta_7 = 37500$$

$$\zeta_8 = \frac{d_c}{d_n} = \frac{0,2}{0,040} = 5$$

$$\zeta_8 = 5$$

Reemplazando estos valores en (3.17).

Hallamos el valor para \tilde{C}

$$\tilde{C} = 47 \cdot 721213111542418608632698699754 \quad (3.19)$$

Para hallar \tilde{T}_n reemplazamos en (3.14)

$$\tilde{T}_n = 0 \cdot 98057404502642592782213364970325 \quad (3.20)$$

Para hallar \tilde{T}_e reemplazamos en (3.15)

$$\hat{T}_e = 0 \cdot 40145202239544717747069376333586e^{-4} \quad (3.21)$$

Reemplazando (3.19), (3.20) y (3.21) en (3.18) hallamos los valores propios de

la matriz jacobiana.

$$\lambda_1 = -1 \cdot 01980840867401668$$

$$\lambda_2 = -0 \cdot 750036202891585901$$

$$\lambda_3 = -45 \cdot 25901995673808680$$

Como un resumen de la estabilidad, afirmamos que si

$$\frac{d_c}{r_c} < \ln \left(\frac{\gamma_e C_{\max}}{d_n} \right) \quad \text{o} \quad \zeta_8 < \zeta_6 \ln(\zeta_7)$$

Caso para los parametros estimados, entonces el sistema de (3.1) al (3.3) tiene dos puntos de equilibrio P_1 y P_2 asintoticamente estables.

Los valores propios λ_1 , λ_2 y λ_3 se hallaron usando el Software Matlab, que se muestra a continuación:

Usando Matlab obtenemos:

```
>> s=0.073;
>> g=0.005;
>> a=0.41;
>> k=0.001;
>> d3=0,04^-3
d3 =1.562500000000000e+004
>> d3=0.04^(-3)
d3 =1.562500000000000e+004
>> e3=s*g*a*k*d3
e3 =0.002338281250000
>> e1=0.025;
>> e2=12.5;
>> e4=5;
>> e5=1.5;
>> e6=0.75;
>> e7=37500;
>> e8=5;
>> syms c
>> P1=e8-e6*log(e7)+e6*log(c)+[e3*c*(c+e2)]*(c+e2+e1*c)^-1*[(c+e2)*(c+e5)-c*e4]^(-1);
>> solve(P1)
ans =47.721213111542418608632698699754
%%%%%%%% lo anterior es el valor de c %%%%%%%%%
>> c=solve(P1)
c =
47.721213111542418608632698699754
>> w=c*(c+e2)^-1
w =
.79243194625044571488641313321400
>> w=c/(c+e2)
w =
.79243194625044571488641313321400
```

```

>> Te=(e3*w)/[(1+e1*w)*(e5+c-e4*w)]
Te =
.40145202239544717747069376333586e-4
>> format rational
>> Te
Te =
.40145202239544717747069376333586e-4
>> Tn=1/(1+w*e1)
Tn =.98057404502642592782213364970325
>> J=[-1-e1*w 0 -e1*Tn*c*(c+e2)^-2;
e3*w e4*w-e5-c e3*Tn*e2*(c+e2)^(-2)+e4*Te*e2*(c+e2)^(-2)-Te;
0 c e6*log(e7/c)-e6-e8-Te]
J =
[ -1.0198107986562611428721603283304, 0, -
.32257661328729955248857831607166e-3]
[ .18529287618184247404826648134511e-2, -45.259053380290190034200633033684, -
.31550417555908618525857036631358e-4]
[ 0, 47.721213111542418608632698699754, -
.7499999999999907462330009525953]
>> det(J)
ans =-34.618317505969986931423240081122
>> eig(J)
ans =
-1.01980840867401668
-.750036202891585901
-45.2590195673808680

```

Conclusiones

En este trabajo se llega a las siguientes conclusiones:

1. Se construye un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que muestran la interacción de las células T del sistema inmunológico humano con aquellas de leucemia mielogena crónica.

$$\begin{aligned}\frac{dT_n}{dt} &= s_n - d_n T_n - K_n T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) \\ \frac{dT_e}{dt} &= \alpha_n K_n T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) + \alpha_e T_e \left(\frac{C}{C + \eta} \right) - d_e T_e - \gamma_e C T_e \\ \frac{dC}{dt} &= r^C C \ln \left(\frac{C_{\text{máx}}}{C} \right) - d^C C - \gamma^C C T_e\end{aligned}$$

2. Se encontraron puntos de equilibrio del sistema con el uso del software Matlab.

Se determinó la estabilidad de los puntos de equilibrio hallados a través del cálculo de los autovalores del sistema linealizado.

3. La tasa de crecimiento de la LMC, r_C y la tasa de muerte natural, d_c son los más importantes en la estabilidad del sistema de ecuaciones diferenciales.

Recomendaciones

Para futuros estudios se formulan las siguientes recomendaciones

1. Llegar a conclusiones clínicas en el control de la LMC al reemplazar los parámetros con datos obtenidos de pacientes en la región o en el País.
2. Identificar otros parámetros para el estudio de la estabilidad.
3. Hacer un estudio clínico de aumentar el parámetro d_c sin hacer ningún aumento de los parámetros d_n o d_e .

Bibliografía

- [1] Abbas, Abul K; Lichtman, Andrew H. (2002). ***Inmunología celular y molecular***. Oxford University.
- [2] BORRELLI, R; COLEMAN, C. (2010) ***Differential Equations: A Modeling Perspective***. Elsevier, 2004 edición en español.
- [3] BOYCE, William E; DI PRIMA, Richard C. ***Ecuaciones Diferenciales***. Limusa Wiley.
- [4] BRAUN, Martin. (1976). ***Ecuaciones Diferenciales y sus Aplicaciones***. Grupo Editorial Iberoamericana.
- [5] BRISTOL, Mayers Squibb. ***Leukemia Lymphoma Society, Fighting Blood Cancers***.
- [6] CHRISTENSEN, Halvor N; PALMAR, GRAHAM A. (1980). ***Cinetica Enzimatica***. Editorial Reverte.
- [7] EDWARDS C, Henry; PENNEY, David E. (2008). ***Differential Equations and Boundary Value Problems: Computing and Modeling***. Cuarta Edición. Prentice Hall.
- [8] EDELSTEIN-KESHT, Leah. (2005). ***Mathematical Models in Biology***. By The Society for Industrial and Applied Mathematics.

- [9] ISTAS, Jacques. (2005). ***Mathematical Modeling for the life Sciences***. Editorial Springer.
- [10] NEIMAN, Brent. (2000). ***A Mathematical Models of Chronic Myelogenous Leukemia***. Oxford University.
- [11] MOHRI, PERELSON, A; TUNG, K. (2003). ***Increased Turnover of T Lymphocytes in HIV-1 Infection and its Reduction by Antiretroviral Therapy***. Journal Theoretical Biology, Elsevier.
- [12] MOORE, Helen and LI, Natasha K. (2003). ***A Mathematical Models of Chronic Myelogenous Leukemia and T Cell Interaction***. Journal Theoretical Biology, Elsevier.
- [13] VERHULST, Ferdinand. (1990). ***Nonlinear Differential Equations and Dynamical Systems***. Editorial Springer.