



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y  
APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS

Integración de análisis de sensibilidad y análisis de  
bifurcación en el estudio de un modelo matemático.

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

ROSALINO CORTÉS GONZÁLEZ.

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MASUMA ATAKISHIYEVA.

Centro de Investigación en Ciencias, UAEM.

CUERNAVACA, MORELOS

ABRIL DE 2018



# Agradecimientos

## Gracias a:

**Dios**, por su infinito amor, por guiar mi vida, por bendecirme en todo momento y darme la fuerza e inteligencia para realizar este proyecto.

**Mi esposa**, Daniela Cervantes Pérez, por su apoyo incondicional, por todo el amor tan maravilloso, gracias por toda la felicidad y el cariño que me brinda y que me impulsa día con día para seguir adelante.

**Mis padres**, Carlota González Arizmendi y Rosalino Cortés Romero, los mejores padres y mi ejemplo a seguir, gracias por su amor, sus consejos, gracias por todo su apoyo que me han brindado a lo largo de toda mi vida, gracias por que lo que hoy soy es gracias a ustedes.

**Mis hermanos**, Rosalinda Cortés González y Julio Cesar Cortés González, por todo su cariño y apoyo, por todos los momentos de felicidad y su compañía.

**Mis amigos**, Isaac Aguilar, Jaziel Rojas, Erick Loreto, Leslie Loreto, Paola Olgún y a todos mis amigos en general, gracias por su apoyo leal y sincero y por compartir su valioso tiempo durante esta etapa de mi vida haciéndola en verdad muy divertida.

**Mi tutora de tesis**, Doctora Masuma Atakishiyeva, por todo su esfuerzo y dedicación, ya que gracias a todo su conocimiento, sus orientaciones, su persistencia y su motivación han sido fundamentales para mi formación y para la culminación de esta tesis.

**Mis Sinodales**, Dr. Jorge Rivera Noriega, Dr. José Fermín Díaz Escudero y Dr. Markus Muller Bender por todas sus observaciones y conocimientos que me fueron de suma importancia durante la elaboración de esta tesis.

**Mis profesores**, por sus sabios consejos y por todos sus conocimientos compartidos.

Mi familia en general...

# Resumen

En este trabajo se presenta un sistema de ecuaciones diferenciales el cual modela la producción de glóbulos rojos (eritrocitos) en la sangre, ya que es uno de los procesos complejos importantes involucrados en la vida. Entre las hormonas que actúan sobre la producción de sangre, algunas son de importancia principal, este es el caso de la eritropoyetina, conocida como Epo, una hormona producida principalmente en el riñón. La producción de células sanguíneas (especialmente glóbulos rojos) bajo la acción de la hormona Epo es lo que llamamos eritropoyesis y está regulada por controles de retroalimentación negativos mediados por hormonas.

Estamos particularmente interesados en los efectos que la regulación negativa del receptor Epo y el factor de transcripción STAT5 tienen sobre la dinámica de los glóbulos rojos. Por lo que en el presente trabajo se escribe un modelo matemático de la producción de glóbulos rojos en la sangre. Para el estudio de este modelo se desarrolla una estrategia de investigación. Esta estrategia nos permite integrar, de manera secuencial, un análisis de sensibilidad con el objetivo de evaluar la importancia relativa que los parámetros del modelo tienen sobre la evolución en el tiempo de las variables de estado. Después se integra un análisis de bifurcación que nos permite mostrar como para algunos parámetros críticos

en los modelos matemáticos, cambios significativos en las propiedades de las soluciones ocurren cuando se modifican estos parámetros alrededor de los valores críticos (puntos de bifurcación). La estrategia permite reducir los tiempos experimentales ya que nos brinda bastante información sobre cuáles parámetros trabajar y un comportamiento del sistema en variedad de condiciones. Se muestra esta metodología con un modelo multinivel de seis ecuaciones diferenciales y tres retardos de tiempo, el cual explica el efecto de la eritropoyetina (Epo) mediada por la vía de señalización JAK2-STAT5 en la eritropoyesis.

El sistema resulto extremadamente sensible a la variación de dos parámetros en comparación con los otros parámetros. El análisis reveló que los retrasos temporales asociados con el proceso de proliferación-diferenciación son críticos para inducir oscilaciones patológicas sostenidas, el cual se investigó mediante el uso de análisis de bifurcación. Se estudio la estabilidad asintótica local de los puntos de equilibrio utilizando la ecuación característica del modelo y se muestra la existencia de una bifurcación de Hopf local. Los otros parámetros fueron investigados mediante el uso de simulaciones predictivas sistemáticas. Como resultado se obtiene que la modulación de los tiempos de retardo relacionados con la señalización intracelular y la dinámica fisiológica controlada por hipoxia no es suficiente para inducir auto-oscilaciones en el sistema.

# Índice general

<b>Agradecimientos</b>	<b>III</b>
<b>Resumen</b>	<b>v</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>3</b>
<b>2. Modelo.</b>	<b>11</b>
2.1. Esquema del modelo matemático . . . . .	11
2.2. Construcción del modelo matemático . . . . .	14
2.2.1. Construcción del sistema de ecuaciones diferenciales . . . . .	14
2.2.2. Parámetros utilizados en el análisis del modelo. . . . .	17
<b>3. Análisis de sensibilidad.</b>	<b>19</b>
3.1. Objetivo del análisis de sensibilidad . . . . .	20
3.2. Parámetros críticos del modelo . . . . .	25
3.3. Simulaciones predictivas sistemáticas . . . . .	26
<b>4. Análisis de bifurcación.</b>	<b>31</b>
4.1. Análisis de estabilidad. . . . .	32

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	1
4.1.1. Linealización del sistema de ecuaciones diferenciales . . . . .	34
4.1.2. Matriz de estabilidad . . . . .	37
4.1.3. Ecuación característica . . . . .	37
4.2. Criterio de Routh-Hurwitz . . . . .	40
4.3. Análisis de bifurcación . . . . .	42
<b>5. Resultados.</b>	<b>49</b>
<b>6. Conclusiones.</b>	<b>51</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>53</b>
<b>Apéndice</b>	<b>61</b>



# Capítulo 1

## Introducción

La transducción de señales celulares se logra mediante redes de proteínas interactivas que detectan, modulan y transfieren señales celulares que controlan la expresión génica. Hasta ahora, el uso de modelos matemáticos en la señalización celular ha sido limitado por la disponibilidad de datos experimentales adecuados. Sin embargo, el desarrollo sistemático de técnicas experimentales que permiten la generación de datos cuantitativos resueltos en el tiempo [10 - 12] facilita la identificación de los modelos de la vía dinámica y sus valores de parámetros, ajustándolos a los datos del curso experimental.

La amplificación de señales, definida como un aumento en la intensidad de una señal a través de redes de reacciones intracelulares, se considera una de las propiedades esenciales en muchas vías de señalización celular[13]. El Janus quinasa, transductor de señal y activador de la transcripción de la vía (JAK-STAT) son una de las vías de señalización celular más estudiadas [14, 15]. La vía JAK2-STAT5 se activa a través de diversos receptores, incluyendo el receptor de eritropoyetina (EpoR). La fosforilación activada por

citoquina de EpoR está mediada por la quinasa citosólica JAK2 que está asociada con el dominio citoplasmático de EpoR. Tras la unión de la hormona eritropoyetina (Epo), JAK2 se activa y fosforila varios residuos de tirosina dentro del dominio citoplásmico de EpoR [16]. Posteriormente, el factor de transcripción STAT5 se recluta al receptor activado, se fosforila y se activa. Tras la activación STAT5 homodimeriza y migra al núcleo, donde inicia la transcripción de los genes diana. De esta manera, un enfoque de biología de sistemas podría contribuir a detectar puntos clave que regulan las principales propiedades de las vías de señalización y otros sistemas bioquímicos relacionados con las fragilidades en las vías de señalización relacionadas con el cáncer o la progresión de enfermedades metabólicas y degenerativas [26]. En este trabajo, nos dedicamos a esta última idea.

## **Hematopoyesis**

A lo largo de su vida, los seres humanos requieren una renovación constante de los tipos celulares que conforman al organismo, el proceso de la formación de las células de la sangre se llama hematopoyesis. El conjunto de células y estructuras implicadas en la fabricación de las células sanguíneas se llama tejido hematopoyético de tal forma, las células encargadas de esta renovación son denominadas “células madre” y son caracterizadas por su alta capacidad de autorenovación [40] , además, tienen la característica de responder a señales y/o estímulos generados en el ambiente donde se encuentren, de esta forma, dichas señales comprometen o guían a la célula a su diferenciación hacia diferentes tipos celulares con características y funciones especializadas de cada órgano [41] . Las células madre pueden ser clasificadas de la siguiente forma:

I) De acuerdo al tejido de origen: Células madres embrionarias o adultas.

II) Según su potencial de diferenciación: Células totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales o unipotenciales.

De acuerdo a esta clasificación, las células totipotenciales son capaces de dar origen desde un tejido extraembrionario hasta un organismo completo; las células madre pluripotentes originan células que se derivan de cualquier capa embrionaria: ectodermo, endodermo o mesodermo; estas mismas células son capaces de generar todos los tipos celulares que deriven de una sola capa embrionaria [42] . Así, en este tipo celular podemos identificar a las células madre neuronales, mesenquimales y hematopoyéticas.

El sistema hematopoyético tiene como función eliminar de la circulación las células defectuosas o aquellas que han cumplido con su ciclo de vida y reemplazarlas por células nuevas del mismo tipo. Este sistema está integrado por células de diferentes regiones en el organismo como son: la médula ósea, la sangre y el sistema linfóide, de tal forma, a partir de una célula madre hematopoyética se pueden originar todos los linajes sanguíneos. Las células madre hematopoyéticas presentan funciones determinadas que las hacen diferentes a cualquier otra célula como son:

i) son multipotentes, es decir, poseen la capacidad de generar a los linajes sanguíneos divididos en tres grandes grupos: La línea blanca que produce células linfoides: linfocitos B y T, y células mieloides: basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, monocitos y macrófagos, la línea roja que produce a los eritrocitos y finalmente, la línea trombocítica que da origen a megacariocitos y plaquetas.

ii) Poseen un potencial proliferativo elevado, debido a que son capaces de dividirse y dar origen a un gran número de células maduras a lo largo de la vida.

iii) Presenta la capacidad de generar células madre nuevas idénticas a sus predecesoras, manteniendo así simetría en sus procesos de división, es precisamente por esta última capacidad que se dice que la célula madre hematopoyética es auto-renovable.

En conjunto, estas cualidades hacen que las células madre hematopoyéticas sean muy importantes en el adecuado funcionamiento del sistema hematopoyético.[43,44]

El sistema de producción de la sangre toma lugar en la médula ósea donde las células madre pluripotenciales que pueden multiplicarse y convertirse en células madre hematopoyéticas, las células más inmaduras, dan a luz, a lo largo de una serie de división a las células madre comprometidas (glóbulos blancos o rojos, plaquetas). El tejido hematopoyético proviene del mesodermo y está conformado por células que se encargan del buen funcionamiento del organismo a través de la oxigenación, eliminación de desechos biológicos, transporte de células y componentes del sistema inmunológico. La sobrevivencia en este tejido depende de cada población y varía desde 100-120 días en el eritrocito. Ante la muerte celular, se requiere una producción periódica de células de los diversos linajes hematopoyéticos, tal pérdida es compensada por células inmaduras conocidas como células madre hematopoyéticas encargadas del proceso de hematopoyesis. Esta población se activa en el inicio de la vida fetal y genera cerca de  $2 \times 10^{11}$  eritrocitos y  $10^{10}$  células blancas cada día. Poseen capacidades de auto-renovación y diferenciación a múltiples linajes, aunque esta capacidad disminuye hacia las etapas maduras del organismo.[45]

### **Eritropoyesis**

La producción de células sanguíneas (especialmente glóbulos rojos) bajo la acción de la hormona Epo es lo que llamamos eritropoyesis. La eritropoyetina actúa como un factor

de crecimiento en las células sanguíneas. De hecho, la concentración de Epo reacciona a los cambios en la concentración de oxígeno en el torrente sanguíneo. Por ejemplo, una disminución en la concentración de oxígeno (que puede ser debido a sangrado o moverse a altas altitudes) conduce a una liberación de eritropoyetina. El control de la Epo sobre el sistema de producción de sangre desencadena la producción de células sanguíneas, actuando sobre las células madre pluripotenciales [9]. Estas células se dividen y aumentan la producción de células sanguíneas maduras. De la misma manera, cuando la concentración de células sanguíneas es demasiado alta (lo que significa que una gran cantidad de oxígeno es llevado por células sanguíneas maduras), entonces la retroalimentación negativa actúa sobre la concentración de eritropoyetina para disminuir la producción de la hormona.

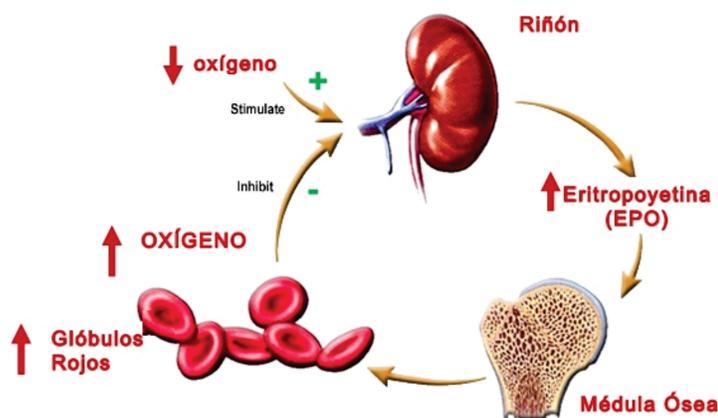


Figura 1.1: Regulación de la eritropoyesis. [47]

Para el modelado, se utiliza el marco bien establecido basado en ecuaciones diferenciales ordinarias [27], que describe los cambios espacio-temporales de las concentraciones de proteínas y otras proteínas biológicas pequeñas (productos génicos, ARN, metabolitos,

etc.) con ecuaciones cinéticas:

$$\frac{d}{dt}X_i = \sum_j c_{ij} \cdot \gamma_j \cdot \prod_{k=1}^p X_k^{g_{kj}} \quad i = 1, \dots, n_d$$

Donde  $X_i$  representa cualquiera de las  $n_d$  variables dependientes del modelo (por ejemplo, concentraciones de proteínas o fosfoproteínas, ARN, nivel de expresión génica). Aquí, la tasa bioquímica  $j$  se expande como producto de una constante de velocidad ( $\gamma_j$ ) y las  $p$  variables del sistema a órdenes cinéticos característicos ( $g_{kj}$ ), mientras que  $c_{ij}$  son los coeficientes estequiométricos del sistema que describe la conservación de masa. La principal diferencia entre los modelos de ley de potencia y los modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias convencionales utilizados en biología de sistemas es que los órdenes cinéticos pueden tener valores no enteros. Hay dos razones principales para permitir órdenes cinéticos no enteros: en primer lugar, las reacciones en ambientes no homogéneos conducen a órdenes cinéticos no enteros [18 - 20] y en segundo lugar en ausencia de datos sobre los mecanismos de reacción detallados se obliga a menudo a condensar varios pasos en representaciones simplificadas. En los modelos de ley de potencia, los órdenes cinéticos son parámetros del modelo y deben estimarse a partir de datos experimentales. Los valores negativos para el orden cinético representan la inhibición, mientras que un cero indica que la variable no afecta al proceso descrito. Cuando se consideran los valores positivos para un orden cinético, son posibles varias alternativas: los valores entre cero y uno representan un comportamiento similar a la saturación para la tasa modelada y con valores superiores a uno los modelos de la ecuación de velocidad de los procesos cooperativos. Un orden cinético igual a uno significa que el sistema se comporta como el modelo cinético convencional de acción de masas. Al permitir órdenes cinéticos no enteros, positivos o

negativos, consideramos para la misma estructura de modelo una clase más grande de modelos cinéticos a partir de la cual podemos seleccionar un candidato adecuado.



# Capítulo 2

## Modelo.

Estudiaremos el siguiente modelo matemático el cual describe el proceso de diferenciación y proliferación de eritrocitos en la eritropoyesis. Basandonos en el artículo (Integration of sensitivity and bifurcation analysis to detect critical processes in a model combining signalling and cell population dynamics, S. Nikolov , X. Lai , U.W. Liebal , O. Wolkenhauer & J. Vera, 2010).

### 2.1. Esquema del modelo matemático

La Figura (2.1) ilustra el esquema del modelo propuesto.

En el modelo de producción de células rojas que describe la diferenciación y proliferación celular en la eritropoyesis, se supone que EpoR y JAK2 forman un complejo estable EpoR / JAK2, para todos los procesos bioquímicos incluidos. Todas las variables del modelo que describe los estados considerados de EpoR se refieren a poblaciones del receptor en la membrana plasmática. Basándonos en datos experimentales [28], asumimos en el mo-

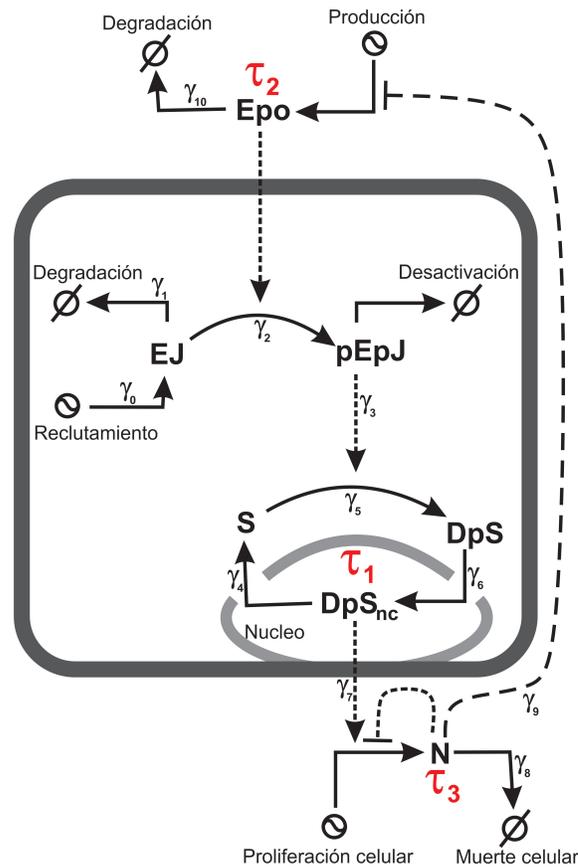


Figura 2.1: Estructura del modelo matemático propuesto que describe la diferenciación y proliferación celular en la eritropoyesis. Donde: complejo receptor no activado ( $EJ$ ); complejo receptor activado ( $pEpJ$ ); STAT5 citosólico activado ( $DpS$ ); STAT5 nuclear activado ( $DpS_{nc}$ ); cantidad total de STAT5 ( $S_{TOT}$ ); población de células rojas en la sangre ( $N$ ); niveles sanguíneos de eritropoyetina ( $Epo$ ).

delo que la dinámica del estado intermedio del receptor en el que sólo JAK2 está activado es despreciable en la descripción del sistema. Por lo tanto, se consideraron dos estados posibles para el complejo EpoR / JAK2: i) EpoR / JAK2 no unido a Epo, EJ; y ii) complejo EpoR / JAK2 ligado a Epo activado, pEpJ. La activación del receptor está modelado con un término que dependía de la concentración de Epo y de la cantidad de complejo de receptor no activado en la membrana plasmática ( $\gamma_2 \cdot EJ \cdot Epo$ ) También se incluye una ecuación de velocidad para la degradación del receptor Epo activado . La estructura del modelo se completó mediante la inclusión de términos que describen el reclutamiento de nuevos complejos EpoR / JAK2 a la membrana plasmática y la degradación de los complejos EpoR / JAK2 no activados [28].

Se han considerado tres estados posibles para STAT5 en el modelo: i) STAT5 no activado y monómero en el citosol, S; ii) STAT5 activado en el citosol, DpS; y iii) STAT5 activado en el núcleo, DpSnc. Los procesos considerados en el modelo son la activación de STAT5 por el complejo de receptor activado EpoR / JAK2, la translocación al núcleo de STAT5 citosólico activado y la desactivación y traslocación posterior de STAT5 nuclear al citoplasma. Se supone que la cantidad total de STAT5 es constante. Finalmente, la concentración de Epo en el medio extracelular, Epo, se considera la señal de entrada del sistema.

## 2.2. Construcción del modelo matemático

Se derivó el siguiente modelo matemático de varios niveles en ecuaciones diferenciales ordinarias que describen el proceso de eritropoyesis.

### 2.2.1. Construcción del sistema de ecuaciones diferenciales

Para el complejo receptor no activado ( $EJ$ ) podemos ver en el esquema del modelo matemático que está conformado por una velocidad de formación, la cuál es el reclutamiento del mismo con una constante de velocidad  $\gamma_0$ , el cuál debe ser positivo. Así mismo, tiene dos velocidades de pérdida, que deben ser negativas, la primera es la parte del complejo receptor no activado que se degrada con una constante de velocidad  $\gamma_1$  y la segunda, la parte de ( $EJ$ ) que se activa con ( $Epo$ ) por una constante de velocidad  $\gamma_2$ . Por lo tanto, tenemos la siguiente ecuación diferencial para ( $EJ$ ):

$$\frac{d}{dt}EJ = \gamma_0 - \gamma_2 \cdot EJ \cdot Epo - \gamma_1 \cdot EJ$$

Para el complejo receptor activado ( $pEpJ$ ) podemos ver que está conformado por una velocidad de formación, la cuál es la activación de ( $EJ$ ) con ( $Epo$ ) con una constante de velocidad  $\gamma_2$ , también tiene una velocidad de pérdida, que es el mismo complejo receptor activado con una constante de velocidad  $\gamma_3$ , que posteriormente activará a ( $S$ ). Por lo tanto, tenemos la siguiente ecuación diferencial para ( $pEpJ$ ):

$$\frac{d}{dt}pEpJ = \gamma_2 \cdot EJ \cdot Epo - \gamma_3 \cdot pEpJ$$

Del mismo modo para el STAT5 citosólico activado ( $Dps$ ) podemos ver que está conformado por una velocidad de formación, la cuál es la activación de ( $S$ ) con ( $pEpJ$ ) con

una constante de velocidad  $\gamma_5$ , también tiene una velocidad de pérdida, que es el mismo STAT5 citosólico activado con una constante de velocidad  $\gamma_6$ , que posteriormente entrará al núcleo y llamaremos  $(DpS_{nc})$ . Entonces, tenemos la siguiente ecuación diferencial para  $(DpS)$ :

$$\frac{d}{dt}DpS = \gamma_5 \cdot S \cdot pEpJ - \gamma_6 \cdot DpS$$

Para el STAT5 nuclear activado  $(DpS_{nc})$  podemos ver que está conformado por una velocidad de formación, la cuál es la cantidad de STAT5 citosólico activado con una constante de velocidad  $\gamma_6$ . También tiene una velocidad de pérdida, que es el mismo STAT5 nuclear activado por una constante de velocidad  $\gamma_4$  que es lo que posteriormente sale del núcleo, pero a diferencia de lo anterior,  $(DpS_{nc})$  sale del núcleo con un tiempo de retardo  $\tau_1$  que es el tiempo transcurrido de activado STAT5 en el núcleo. Por lo tanto, tenemos la siguiente ecuación diferencial para  $(DpS_{nc})$ :

$$\frac{d}{dt}DpS_{nc} = \gamma_6 \cdot DpS - \gamma_4 \cdot (DpS_{nc}(t - \tau_1))$$

Siguiendo de manera similar, vemos que la población de células rojas en la sangre ( $N$ ) está conformado por una velocidad de formación, que es la activación de la proliferación celular y  $DpS_{nc}$  con una constante de velocidad  $\gamma_7$ , controlada por una función  $F_1$  que depende de la población de células rojas en la sangre, al igual que en la ecuación anterior, tenemos un tiempo de retardo  $\tau_3$  asociado con el conjunto de procesos que explican la diferenciación-proliferación de los glóbulos rojos de progenitores. También tiene una velocidad de pérdida, que es la muerte celular, la cual la escribimos como  $(N)$  por una

constante de velocidad  $\gamma_8$ , entonces, tenemos la siguiente ecuación diferencial para ( $N$ ):

$$\frac{d}{dt}N = N(t - \tau_3) \cdot [\gamma_7 \cdot DpS_{nc}(t - \tau_3)] \cdot F_1(N) - \gamma_8 \cdot N$$

Para los niveles sanguíneos de eritropoyetina  $Epo$ , podemos ver que está conformado por una velocidad de formación, que es la población de células rojas en la sangre con una constante de velocidad  $\gamma_9$ , controlada por una función  $F_2$  en función de  $N$ , tenemos también un tiempo de retardo  $\tau_2$  tiempo asociado con el proceso controlado por hipoxia de la síntesis, liberación y transporte de  $Epo$ . También tiene una velocidad de pérdida, que es la degradación de  $Epo$ , la cual se puede escribir como ( $Epo$ ) por una constante de velocidad  $\gamma_{10}$ . La ecuación diferencial para ( $Epo$ ) está dada de la siguiente manera:

$$\frac{d}{dt}Epo = \gamma_9 \cdot F_2(N) - \gamma_{10} \cdot Epo$$

Como resultado se tiene el siguiente modelo matemático:

$$\frac{d}{dt}EJ = \gamma_0 - \gamma_2 \cdot EJ \cdot Epo - \gamma_1 \cdot EJ \quad (2.1)$$

$$\frac{d}{dt}pEpJ = \gamma_2 \cdot EJ \cdot Epo - \gamma_3 \cdot pEpJ \quad (2.2)$$

$$\frac{d}{dt}DpS = \gamma_5 \cdot (S_{TOT} - 2 \cdot DpS - 2 \cdot DpS_{nc}) \cdot pEpJ - \gamma_6 \cdot DpS \quad (2.3)$$

$$\frac{d}{dt}DpS_{nc} = \gamma_6 \cdot DpS - \gamma_4 \cdot (DpS_{nc}(t - \tau_1)) \quad (2.4)$$

$$\frac{d}{dt}N = N(t - \tau_3) \cdot [\gamma_7 \cdot DpS_{nc}(t - \tau_3)] \cdot F_1(N) - \gamma_8 \cdot N \quad (2.5)$$

$$\frac{d}{dt}Epo = \gamma_9 \cdot F_2(N) - \gamma_{10} \cdot Epo \quad (2.6)$$

donde

$$F_1(N) = \frac{\beta k_1^3}{k_1^3 + N^3(t - \tau_3)}, \quad F_2(N) = \frac{1}{1 + k_2 N^7(t - \tau_2)}, \quad S_{TOT} - S = 2DpS + 2DpS_{nc}.$$

El modelo incluye seis ecuaciones diferenciales que representan: la dinámica del complejo receptor Epo (ecuaciones (2.1) y (2.2)), el factor de transcripción STAT5 (ecuaciones (2.3) y (2.4)), la población de glóbulos rojos (ecuación (2.5)) y la concentración extracelular de Epo (ecuación (2.6)), que es un circuito de retroalimentación regulado por la población de células disponible mediante el control fisiológico del nivel de hipoxia. En el caso de los órdenes cinéticos, los valores pueden ser números positivos o negativos no enteros, justificados a través de razones biofísicas [28]. La agregación adicional en las ecuaciones conduce a ecuaciones altamente no lineales tales como las ecuaciones de Michaelis-Menten y Hill [29].

### 2.2.2. Parámetros utilizados en el análisis del modelo.

Los valores de los parámetros utilizados en el modelo están incluidos en el Cuadro 2.1.

Inicialmente se detectaron tres posibles fuentes de retardos en el tiempo del modelo: el tiempo transcurrido de activado STAT5 en el núcleo ( $\tau_1$ ); tiempo asociado con el proceso controlado por hipoxia de la síntesis, liberación y transporte de Epo ( $\tau_2$ ); y el retardo asociado con el conjunto de procesos que explican la diferenciación-proliferación de los glóbulos rojos de progenitores ( $\tau_3$ ).  $\tau_1$  y  $\tau_2$  están en el intervalo de minutos, mientras que  $\tau_3$  dura varios días.

Estamos particularmente interesados en los efectos que la regulación negativa del receptor Epo y el factor de transcripción STAT5 tienen sobre la dinámica de los glóbulos rojos.

Parámetro	Valor	Proceso
$\gamma_0$	3.6	Reclutamiento de EpoR
$\gamma_1$	3.6	Degradación de EpoR
$\gamma_2$	0.07045	Activación de EpoR
$\gamma_3$	25.2	Desactivación de EpoR
$\gamma_4$	672.48	Translocación de STAT5 citosólico
$\gamma_5$	522.72	Activación de STAT5
$\gamma_6$	653.76	Translocación de STAT5 nuclear
$\gamma_7$	803	Diferenciación-proliferación de eritrocitos
$\gamma_8$	0.05	Degradación de eritrocitos
$\gamma_9$	6570	Síntesis de Epo
$\gamma_{10}$	0.28	Degradación de Epo
$k_1$	1.62	Diferenciación-proliferación de eritrocitos
$k_2$	0.0382	Síntesis de Epo
$\beta$	6.5	Diferenciación-proliferación de eritrocitos
$S_{TOT}$	1	Cantidad total de STAT5 (constante)
$\tau_1$	0(<10 min)	Tiempo transcurrido de activado STAT5 en el núcleo
$\tau_2$	0(30-60 min)	Tiempo asociado con el proceso controlado por hipoxia de la síntesis, liberación y transporte de Epo
$\tau_3$	3-10 días	Retardo asociado con el conjunto de procesos que explican la diferenciación-proliferación de los glóbulos rojos de progenitores.

Cuadro 2.1: Parámetros utilizados en el análisis del modelo.

# Capítulo 3

## Análisis de sensibilidad.

Actualmente los modelos matemáticos que se están utilizando para investigar fenómenos biológicos son cada vez más realistas. Las nuevas características de los modelos utilizan a menudo parámetros cuyos valores no pueden ser conocidos exactamente. A raíz de esto hay una necesidad de realizar análisis de sensibilidad paramétrica de los modelos representados por sistemas algebraicos diferenciales.

Surgen diversos inconvenientes cuando se pretende realizar un análisis de sensibilidad para sistemas de ecuaciones diferenciales que tienen una gran cantidad de parámetros comparada con la cantidad de variables.

### 3.1. Objetivo del análisis de sensibilidad

El objetivo de un análisis de sensibilidad es evaluar la importancia relativa que las variables de entrada, las condiciones iniciales de las variables de estado y los parámetros del modelo tienen sobre la evolución en el tiempo de las variables de estado y las salidas. El análisis de sensibilidad se define como el estudio de cómo la variación en los resultados críticos de un modelo dado (señales de salida, flujos metabólicos, concentraciones de metabolitos) puede ser repartida, cualitativa o cuantitativamente, a diferentes fuentes de variación en el modelo, especialmente cambios en los valores de los parámetros del modelo.

La sensibilidad del estado  $x_i$  con respecto al parámetro  $P_j$  se define como

$$S_{ij} = \frac{P_j}{x_i(P_j)} \left[ \frac{x_i(P_j + \Delta P_j) - x_i(P_j)}{\Delta P_j} \right]$$

Donde  $x_i$  es la función que devuelve el estado estacionario para este elemento (estado o velocidad de reacción) para los parámetros dados.

Se estudió la sensibilidad a la variación en los parámetros del modelo para dos resultados del sistema: la fracción de STAT5 activado en el núcleo (DpSnc) y la población de proliferación de células eritropoyéticas (N). Además, estamos especialmente interesados en la variación de las sensibilidades con respecto a tres propiedades del sistema. En primer lugar, el retraso asociado con el tiempo transcurrido para el proceso de proliferación-diferenciación de los glóbulos rojos ( $\tau_3$ ), que ya fue investigado como un parámetro crítico de bifurcación en trabajos anteriores [5]. Con este fin, se mantuvieron los valores de todos los demás parámetros a sus valores nominales y se modificó el retardo  $\tau_3$  desde tiempo muy pequeño (poco realista) hasta valores patológicos muy largos. El intervalo de

los valores fisiológicos factibles es de 3-8 días. Las sensibilidades de DpSnc se calcularon para varios valores relevantes y se muestran en la Figura 3.1. [46]

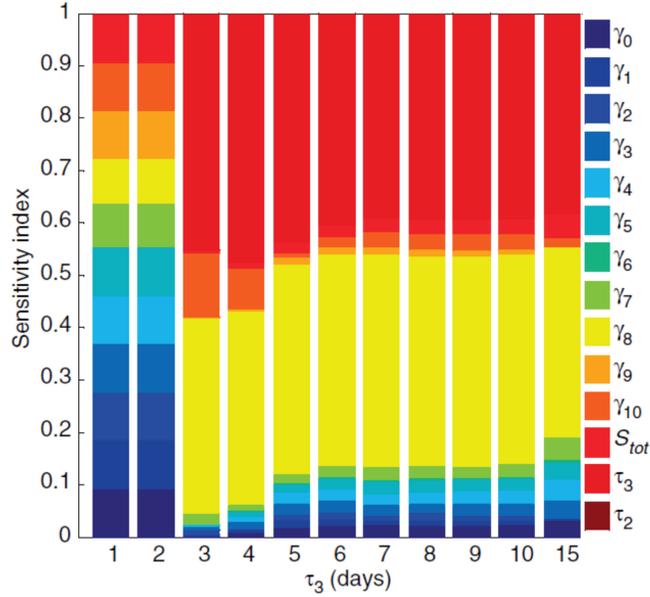


Figura 3.1: Sensibilidades de la variable DpSnc con respecto a los cambios en la contabilización del tiempo de retardo para el proceso de diferenciación-proliferación celular ( $\tau_3$ ).[46]

Cada columna representa el conjunto de sensibilidades calculadas para un valor dado de retardo de tiempo  $\tau_3$ , cuya suma era igual a uno para permitir una comparación de las sensibilidades con diferentes valores del parámetro investigado.

Cuando se consideran tiempos muy cortos, los índices de sensibilidad permanecen constantes y están distribuidos casi equitativamente para los diferentes parámetros. La excepción son las variables que tienen una sensibilidad cercana a cero. Cuando se consideran valores fisiológicos más factibles para el  $\tau_3$ , este parámetro se convierte en el más sensible, junto con el parámetro que explica el agotamiento de la población de glóbulos

rojos ( $\gamma_8$ ), mientras que la sensibilidad para la mayoría de los otros parámetros se hace insignificante. Los resultados para las sensibilidades de N fueron muy similares a los de DpSnc. En segundo lugar, se consideró la influencia de sobreexpresión de Epo receptor (EpoR) y STAT5 en el DpSnc y N sensibilidades. Para ello, se calcularon las sensibilidades del sistema para diferentes valores de reclutamiento de Epo en la membrana plasmática ( $\gamma_0$ ) y nivel de expresión STAT5 ( $S_{TOT}$ ) que oscilaban entre la regulación negativa extrema (0.1 el valor nominal de los parámetros) y la sobreexpresión extrema (diez veces el valor nominal).[46]

Los resultados del análisis se muestran en la Figura 3.2. Allí, cada caja pequeña representa los valores de sensibilidades normalizadas para un nivel dado de expresión para EpoR y STAT5.

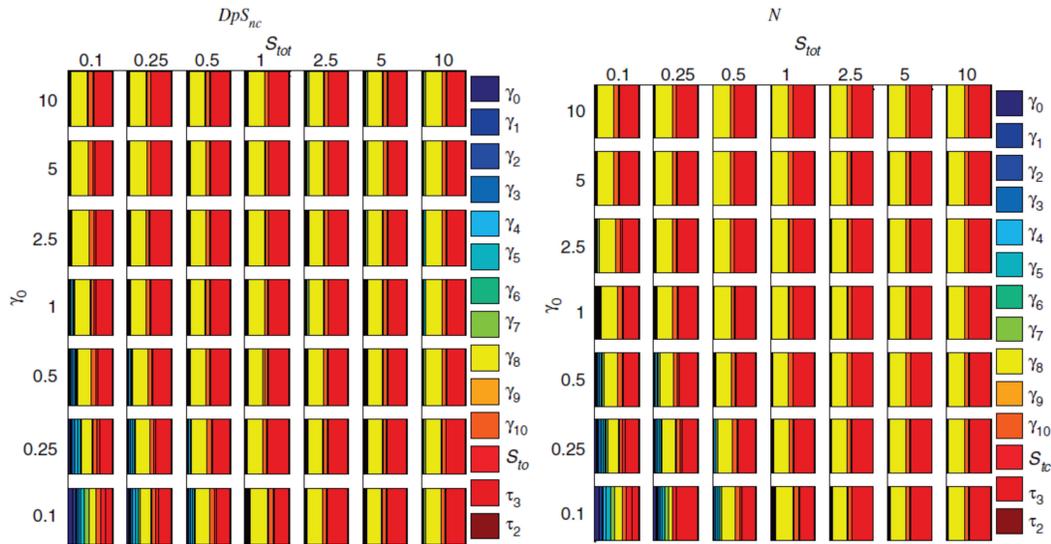


Figura 3.2: Sensibilidades de la variable DpSnc y N con respecto a los cambios en los niveles de expresión para EpoR ( $\gamma_0$ ) y  $S_{TOT}$ . [46]

Se asume que  $\tau_3 = 3,9$  días como valor fisiológico para la contabilización del tiempo

de retardo para la diferenciación de los glóbulos rojos y  $\tau_2 = 60$  min. Aunque los rangos de ambos parámetros son amplios, las sensibilidades de ambos estados muestran poca variación con respecto a diferentes niveles de  $\gamma_0$  y  $S_{TOT}$ . La única diferencia notable en el patrón de sensibilidad se produce para los bajos niveles de expresión de ambos EpoR y STAT5 ( $\gamma_0$  y  $S_{TOT}$  mas pequeños que 0.5), donde los índices de sensibilidad se mantienen constantes y casi distribuidos por igual para los diferentes parámetros, pero casi cero para los parámetros de contabilidad para el retardo. Para las condiciones de sobreexpresión de ambas proteínas, el análisis reveló que los dos parámetros que contribuyen a la mayoría de la sensibilidad DpSnc y N son la tasa de degradación de eritrocitos ( $\gamma_8$ ) y tiempo de proliferación de eritrocitos  $\tau_3$ . Además, la influencia de  $\tau_2$  en las características del sistema es insignificante sin importar el valor de  $\gamma_0$  y  $S_{TOT}$  (que era la conjetura inicial) y sugiere que se puede dejar de lado ese parámetro en un análisis posterior. Para determinar los parámetros más interesantes a considerar para el análisis adicional, se calculó la media y la desviación estándar para las sensibilidades de cada parámetro [46]. Estos valores dan una idea de las consecuencias que las variaciones en cada parámetro tienen sobre el comportamiento del sistema. El uso de valores de sensibilidad para cada valor dado de  $\gamma_0$  y  $S_{TOT}$  permite el cálculo de este promedio, lo que realmente permite la implementación de la clasificación cualitativa de los parámetros basados en sus índices de sensibilidad. Los resultados de la clasificación de parámetros se muestran en la Figura 3.3.[46]

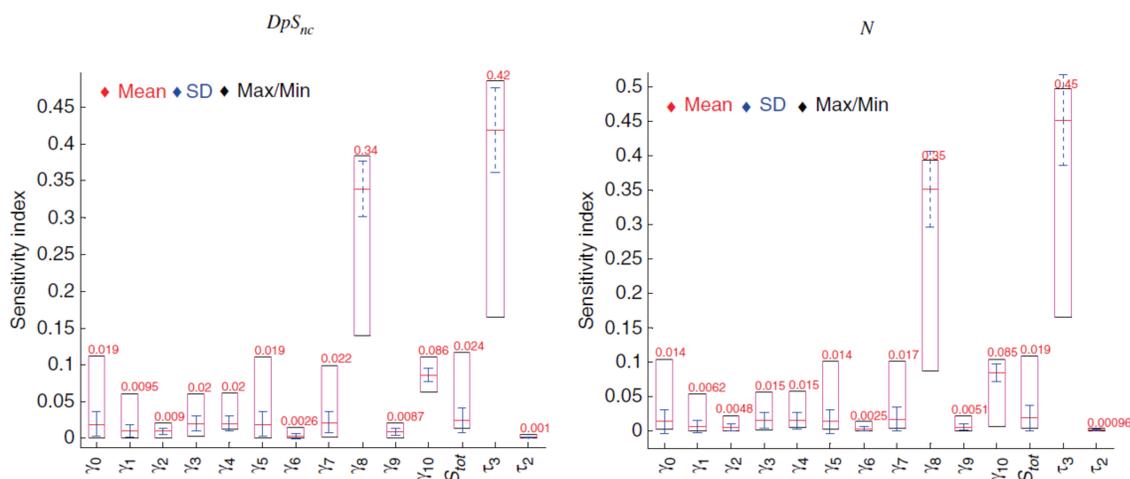


Figura 3.3: Índices de sensibilidades medias de la variable  $DpS_{nc}$  (izquierda) y  $N$  (derecha) con respecto a los cambios en los niveles de expresión para EpoR ( $\gamma_0$ ) y  $S_{TOT}$ . Los valores originales provienen del análisis en la Figura 3.2. Para el índice de sensibilidad normalizado (eje Y), se calcula la media de estos valores (línea roja en cada columna), la desviación estándar (línea discontinua azul) y el máximo y mínimo ( líneas continuas negras) para cada parámetro considerado (indicado en el eje X).[46]

## 3.2. Parámetros críticos del modelo

A través del análisis, la lista de parámetros críticos del modelo con respecto a la sensibilidad se enumeran a continuación, por orden de importancia:

$$\{\tau_3, \gamma_8, \gamma_{10}, S_{TOT}, \gamma_3, \gamma_4, \gamma_7, \gamma_5, \gamma_0\}$$

Se ha utilizado la sensibilidad media de 0.02 como umbral. Los índices de los otros parámetros por debajo del umbral son insignificantes. Curiosamente, el sistema parece extremadamente sensible a la variación de  $\gamma_8$  y  $\tau_3$  en comparación con los otros parámetros, pero para  $\tau_3$  sólo en la limitación de la variación discutida anteriormente. El parámetro secundario importante es  $\gamma_{10}$ , que explica la velocidad de degradación de Epo. Todos los demás parámetros enumerados anteriormente se encuentran en un estrecho intervalo de valores medios de sensibilidad muy similares. Sobre la base de la información biológica disponible [5], se creó una segunda lista de parámetros incluyendo aquellos parámetros cuya variación puede relacionarse potencialmente con condiciones patológicas en leucemia y otros tipos de enfermedades en la sangre:

$$\{\gamma_0, \gamma_2, S_{TOT}, \gamma_6, \tau_3, \gamma_{10}, \gamma_8\}$$

Los primeros cuatro parámetros de la lista se relacionan con el nivel de señalización del modelo estudiado y explican los procesos que podrían ser no regulados en condiciones patológicas. Los otros tres parámetros de la lista están relacionados con el nivel fisiológico / poblacional del modelo y su investigación podría ser relevante desde una perspectiva farmacológica y / o biomédica. Además, para un análisis posterior, se eligió los parámetros

de intersección entre ambas listas:

$$\{\gamma_0, S_{TOT}, \tau_3, \gamma_{10}, \gamma_8\}$$

Donde la modulación en  $\tau_3$  se investigó mediante el uso de análisis de bifurcación, mientras que los otros parámetros fueron investigados mediante el uso de simulaciones predictivas sistemáticas.

### 3.3. Simulaciones predictivas sistemáticas

Hay algunas simulaciones numéricas para confirmar los resultados del análisis sobre el papel de  $\tau_3$  y la capacidad potencial de los otros dos tiempos ( $\tau_1$  y  $\tau_2$ ) para alterar la dinámica determinada por  $\tau_3$ . En la Figura (3.4) se muestra los resultados de las simulaciones [46]. Se consideran dos escenarios:  $\tau_3$  menor (superior) y superior (inferior) que su punto de bifurcación ( $\tau_{bif} \approx$  días). Luego se compara el comportamiento del sistema con  $\tau_2 = 0$  (izquierda) y  $\tau_2 = 30$  min (derecha). Como podemos ver, la dinámica del sistema no se ve afectada modificando  $\tau_2$ , y mantiene su estado estacionario o estado oscilatorio de acuerdo con los valores asignados al retardo de tiempo predominante  $\tau_3$ . Otras simulaciones mostraron que tanto el menor retardo de tiempo  $\tau_1$  como la combinación de ambos  $\tau_1$  y  $\tau_2$  no pueden modificar la dinámica predefinida por el valor elegido para  $\tau_3$  (no mostrado). Por lo tanto, se asume  $\tau_1 = \tau_2 = 0$  en otras simulaciones.

La Figura 3.5 confirma los resultados del análisis de bifurcación cualitativa. Para los valores nominales en los parámetros del modelo, surgen oscilaciones para valores de  $\tau_3$  superiores a 3,9 días, con modulación en la amplitud de estas oscilaciones.

Los resultados de las simulaciones predictivas sistemáticas sugieren que la desregulación de algunas características intracelulares importantes en la vía JAK2-STAT5 (como el reclutamiento del complejo receptor en la membrana plasmática y la cantidad total de STAT5 en el modelo) puede inducir importantes cambios dinámicos en el sistema, incluyendo la regulación negativa del nivel de hematocrito (relacionado con la variable  $N$  en el modelo) cuando una o ambas proteínas son reprimidas. Además, el análisis indica que las condiciones patológicas con hormona *Epo* defectuosa (vida corta) (altos valores en  $\gamma_{10}$ ) inducen una reducción lenta en el nivel de hematocrito. Curiosamente, para las condiciones hipotéticas con vida corta para los eritrocitos (valores altos en  $\gamma_8$ ) combinado con la rotación rápida en la hormona *Epo* (altos valores en  $\gamma_{10}$ ) el modelo predice un aumento contraintuitivo en la población de glóbulos rojos, que se relaciona con el funcionamiento anormal (acelerado) del bucle de retroalimentación fisiológica en esas condiciones. Finalmente, un aumento del tiempo de proliferación de los eritrocitos (en el modelo  $\tau_3$ ) debido a la alteración de otras redes bioquímicas implicadas en el proceso de diferenciación puede provocar la aparición de oscilaciones patológicas cuya amplitud aumentará con el tiempo de diferenciación.[46]

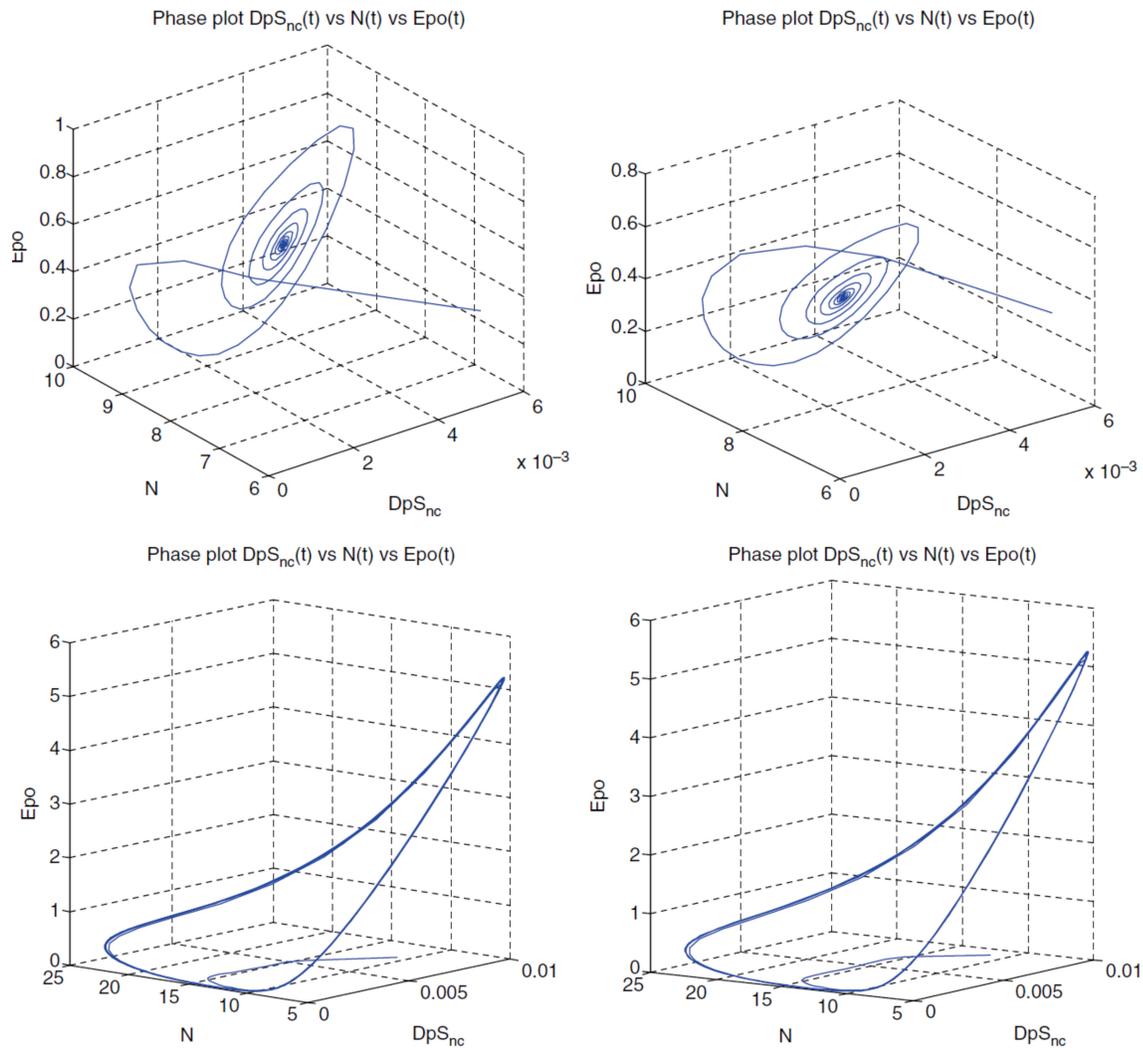


Figura 3.4: Dinámica del sistema para diferentes valores de los retardos de tiempo considerados. Arriba a la izquierda:  $\tau_3 = 3$  días,  $\tau_2 = 0$ ; Arriba a la derecha:  $\tau_3 = 3$  días,  $\tau_2 = 30$  min; Abajo a la izquierda:  $\tau_3 = 8$  días,  $\tau_2 = 0$ ; Abajo a la derecha:  $\tau_3 = 8$  días,  $\tau_2 = 30$  min. En todos los casos, las investigaciones numéricas determinaron que  $\tau_1 \in (0, 10)$  min no tiene influencia en la dinámica del sistema.[46]

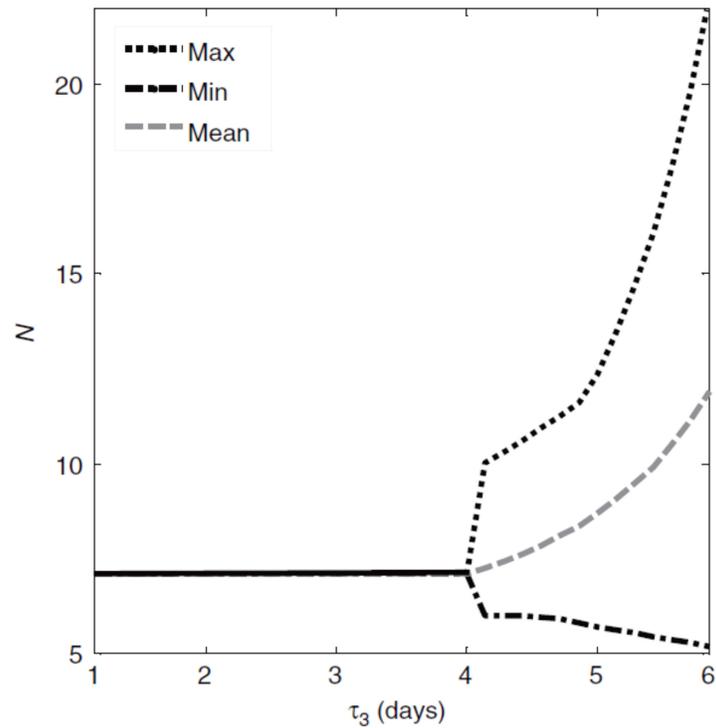


Figura 3.5: Análisis de bifurcación que representa la modulación de  $\tau_3$  cuando el resto de los parámetros del modelo están en sus valores nominales. El modelo predice oscilaciones sostenidas para  $\tau_3 = 3,9$  (aparece una línea gris discontinua, el punto negro y las líneas punteadas representan el valor máximo y mínimo del  $N$  oscilatorio, respectivamente). La línea continua negra representa las soluciones de estado estacionario de  $N$  en términos de  $\tau_3$ . [46]



# Capítulo 4

## Análisis de bifurcación.

Para algunos parámetros críticos en los modelos matemáticos, cambios significativos en las propiedades de las soluciones ocurren cuando se modifican (incluso ligeramente) alrededor de los valores críticos (puntos de bifurcación). Cuando los parámetros que dan cuenta de esas propiedades se modifican a través de estos valores críticos, la dinámica del sistema puede cambiar drásticamente: pueden surgir oscilaciones autógenas, endógenas o, inversamente, las oscilaciones pueden desaparecer como oscilaciones temporales amortiguadas que conducen a estados estables. Una clasificación aproximada de bifurcaciones distingue entre bifurcaciones locales y globales. Las bifurcaciones locales son aquellas que se producen cerca de estados de equilibrio críticos y cerca de puntos fijos. Desde un punto de vista analítico, la aparición de oscilaciones sostenidas generalmente se relaciona con una transición a través de un punto de bifurcación de Andronov-Hopf. Esta bifurcación local es el mecanismo más simple y más común en el que una solución estable surge más allá del punto de bifurcación, en forma de un ciclo límite de pequeña amplitud que rodea

al estado de equilibrio inestable.

## 4.1. Análisis de estabilidad.

Aquí, enfocamos nuestra atención solamente en bifurcaciones locales. Con el fin de investigar los parámetros cuya modulación potencialmente puede inducir la aparición de tales puntos de bifurcación, se ha calculado analíticamente las ecuaciones algebraicas que representan los puntos fijos del sistema. Por lo tanto, linealizamos el sistema alrededor de estos puntos fijos, expandiendo las funciones no lineales en las ecuaciones como una serie de Maclaurin cerca de los estados de equilibrio del sistema. Luego derivamos la matriz de estabilidad del sistema y calculamos su ecuación característica. El análisis de esta matriz en términos de las condiciones de Ruth-Hurwitz para la estabilidad de los estados estacionarios se utilizó para determinar la existencia y la naturaleza de los puntos de bifurcación del sistema.[46]

El objetivo de este paso en el análisis fue establecer el papel de los diferentes retardos existentes en el modelo en la aparición de los puntos de bifurcación.

Para comenzar con el análisis de estabilidad, primero haremos un renombramiento de variables para el modelo matemático original, lo que nos lleva a trabajar con la siguiente estructura:

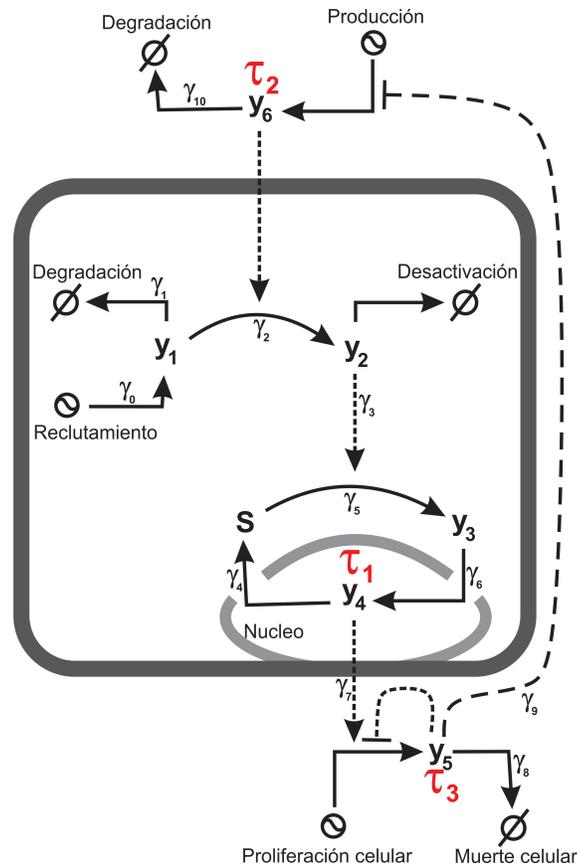


Figura 4.1: Estructura del modelo matemático propuesto que describe la diferenciación y proliferación celular en la eritropoyesis, donde: complejo receptor no activado ( $EJ$ ) =  $y_1$ ; complejo receptor activado ( $pEpJ$ ) =  $y_2$ ; STAT5 citosólico activado ( $DpS$ ) =  $y_3$ ; STAT5 nuclear activado ( $DpS_{nc}$ ) =  $y_4$ ; cantidad total de STAT5 ( $S_{TOT}$ ); población de células rojas en la sangre ( $N$ ) =  $y_5$ ; niveles sanguíneos de eritropoyetina ( $Epo$ ) =  $y_6$ .

### 4.1.1. Linealización del sistema de ecuaciones diferenciales

Nos enfocamos en bifurcaciones locales. Con el fin de investigar los parámetros cuya modulación potencialmente puede inducir la aparición de tales puntos de bifurcación.

Una vez realizado el renombramiento de variables, trabajaremos con el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales y calcularemos analíticamente las ecuaciones algebraicas que representan el punto fijo.

Sean  $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = 0$ , escribimos  $F_1$  y  $F_2$  en serie de MacLaurin, es decir,

$$F_1(y_5) = \frac{\beta k_1^3}{k_1^3 + y_5^3(t)} \approx \beta \left[ 1 - \frac{y_5^3}{k_1^3} + \left( \frac{y_5^3}{k_1^3} \right)^2 - \dots \right],$$

$$F_2(y_5) = \frac{1}{1 + k_2 y_5^7(t)} \approx 1 - k_2 y_5^7 + (k_2 y_5^7)^2 - \dots .$$

tomando sólo los términos lineales, obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\dot{y}_1 = \gamma_0 - \gamma_2 y_1 y_6 - \gamma_1 y_1 \quad (4.1)$$

$$\dot{y}_2 = \gamma_2 y_1 y_6 - \gamma_3 y_2 \quad (4.2)$$

$$\dot{y}_3 = \gamma_5 (S_{TOT} - 2y_3 - 2y_4) y_2 - \gamma_6 y_3 \quad (4.3)$$

$$\dot{y}_4 = \gamma_6 y_3 - \gamma_4 y_4 \quad (4.4)$$

$$\dot{y}_5 = y_5 [\gamma_7 y_4] F_1(y_5) - \gamma_8 y_5 \quad (4.5)$$

$$\dot{y}_6 = \gamma_9 F_2(y_5) - \gamma_{10} y_6 \quad (4.6)$$

donde

$$S_{TOT} - S = 2y_3 + 2y_4$$

El siguiente paso será resolver el siguiente sistema, esto nos permitirá encontrar los puntos fijos

$$\begin{aligned}
 \gamma_0 - \gamma_2 y_1 y_6 - \gamma_1 y_1 &= 0 \\
 \gamma_2 y_1 y_6 - \gamma_3 y_2 &= 0 \\
 \gamma_5 (S_{TOT} - 2y_3 - 2y_4) y_2 - \gamma_6 y_3 &= 0 \\
 \gamma_6 y_3 - \gamma_4 y_4 &= 0 \\
 \gamma_7 \beta y_4 y_5 - \gamma_8 y_5 &= 0 \\
 \gamma_9 - \gamma_{10} y_6 &= 0
 \end{aligned}$$

por lo que obtenemos los siguientes conjuntos de ecuaciones

**Solución 1:**

$$\begin{aligned}
 \bar{y}_1^{(1)} &= \frac{\gamma_0 \gamma_{10}}{\gamma_1 \gamma_{10} + \gamma_2 \gamma_9} \\
 \bar{y}_2^{(1)} &= \frac{\gamma_0 \gamma_2 \gamma_9}{\gamma_3 (\gamma_1 \gamma_{10} + \gamma_2 \gamma_9)}, \\
 \bar{y}_3^{(1)} &= \frac{\gamma_0 \gamma_2 \gamma_4 \gamma_5 \gamma_9 S_{TOT}}{2\gamma_0 \gamma_2 \gamma_9 (\gamma_4 + \gamma_6) + \gamma_3 \gamma_4 \gamma_6 (\gamma_1 \gamma_{10} + \gamma_2 \gamma_9)}, \\
 \bar{y}_4^{(1)} &= \frac{\gamma_0 \gamma_2 \gamma_5 \gamma_6 \gamma_9 S_{TOT}}{2\gamma_0 \gamma_2 \gamma_9 (\gamma_4 + \gamma_6) + \gamma_3 \gamma_4 \gamma_6 (\gamma_1 \gamma_{10} + \gamma_2 \gamma_9)}, \\
 \bar{y}_5^{(1)} &= 0 \\
 \bar{y}_6^{(1)} &= \frac{\gamma_9}{\gamma_{10}}.
 \end{aligned} \tag{4.7}$$

**Solución 2:**

$$\begin{aligned}
\bar{y}_1^{(2)} &= \frac{1}{\gamma_1}(\gamma_0 - \gamma_3\bar{y}_2^{(2)}), \\
\bar{y}_2^{(2)} &= \frac{\gamma_4\gamma_6\bar{y}_4^{(2)}}{\gamma_5\gamma_6 S_{TOT} - 2(\gamma_4 + \gamma_6)\bar{y}_4^{(2)}}, \\
\bar{y}_3^{(2)} &= \frac{\gamma_4}{\gamma_6}\bar{y}_4^{(2)}, \\
\bar{y}_4^{(2)} &= \frac{\gamma_6}{2(\gamma_4 + \gamma_6)}(S_{TOT} - S), \\
\bar{y}_5^{(2)} &= k_1 \sqrt[3]{\frac{\gamma_7\beta\bar{y}_4^{(2)}}{\gamma_8} - 1}, \\
\bar{y}_6^{(2)} &= \frac{\gamma_9}{\gamma_{10}} \frac{1}{1 + k_2(\bar{y}_5^{(2)})^7}, \quad \text{donde} \quad \bar{y}_4^{(2)} > \frac{\gamma_8}{\gamma_7\beta}.
\end{aligned} \tag{4.8}$$

Ahora estamos interesados en obtener la ecuación característica para la linealización del sistema (4.1)-(4.6) cerca del punto de equilibrio  $\bar{E}(\bar{y}_i)$   $i = 1, \dots, 6$ , por lo que escribimos las ecuaciones diferenciales para una pequeña perturbación cerca del punto de equilibrio, es decir,  $y_i = \bar{y}_i + x_i$ ,  $i = 1, \dots, 6$ . Sustituyendo estas ecuaciones en el sistema (4.1)-(4.6), obtenemos un nuevo sistema linealizado

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= -c_1x_1 - c_2x_6 - \gamma_2x_1x_6, \\
\frac{dx_2}{dt} &= c_3x_1 - \gamma_3x_2 + c_2x_6 + \gamma_2x_1x_6, \\
\frac{dx_3}{dt} &= c_4x_2 - c_5x_3 - c_6x_4 - 2x_2x_3 - 2x_2x_4, \\
\frac{dx_4}{dt} &= \gamma_6x_3 - \gamma_4\ell^{-\tau_1x}x_4, \\
\frac{dx_5}{dt} &= -\gamma_8x_5 + c_7\ell^{-\tau_3x}x_4 + c_8\ell^{-\tau_3x}x_4 + c_9\ell^{-2\tau_3x}x_4x_5 - c_{10}\ell^{-2\tau_3x}x_5^2 - c_{11}\ell^{-3\tau_3x}x_5^3 \\
&\quad - c_{12}\ell^{-3\tau_3x}x_4x_5^2 - c_{13}\ell^{-4\tau_3x}x_5^4 - c_{14}\ell^{-4\tau_3x}x_4x_5^3 - c_{15}\ell^{-5\tau_3x}x_4x_5^4, \\
\frac{dx_6}{dt} &= -c_{16}\ell^{-\tau_2x}x_5 - \gamma_{10}x_6 - c_{17}\ell^{-2\tau_2x}x_5^2 - c_{18}\ell^{-3\tau_2x}x_5^3 - c_{19}\ell^{-4\tau_2x}x_5^4 - c_{20}\ell^{-5\tau_2x}x_5^5 \\
&\quad - c_{21}\ell^{-6\tau_2x}x_5^6 - c_{22}\ell^{-7\tau_2x}x_5^7.
\end{aligned} \tag{4.9}$$

donde  $\ell^{-\tau_j x} x_i = x_i(t - \tau_j)$ .

$$\begin{aligned}
c_1 &= \gamma_1 + \gamma_2 \bar{y}_6, & c_2 &= \gamma_2 \bar{y}_1, & c_3 &= \gamma_2 \bar{y}_6, & c_4 &= \gamma_5 S_{TOT} - 2(\bar{y}_3 + \bar{y}_4), \\
c_5 &= 2\bar{y}_2 + \gamma_6, & c_6 &= 2\bar{y}_2, & c_7 &= \gamma_7 \beta \bar{y}_4 \left(1 - \frac{\bar{y}_5^3}{k_1^3}\right), & c_8 &= \gamma_7 \beta \bar{y}_4 \left(1 - 3\frac{\bar{y}_5^3}{k_1^3} - \frac{\bar{y}_5}{k_1^3}\right), \\
c_9 &= \gamma_7 \beta \left(1 - 4\frac{\bar{y}_5^3}{k_1^3}\right), & c_{10} &= 6\frac{\gamma_7 \beta \bar{y}_4 \bar{y}_5^2}{k_1^3}, & c_{11} &= 4\frac{\gamma_7 \beta \bar{y}_4 \bar{y}_5}{k_1^3}, & c_{12} &= 6\frac{\gamma_7 \beta \bar{y}_5^2}{k_1^3}, \\
c_{13} &= \frac{\gamma_7 \beta \bar{y}_4}{k_1^3}, & c_{14} &= 4\frac{\gamma_7 \beta \bar{y}_5}{k_1^3}, & c_{15} &= \frac{\gamma_7 \beta}{k_1^3}, & c_{16} &= 7\gamma_9 k_2 \bar{y}_5^6, & c_{17} &= 21\gamma_9 k_2 \bar{y}_5^5, \\
c_{18} &= 35\gamma_9 k_2 \bar{y}_5^4, & c_{19} &= 35\gamma_9 k_2 \bar{y}_5^3, & c_{20} &= 21\gamma_9 k_2 \bar{y}_5^2, & c_{21} &= 7\gamma_9 k_2 \bar{y}_5, & c_{22} &= \gamma_9 k_2.
\end{aligned}$$

### 4.1.2. Matriz de estabilidad

Así tomando los valores lineales de la linealización del sistema obtenemos la siguiente matriz de estabilidad del sistema (4.9).

$$A = \begin{pmatrix} -c_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -c_2 \\ c_3 & -\gamma_3 & 0 & 0 & 0 & c_2 \\ 0 & c_5 & -c_6 & -c_7 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_6 & -\gamma_4 \ell^{-\tau_1 x} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c_8 \ell^{-\tau_3 x} & c_9 \ell^{-\tau_3 x} - \gamma_8 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -c_{17} \ell^{-\tau_2 x} & -\gamma_{10} \end{pmatrix} \quad (4.10)$$

### 4.1.3. Ecuación característica

El siguiente paso será calcular la ecuación característica de la matriz de estabilidad, para dicho cálculo, así como algunos cálculos anteriores se utilizó el programa Maple 17,

el cual dió como resultado la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned}
& \chi^6 + K_1\chi^5 + K_2\chi^4 + K_3\chi^3 + K_4\chi^2 + K_5\chi + K_6 \\
& = \ell^{-\tau_1\chi}(T_1\chi^5 + T_2\chi^4 + T_3\chi^3 + T_4\chi^2 + T_5\chi + T_6) \\
& + \ell^{-\tau_2\chi}T_7\chi^2 + \ell^{-\tau_3\chi}(T_8\chi^5 + T_9\chi^4 + T_{10}\chi^3 + T_{11}\chi^2 \\
& \quad + T_{12}\chi + T_{13}) + \ell^{-(\tau_1+\tau_2)\chi}T_{14}\chi^2 \\
& + \ell^{-(\tau_1+\tau_3)\chi}(T_{15}\chi^4 + T_{16}\chi^3 + T_{17}\chi^2 + T_{18}\chi + T_{19}) \\
& \quad + \ell^{-(\tau_2+\tau_3)\chi}(T_{20}\chi + T_{21}).
\end{aligned} \tag{4.11}$$

con

$$K_1 = c_1 + c_6 + \gamma_3 + \gamma_8 + \gamma_{10},$$

$$K_2 = c_1(\gamma_3 + \gamma_8 + \gamma_{10} + c_6) + \gamma_3(\gamma_8 + \gamma_{10} + c_6) + c_6(\gamma_8 + \gamma_{10}) + \gamma_8\gamma_{10},$$

$$\begin{aligned}
K_3 = & c_1(\gamma_3c_6 + \gamma_3\gamma_8 + \gamma_3\gamma_{10} + c_6c_8 + \gamma_{10}c_6 + \gamma_8\gamma_{10} + \gamma_6c_7) + \gamma_3(\gamma_6c_7 + \gamma_8c_6 + \gamma_{10}c_6 + \gamma_8\gamma_{10}) \\
& + \gamma_6c_7(\gamma_8 + \gamma_{10}) + \gamma_8\gamma_{10}c_6,
\end{aligned}$$

$$K_4 = \gamma_3(\gamma_4c_1c_7 + \gamma_6\gamma_8c_7 + \gamma_8c_1c_6 + \gamma_{10}c_1c_6),$$

$$K_5 = \gamma_3\gamma_6c_7(\gamma_8c_1 + \gamma_{10}c_1 + \gamma_8\gamma_{10}).$$

$$\begin{aligned}
T_1 &= -\gamma_4, & T_2 &= -\gamma_4(\gamma_3 + \gamma_8 + \gamma_{10} + c_1 + c_6), \\
T_3 &= -\gamma_4[c_1(\gamma_3 + \gamma_8 + \gamma_{10} + c_6) + \gamma_3(\gamma_8 + \gamma_{10} + c_6) + (\gamma_8 + \gamma_{10})c_6 + \gamma_8\gamma_{10}], \\
T_4 &= -\gamma_4c_6(\gamma_3c_1 + \gamma_3\gamma_8 + \gamma_3\gamma_{10} + \gamma_8\gamma_{10}), & T_5 &= -\gamma_3\gamma_4c_6(\gamma_8c_1 + \gamma_{10}c_1 + \gamma_8\gamma_{10}), \\
T_6 &= \gamma_3\gamma_4\gamma_8\gamma_{10}c_1c_6, & T_7 &= c_2c_7c_{17}(c_1 - c_3), & T_8 &= c_9, & T_9 &= c_9(\gamma_3 + \gamma_{10} + c_1 + c_6), \\
T_{10} &= c_9[c_1(\gamma_3 + \gamma_{10} + c_6) + \gamma_3(c_6 + \gamma_{10}) + \gamma_6c_7 + \gamma_{10}(\gamma_4 + c_6)], \\
T_{11} &= -c_9(\gamma_6c_7 - \gamma_3\gamma_6c_7 - \gamma_3c_1c_6), & T_{12} &= \gamma_3\gamma_6c_7c_9(\gamma_{10} + c_1), & T_{13} &= -\gamma_3\gamma_6\gamma_{10}c_1c_7c_9, \\
T_{14} &= \gamma_4c_2c_5c_{17}, & T_{15} &= \gamma_4c_9, & T_{16} &= \gamma_4c_9(\gamma_3 + c_1 + c_6), & T_{17} &= \gamma_4c_6c_9(\gamma_3 + \gamma_{10}), \\
T_{19} &= -\gamma_3\gamma_4\gamma_{10}c_1c_6c_9, & T_{20} &= -\gamma_6c_2c_5c_8c_{17}, & T_{21} &= \gamma_6c_2c_5c_8c_{17}(c_3 - c_1).
\end{aligned}$$

Debido a la presencia de más de un retraso en el sistema (4.1)-(4.6), el análisis del signo de las partes reales de los valores propios es muy complejo y no se puede considerar un enfoque directo. Por lo tanto, en el análisis se usará un método que consiste en determinar la estabilidad del punto estacionario cuando los retrasos son igual a cero y usando algunos argumentos analíticos deduciremos condiciones para la estabilidad de los estados estacionarios cuando un retraso es distinto de cero.

**Caso 1:**  $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = 0$

Si suponemos que  $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = 0$ . Entonces la ecuación característica (4.11) es escrita como la siguiente ecuación polinomial de sexto grado

$$\chi^6 + K_1^*\chi^5 + K_2^*\chi^4 + K_3^*\chi^3 + K_4^*\chi^2 + K_5^*\chi + K_6^* = 0 \quad (4.12)$$

donde

$$\begin{aligned}
K_1^* &= K_1 - T_1 - T_8, \\
K_2^* &= K_2 - T_2 - T_9 - T_{15}, \\
K_3^* &= K_3 - T_3 - T_{10} - T_{16}, \\
K_4^* &= K_4 - T_4 - T_7 - T_{11} - T_{14} - T_{17}, \\
K_5^* &= K_5 - T_5 - T_{12} - T_{18} - T_{20}, \\
K_6^* &= K_6 - T_6 - T_{13} - T_{19} - T_{21}.
\end{aligned} \tag{4.13}$$

## 4.2. Criterio de Routh-Hurwitz

Según el criterio de Routh-Hurwitz para la estabilidad del punto estacionario, todos los valores propios de (4.11) tienen partes reales negativas sí y sólo sí

$$k_i^* > 0, \tag{4.14}$$

donde

$$k_1^* = K_1^*, \quad k_2^* = \left\| \begin{array}{cc} K_1^* & 1 \\ K_3^* & K_2^* \end{array} \right\|, \quad k_3^* = \left\| \begin{array}{ccc} K_1^* & 1 & 0 \\ K_3^* & K_2^* & K_1^* \\ K_5^* & K_4^* & K_3^* \end{array} \right\|, \dots$$

son los determinantes de Routh-Hurwitz, por lo que tenemos el siguiente lema:

**Lema 4.1.** *Si  $k_i^* > 0$ ,  $i = 1, \dots, 6$ , los puntos de equilibrio (4.7) y (4.8) del sistema (4.1)-(4.6) son localmente asintóticamente estable.*

Aplicando el Lema 4.1 para los puntos fijos del sistema (4.3), para el primer punto, en comparación con el segundo, se tiene que  $\bar{y}_5 = 0$ , entonces, como  $c_{17} = 21\gamma_9 k_2 \bar{y}_5^5$ , es decir,

para el primer punto  $c_{17} = 0$ , por lo que tiene la siguiente matriz de estabilidad

$$A_{p1} = \begin{pmatrix} -c_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -c_2 \\ c_3 & -\gamma_3 & 0 & 0 & 0 & c_2 \\ 0 & c_5 & -c_6 & -c_7 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_6 & -\gamma_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c_8 & c_9 - \gamma_8 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma_{10} \end{pmatrix} \quad (4.15)$$

Luego estudiamos en particular el signo de  $\lambda$  tal que  $c_9 - \gamma_8 - \lambda = 0$ , es decir

$$\lambda = c_9 - \gamma_8 = \gamma_7 \beta \left( 1 - 4 \frac{\bar{y}_5^3}{k_1^3} \right) - \gamma_8 = (803)(6,5)(1) - 0,05 = 5219,45 > 0$$

y por el criterio de Routh-Hurwitz se obtiene que (4.7) es un punto de equilibrio inestable.

Para el segundo punto, tenemos la siguiente matriz de estabilidad

$$A_{p2} = \begin{pmatrix} -c_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -c_2 \\ c_3 & -\gamma_3 & 0 & 0 & 0 & c_2 \\ 0 & c_5 & -c_6 & -c_7 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_6 & -\gamma_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c_8 & c_9 - \gamma_8 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -c_{17} & -\gamma_{10} \end{pmatrix} \quad (4.16)$$

de igual manera al estudio anterior, nos enfocamos en signo de  $c_9 - \gamma_8 - \lambda = 0$ , pero con

la diferencia de que  $\bar{y}_5 > 0$ , entonces tenemos que  $\left( 1 - 4 \frac{\bar{y}_5^3}{k_1^3} \right) < 0$ , luego

$$\lambda = c_9 - \gamma_8 = \gamma_7 \beta \left( 1 - 4 \frac{\bar{y}_5^3}{k_1^3} \right) - \gamma_8 < 0$$

y por el criterio de Routh-Hurwitz concluimos que (4.8) es asintóticamente estable.

**Caso 2:**  $\tau_1 = \tau_2 = 0$  y  $\tau_3 > 0$

Esta elección está motivada por las razones biológicas, como ya hemos mencionado,  $\tau_3$  es mucho más largo que los otros dos tiempos de retardo y puede potencialmente tener un mayor efecto sobre la dinámica del sistema. A continuación se establece  $\tau_1 = \tau_2 = 0$  en (4.11), y la ecuación característica resultante es la siguiente

$$\begin{aligned} \chi^6 + B_1\chi^5 + B_2\chi^4 + B_3\chi^3 + B_4\chi^2 + B_5\chi + B_6 & \quad (4.17) \\ = \ell^{-\tau_3\chi}(T_8\chi^5 + M_1\chi^4 + M_2\chi^3 + M_3\chi^2 + M_4\chi + M_5) & \end{aligned}$$

donde

$$B_1 = K_1 - T_1, \quad B_2 = K_2 - T_2, \quad B_3 = K_3 - T_3, \quad B_4 = K_4 - T_4 - T_7 - T_{14},$$

$$B_5 = K_5 - T_5, \quad B_6 = K_6 - T_6, \quad M_1 = T_9 + T_{15}, \quad M_2 = T_{10} + T_{16},$$

$$M_3 = T_{11} + T_{17}, \quad M_4 = T_{12} + T_{18} + T_{20}, \quad M_5 = T_{13} + T_{19} + T_{21}.$$

### 4.3. Análisis de bifurcación

La ecuación característica (4.17) es trascendental y no puede ser resuelta analíticamente. Además tiene un número indefinido de raíces. Como la estabilidad del estado de equilibrio depende del signo de las partes reales de las raíces de (4.17), sea  $\chi = m + in$  ( $m, n \in \mathbb{R}$ ), reescribimos (4.17) en términos de su parte real e imaginaria, lo que nos lleva a las si-

güentes igualdades

$$\begin{aligned}
m^6 & -n^6 - 15m^4n^2 + 15m^2n^4 + B_1(m^5 - 10m^3n^2 + 5mn^4) + B_2(m^4 + n^4 - 6m^2n^2) \\
& + B_3(m^3 - 3mn^2) + B_4(m^2 - n^2) + B_5m + B_6 = \ell^{-m\tau_3} \{ T_8[(m^5 - 10m^3n^2 + 5mn^4) \cos n\tau_3 \\
& + (n^5 + 5m^4n - 10m^2n^3) \sin n\tau_3] + M_1[(m^4 + n^4 - 6m^2n^2) \cos n\tau_3 + (4m^3n - 4mn^3) \sin n\tau_3] \\
& + M_2[(m^3 - 3mn^2) \cos n\tau_3 + (3m^2n - n^3) \sin n\tau_3] + M_3[(m^2 - n^2) \cos n\tau_3 + 2mn \sin n\tau_3] \\
& + M_4(m \cos n\tau_3 + n \sin n\tau_3) + M_5 \cos n\tau_3 \}, \tag{4.18}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
6 \quad m^5n - 20m^3n^3 + 6mn^5 + B_1(n^5 + 5m^4n - 10m^2n^3) + 4mnB_2(m^2 - n^2) + B_3(3m^2n - n^3) \\
& + 2B_4mn + B_5n = \ell^{m\tau_3} \{ T_8[(n^5 + 5m^4n - 10m^2n^3) \cos n\tau_3 - (m^5 - 10m^3n^2 + 5mn^4) \sin n\tau_3] \\
& + M_1[4mn(m^2 - n^2) \cos n\tau_3 - (m^4 + n^4 - 6m^2n^2) \sin n\tau_3] + M_2[(3m^2n - n^3) \cos n\tau_3 \\
& - m(m^2 - 3n^2) \sin n\tau_3] + M_3[2mn \cos n\tau_3 - (m^2 - n^2) \sin n\tau_3] + M_4(n \cos n\tau_3 - m \sin n\tau_3) \\
& - M_5 \sin n\tau_3 \}.
\end{aligned}$$

luego buscamos raíces puramente imaginarias ( $\chi = \pm in$ ), ya que esto nos permitirá encontrar el primer punto de bifurcación, por tanto la ecuación característica se convierte en el siguiente par de igualdades

$$\begin{aligned}
-n^6 + B_2n^4 - B_4n^2 + B_6 & = (T_8n^5 - M_2n^3 + M_4n) \sin n\tau \\
& + (M_1n^4 - M_3n^2 + M_5) \cos n\tau, \tag{4.19} \\
B_1n^5 - B_3n^3 + B_5n & = (T_8n^5 - M_2n^3 + M_4n) \cos n\tau \\
& + (-M_1n^4 + M_3n^2 - M_5) \sin n\tau.
\end{aligned}$$

La ecuación (4.19) puede reescribirse en una estructura diferente.

$$\begin{aligned}
\cos n\tau_3 &= \frac{(-n^6 + B_2n^4 - B_4n^2 + B_6)(M_1n^4 - M_3n^2 + M_5)}{n^2(T_8n^4 - M_2n^2 + M_4)^2 + (-M_1n^4 + M_3n^2 - M_5)^2} \\
&\quad + \frac{n^2(T_8n^4 - M_2n^2 + M_4)(B_1n^4 - B_3n^2 + B_5)}{n^2(T_8n^4 - M_2n^2 + M_4)^2 + (-M_1n^4 + M_3n^2 - M_5)^2} \\
\sin n\tau_3 &= \frac{n(B_1n^4 - B_3n^2 + B_5)(-M_1n^4 + M_3n^2 - M_5)}{n^2(T_8n^4 - M_2n^2 + M_4)^2 + (-M_1n^4 + M_3n^2 - M_5)^2} \\
&\quad + \frac{n(T_8n^4 - M_2n^2 + M_4)(-n^6 + B_2n^4 - B_4n^2 + B_6)}{n^2(T_8n^4 - M_2n^2 + M_4)^2 + (-M_1n^4 + M_3n^2 - M_5)^2}
\end{aligned} \tag{4.20}$$

Si suponemos que el primer punto de bifurcación es  $(n_b^0, \tau_b^0)$  entonces los otros puntos de bifurcación del sistema  $(n_b, \tau_b)$  satisfacen la relación  $n_b\tau_b = n_b^0\tau_b^0 + 2v\pi$ ,  $v = 1, 2, \dots, \infty$ . Además, si  $n$  es solución de (4.19), lo mismo aplica para  $-n$ . Entonces, lo siguiente se estudia sólo para soluciones positivas  $n$  de (4.19).

Sumando el cuadrado de las dos ecuaciones de (4.19) se obtiene la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned}
g(n) &= n^{12} + (B_1^2 - T_8^2 - 2B_2) \cdot n^{10} + [B_2^2 - M_1^2 - 2(B_1B_3 - B_4 - T_8M_2)] \cdot n^8 \\
&\quad + [B_3^2 - M_2^2 + 2(B_1B_5 - B_2B_4 - B_6 + M_1M_3 - T_8M_4)] \cdot n^6 \\
&\quad + [B_4^2 - M_3^2 + 2(B_2B_6 + M_2M_4 - B_3B_5 - M_1M_5)] \cdot n^4 \\
&\quad + [B_5^2 - M_4^2 + 2(M_3M_5 - B_4B_6)] \cdot n^2 + B_6^2 - M_5^2 = 0.
\end{aligned} \tag{4.21}$$

Curiosamente el lado izquierdo de la ecuación es positivo para valores grandes de  $n^2$  y negativo para  $n = 0$  sí y sólo sí  $M_5^2 > B_6^2$ , es decir, la ecuación (4.21) tiene al menos una raíz real positiva.

Para utilizar el teorema de la bifurcación de Hopf en el modelo, se puede aplicar el siguiente teorema.

**Teorema 4.1.** *Supongamos que  $n_b$  es la raíz positiva menor de (4.21). Entonces  $in(\tau_b) = in_b$  es una raíz simple de (4.17) y  $m(\tau_3) + in(\tau_3)$  es diferenciable respecto a  $\tau_3$  en una vecindad de  $\tau_3 = \tau_b$ .*

Para establecer una bifurcación de Andronov-Hopf en  $\tau_3 = \tau_b$  necesitamos que se cumpla la siguiente condición de transversalidad

$$\left. \frac{dm}{d\tau_3} \right|_{\tau_3=\tau_b} \neq 0.$$

Por lo tanto, si denotamos

$$\begin{aligned} H(\chi, \tau_3) = & \chi^6 + B_1\chi^5 + B_2\chi^4 + B_3\chi^3 + B_4\chi^2 + B_5\chi + B_6 \\ & - \ell^{-\tau_3\chi}(T_8\chi^5 + M_1\chi^4 + M_2\chi^3 + M_3\chi^2 + M_4\chi + M_5), \end{aligned} \quad (4.22)$$

obtenemos la siguiente igualdad

$$\frac{\partial H}{\partial \chi} \frac{d\chi}{d\tau_3} + \frac{\partial H}{\partial \tau_3} = 0$$

por lo tanto

$$\begin{aligned} \frac{d\chi}{d\tau_3} &= - \frac{\partial H}{\partial \tau_3} \div \frac{\partial H}{\partial \chi} \\ &= \frac{-\chi \ell^{-\tau_3\chi}(T_8\chi^5 + M_1\chi^4 + M_2\chi^3 + M_3\chi^2 + M_4\chi + M_5)}{6\chi^5 + 5B_1\chi^4 + 4B_2\chi^3 + 3B_3\chi^2 + 2B_4\chi + B_5 + P_1 - P_2}. \end{aligned} \quad (4.23)$$

donde

$$P_1 = \tau_3 \ell^{-\tau_3\chi}(T_8\chi^5 + M_1\chi^4 + M_2\chi^3 + M_3\chi^2 + M_4\chi + M_5),$$

$$P_2 = \ell^{-\tau_3\chi}(5T_8\chi^4 + 4M_1\chi^3 + 3M_2\chi^2 + 2M_3\chi + M_4).$$

Lo siguiente será evaluar la parte real de esta ecuación en  $\tau_3 = \tau_b$  y ajustando  $\chi = in_b$  obtenemos lo siguiente

$$\begin{aligned}
\left. \frac{dm}{d\tau_3} \right|_{\tau_3=\tau_b} &= \operatorname{Re} \left( \left. \frac{d\chi}{d\tau_3} \right) \right|_{\tau_3=\tau_b} \\
&= \frac{\left\{ n_b^2 \{ 6n_b^{10} + 5(B_1^2 - T_8^2 - 2B_2) \cdot n_b^8 + 4[B_2^2 - M_1^2 - 2(B_1B_3 - B_4 - T_8M_2)] \cdot n_b^6 \} \right\}}{L^2 + I^2} \\
&+ \frac{\left\{ n_b^2 \{ 3[B_3^2 - M_2^2 + 2(B_1B_5 - B_2B_4 - B_6 + M_1M_3 - T_8M_4)] \cdot n_b^4 \} \right\}}{L^2 + I^2} \\
&+ \frac{\left\{ n_b^2 \{ 2[B_4^2 - M_3^2 + 2(B_2B_6 + M_2M_4 - B_3B_5 - M_1M_5)] \cdot n_b^2 + B_5^2 - M_4^2 \} \right\}}{L^2 + I^2} \\
&+ \frac{\left\{ 2(M_3M_5 - B_4B_6) \right\}}{L^2 + I^2},
\end{aligned} \tag{4.24}$$

donde

$$\begin{aligned}
L &= 5B_1n_b^4 - 3B_3n_b^2 + B_5 + \tau_b(-n_b^6 + B_2n_b^4 - B_4n_b^2 + B_6) - (5T_8n_b^4 - 3M_2n_b^2 + M_4) \cos n_b\tau_b \\
&\quad + 2n_b(2M_1n_b^2 - M_3) \sin n_b\tau_b, \\
I &= 2n_b(3n_b^4 - 2B_2n_b^2 + B_4) + \tau_b(B_1n_b^5 - B_3n_b^3 + B_5n_b) + 2n_b(2M_1n_b^2 - M_3) \cos n_b\tau_b \\
&\quad + (5T_8n_b^4 - 3M_2n_b^2 + M_4) \sin n_b\tau_b.
\end{aligned}$$

El siguiente paso será hacer un cambio de variable  $\theta = n_b^2$  en la ecuación (4.21) y calcular

su derivada, de estos cálculos obtenemos el siguiente resultado:

$$\begin{aligned}
g'(\theta)\big|_{\tau_3=\tau_b} &= \frac{dg}{d\theta}\bigg|_{\tau_3=\tau_b} \\
&= 6\theta^5 + 5(B_1^2 - T_8^2 - 2B_2) \cdot \theta^4 + 4[B_2^2 - M_1^2 - 2(B_1B_3 - B_4 - T_8M_2)] \cdot \theta^3 \\
&+ 3[B_3^2 - M_2^2 + 2(B_1B_5 - B_2B_4 - B_6 + M_1M_3 - T_8M_4)] \cdot \theta^2 \\
&+ 2[B_4^2 - M_3^2 + 2(B_2B_6 + M_2M_4 - B_3B_5 - M_1M_5)] \cdot \theta + B_5^2 - M_4^2 \\
&+ 2(M_3M_5 - B_4B_6).
\end{aligned} \tag{4.25}$$

Ahora, si  $n_b$  es la raíz simple positiva menor de (4.21), entonces  $\frac{dg}{d\tau_3}\big|_{\theta=n_b^2} > 0$ . En este caso se concluye que

$$\text{sign}\left(\frac{dm}{d\tau_3}\bigg|_{\tau_3=\tau_b}\right) = \text{sign}\left\{\frac{d\chi}{d\tau_3}\bigg|_{\tau_3=\tau_b}\right\} = \frac{n_b^2 g'(n_b^2)}{L^2 + I^2} > 0. \tag{4.26}$$

Finalmente, de acuerdo con el teorema de bifurcación de Hopf (6.1), se define el siguiente teorema:

**Teorema 4.2.** *Si  $n_b$  es la raíz positiva menor de (4.26), entonces una bifurcación de Andronov-Hopf ocurre cuando  $\tau_3$  pasa a través de  $\tau_b$ .*

**Corolario 4.1.** *Cuando  $\tau_3 < \tau_b$ , entonces el estado estacionario  $\bar{E}$  del sistema (4.1)-(4.6) es localmente asintóticamente estable.*

Este análisis indica que un ciclo límite (oscilación auto-sostenida) surgirá si el retardo  $\tau_3$  es mayor que  $\tau_b$ , mientras que el ciclo límite desaparecerá si el retardo es menor. En otras palabras, se puede concluir que en este caso el retardo  $\tau_3$  tiene un papel desestabilizador ya que cambia drásticamente las propiedades del sistema al pasar por el punto de bifurcación provocando la aparición de un ciclo límite [46]. Observamos que los resultados están

de acuerdo con los resultados de [5] para el modelo reducido de contabilidad sólo para la dinámica de la población celular en la eritropoyesis. En ésta versión ampliada del modelo, que también explica los eventos subcelulares, el retardo 3 asociado con el proceso de diferenciación celular de los progenitores mantiene la capacidad de desestabilizar la dinámica del sistema provocando oscilaciones sostenidas.

Además, un aumento en el momento de la proliferación y la diferenciación ha sido sugerido como un mecanismo emergente utilizado por las células cancerosas para crear resistencia contra el ADN relacionado al daño con drogas [48]. Por lo tanto, las modulaciones de este retardo pueden tener importantes consecuencias patológicas. Por otra parte, la modulación de algunos importantes procesos intracelulares en la vía JAK2-STAT5 (reclutamiento de complejo receptor en la membrana plasmática y la cantidad total de STAT5 en el modelo) parece ser capaz de inducir importantes cambios dinámicos en el sistema. Curiosamente, ambos procesos se relacionan directamente con la desregulación del receptor y el factor de transcripción que es presumiblemente presente en procesos patológicos como la leucemia [49-50].

# Capítulo 5

## Resultados.

El análisis realizado en el capítulo 4 confirma la importancia de los retrasos en el tiempo asociados con el proceso de proliferación-diferenciación ( $\tau_3$ ) como parámetro crítico para la aparición de oscilaciones patológicas sostenidas en la eritropoyesis. Esto está de acuerdo con resultados previos para modelos de proliferación de glóbulos rojos [5]. Por otro lado, este análisis también sugiere que la modulación de otros retrasos de tiempo considerados en el modelo (relacionados con el desplazamiento nucleo-citoplásmico de STAT5 y la dinámica fisiológica hipoacomodada de Epo) no es suficiente para inducir auto-oscilaciones en el sistema.

El análisis sugiere que algunos parámetros en el nivel de población celular del modelo (relacionados con los factores ambientales que controlan la semivida de la hormona Epo y las células) desempeñan un papel importante en la modulación de las propiedades del sistema. Por otra parte, la modulación de algunos importantes procesos intracelulares en la vía JAK2-STAT5 (reclutamiento de complejo receptor en la membrana plasmática

y la cantidad total de STAT5 en el modelo) parece ser capaz de inducir importantes cambios dinámicos en el sistema. El análisis de los resultados sugiere que el sistema es capaz de compensar (a través del bucle de retroalimentación de nivel fisiológico sobre la hipoxia) el deterioro parcial de los procesos de señalización intracelular, representado por la regulación negativa / sobreexpresión del complejo receptor ( $\gamma_0$ ) de STAT5. Sin embargo, el sistema no está diseñado para controlar el deterioro en los procesos críticos de nivel fisiológico (representados por  $\gamma_8$  y  $\gamma_{10}$ ) y, por lo tanto, oscilaciones patológicas con amplitud creciente aparecen en ese caso.[46]

# Capítulo 6

## Conclusiones.

En este trabajo, se ha estudiado una estrategia para combinar varias herramientas analíticas existentes utilizadas para la investigación de modelos bioquímicos de una manera estructurada. En este caso, la integración del análisis de sensibilidad y bifurcación permitió: (i) la detección de los conjuntos de parámetros del modelo capaces de modular las principales características dinámicas del sistema; (ii) la explicación de los parámetros críticos entre ellos, cuya modulación induce la aparición de puntos de bifurcación; (iii) la caracterización de dichos puntos de bifurcación y (iv) el análisis del comportamiento inducido por la modulación de los parámetros seleccionados. El objetivo del método es apoyar el diseño de simulaciones predictivas más informativas, que se centran en los parámetros críticos del modelo y los efectos biológicos de procesos bioquímicos relacionados. El método también puede integrarse en el procedimiento general de modelado en biología de sistemas debido a su capacidad para detectar los procesos críticos del modelo que requiere una investigación.



# Bibliografía

- [1] MACKEY, M. C., AND GLASS, L., *From clocks to chaos. The rythms of life*, Princeton University Press., Princeton, 1988.
- [2] MACKEY, M. C., *Unified hypothesis of the origin of aplastic anaemia and periodic hematopoiesis*. Blood 51 (1978), 941-956.
- [3] ADIMY, M., AND PUJO-MENJOUET, L., *A singular ransport model describing cellular division*. C. R. Acad. Sci., Paris, Ser. I, Math 332 12 (2001), 1071-1076.
- [4] ADIMY, M., AND PUJO-MENJOUET, L., *Asymptotic behaviour of a singular transport equation modelling cell division.*, Discrete Continuous Dyn. System ser. B 3 (2003), 439-456.
- [5] ADIMY, M., AND CRAUSTE, F., *Global stability of a partial differential equation with distributed delay due to cellular replication.*, Nonlinear Anal. 54 8 (2003), 1469-1491.
- [6] PUJO-MENJOUET, L., BERNARD, S., AND MACKEY, M. C., *Long period oscillations in a  $G_0$  model of hematopoietic stem cells.*, submitted.

- [7] PUJO-MENJOUET, L., AND MACKEY, M. C., *Contribution to the study of periodic chronic myelogenous leukemia.*, submitted.
- [8] MACKEY, M. C., *Unified hypothesis of the origin of aplastic anaemia and periodic hematopoiesis.*, Blood 51 (1978), 941-956.
- [9] ADAMSON, J. W., *The relationship of erythropoietin and iron metabolism to red blood cell production in humans.*, Sem. Oncol. 21 (1995), 9-15.
- [10] SCHILLING M, MAIWALD T, BOHL S, KOLLMANN M, KREUTZ C, TIMMER J, KLINGMÜLLER U., *Computational processing and error reduction strategies for standardized quantitative data in biological networks.*, FEBS J 2005, 272:6400-6411.
- [11] SCHILLING M, MAIWALD T, BOHL S, KOLLMANN M, KREUTZ C, TIMMER J, KLINGMÜLLER U., *Quantitative data generation for systems biology: the impact of randomisation, calibrators and normalisers.*, Syst Biol 2005, 152(4):193-200.
- [12] ALBECK JG, MACBEATH G, WHITE FM, SORGER PK, LAUFFENBURGER DA, GAUDET S., *Collecting and organizing systematic sets of protein data.*, Nat Rev Mol Cell Biol 2006, 7(11):803-12.
- [13] SOURJIK V, BERG HC., *Receptor sensitivity in bacterial chemotaxis.*, Proc Natl Acad Sci 2002, 9(1):123-7.
- [14] KISSELEVA T, BHATTACHARYA S, BRAUNSTEIN J, SCHINDLER CW., *Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges.*, Gene 2002, 285:1-24.

- [15] AARONSON DS, HORVATH CM., *A road map for those who don't know JAK-STAT.*, Science 2002, 296(5573):1653-5.
- [16] KLINGMÜLLER U., *The role of tyrosine phosphorylation in proliferation and maturation of erythroid progenitor cells?signals emanating from the erythropoietin receptor.*, Eur J Biochem 1997, 249(3):637-47.
- [17] VERA J, BALSACANTO E, WELLSTEAD P, BANGA JR, WOLKENHAUER O., *Power-Law Models of Signal Transduction Pathways.*, Cellular Signalling 2007, 19:1531-1541.
- [18] KOPELMAN R., *Rate processes on fractals: theory, simulations and experiments.*, J Stat Phys 1986, 42:185-200.
- [19] KOPELMAN R., *Fractal Reaction Kinetics.*, Science 1988, 241:1620-1626.
- [20] SAVAGEAU MA., *Development of fractal kinetic theory for enzyme-catalysed reactions and implications for the design of biochemical pathways.*, Biosystems 1998, 47(1-2):9-36.
- [21] POHJANPALO H., *System identifiability based on power series expansion of the solution.*, Mathematical Biosciences 1978, 41:21-33.
- [22] JACQUEZ JA, GREIF P., *Numerical parameter identifiability and estimability: Integrating identifiability, estimability, and optimal sampling design.*, Mathematical Biosciences 1985, 77(1-2):201-227.

- [23] VAJDA S, RABITZ H, WALTER E, LECOURTIER Y., *Qualitative and quantitative identifiability analysis of nonlinear chemical kinetic models.*, Chem Eng Comm 1989, 83:191-219.
- [24] GROSS AW, LODISH HF., *Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP).*, J Biol Chem 2006, 281(4):2024-32.
- [25] SWAMEYE I, MUELLER TG, TIMMER J, SANDRA O, KLINGMÜLLER U., *Identification of nucleocytoplasmic cycling as a remote sensor in cellular signaling by data-based modeling.*, Proc Natl Acad Sci 2003, 100:1028-1033.
- [26] KITANO, H., *Biological Robustness*, Nature Reviews Genetics, 5, 826-837. (2004).
- [27] HENRICH, R., NELL, B, G, AND RAPOPORT, T.A., *Mathematical models of protein kinase signal transduction.* Molecular cell, 9(5), 957-970, (2002).
- [28] VERA, J., BALSACANTO, E., WELLSTEAD, P., BANGA, J.R., AND WOLKENHÄVER, O., *Power-Law Models of signal Transduction Pathways.*, Cellular Signalling, 19, 1531-1541 (2007).
- [29] HEINRICH, R., AND SCHUSTER, S., *The Regulation of Cellular Systems.*, New York: Chapman and Hall (1996).
- [30] SILVERTHORN., *Human Physiology.*, 4th ed. (2007)
- [31] REECE, JANE; CAMPBELL, NEIL (2002)., *Biology.*, San Francisco: Benjamin Cummings. ISBN 0-8053-6624-5.

- [32] VALENTÍN FUSTER, RUSSELL ROSS, ERIC J., *Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria.*, Topol. Página 434.
- [33] SHEELER, P. (1993)., *Biología Celular.*, Ej: citoplasma-pgiocito-Estructura, Bioquímica y Función. EEUU (California): Limusa, S.A. de C.V. p. 21.
- [34] CHEN, JIN-QIANG; PATRICK R. CAMMARATA, CHRISTOPHER P. BAINES, JAMES D. YAGER., *Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications.*, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research 1793 (10): 1540-1570. (2009)
- [35] DEVLIN, T. M., *Bioquímica.*, 4ª edición. Revertí, Barcelona. 2004.
- [36] FEARON ER, VOGELSTEIN B., *A genetic model for colorectal tumorigenesis.*, Cell 61 (5): 759-67. PMID 2188735. doi:10.1016/0092-8674(90)90186-I (junio de 1990).
- [37] CROCE CM., *Oncogenes and cancer.*, The New England Journal of Medicine 358 (5): 502-11. PMID 18234754. doi:10.1056/NEJMra072367. (enero de 2008).
- [38] YOUNG, R. J., *Introduction to Polymers 1987.*, Chapman y Hall ISBN 0-412-22170-5.
- [39] ALBERTS, BRUCE; ALEXANDER JOHNSON, JULIAN LEWIS, OTIN RAFF, KEITH ROBERTS Y PETER WALTER., *Molecular Biology of the Cell.*, 2008, Garland Science.

- [40] BELLANTUONO I., *Haemopoietic stem cells.*, The international journal of biochemistry y cell biology. 2004;36(4):607-20.
- [41] HORWITZ EM., *Stem cell plasticity: the growing potential of cellular therapy.*, Archives of medical research. 2003;34(6):600-6.
- [42] MARONE M, DE RITIS D, BONANNO G, MOZZETTI S, RUTELLA S, SCAMBIA G., *Cell cycle regulation in human hematopoietic stem cells: from isolation to activation.*, Leukemia y lymphoma. 2002;43(3):493-501.
- [43] HOFFMAN R BE, SHATTIL SJ, FURIE B, COHEN HJ, SILBERSTEIN LE., *Stem cell model of hematopoiesis.*, En: Hematology: Basic principles and practice. Philadelphia, EE.UU.: Churchill Livingstone2000. 126-38 p.
- [44] IVANOVA NB, DIMOS JT, SCHANIEL C, HACKNEY JA, MOORE KA, LEMISCHKA IR., *A stem cell molecular signature.*, Science. 2002;298(5593):601-4.
- [45] MARILÚ DOMÍNGUEZ PANTOJA, HÉCTOR ROMERO-RAMIREZ, JUAN CARLOS RODRÍGUEZ ALBA., *Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función.*, signature. Science. 2002;298(5593):601-4. 2015.
- [46] S. NIKOLOV, X. LAI, U.W. LIEBAL, O. WOLKENHAUER & J. VERA., *Integration of sensivity and bifutcation analysis to detect critical processes in a model combining signalling and cell population dynamics.*, International Journal of Systems Science, 41:1,81-105 (2010).
- [47] <https://www.google.com.mx/search?q=proceso+de+eritropoyesis&tbm=isch&tbs=ring>.

[48] JACKSON, Chassagnole et al., 2006.

[49] JELKMANN, 2004.

[50] LEWIS Y WARD, 2008.



# Apéndice

## (A1) Modelos con retardo.

El crecimiento logístico en una población está modelado por la siguiente ecuación diferencial

$$\frac{dN}{dt} = rN \left( 1 - \frac{N}{K} \right), \quad (6.1)$$

donde  $r$ ,  $K$  son constantes positivas, la tasa de natalidad per cápita es  $r \left( 1 - \frac{N}{K} \right)$ ; es decir, es dependiente de  $N$  y la constante  $K$  es la capacidad de carga del medio ambiente. La capacidad de carga  $K$  determina el tamaño de la población de estado estacionario estable, mientras que  $r$  es una medida de la velocidad a la que se alcanza; es decir, es una medida de la dinámica.

Una de las deficiencias de los modelos de poblaciones individuales como (6.1) es que se considera la tasa de natalidad para actuar instantáneamente mientras que puede haber un retardo de tiempo para tener en cuenta el tiempo necesario para alcanzar la madurez, el periodo finito de gestación y así sucesivamente. Se pueden incorporar estos retrasos al considerar los modelos de ecuaciones diferenciales con retardo de la forma

$$\frac{dN(t)}{dt} = f(N(t), N(t - \tau)) \quad (6.2)$$

donde  $\tau > 0$  es el retardo, el cuál es un parámetro. Uno de estos modelos, que ha sido

utilizado, es la extensión del modelo de crecimiento logístico (6.1), es decir, la ecuación de retardo diferencial

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \left( 1 - \frac{N(t-\tau)}{K} \right) \quad (6.3)$$

donde  $r, K, \tau$  son constantes positivas. Este dice que el efecto regulador depende de la población en un momento anterior,  $t - \tau$  en lugar de que en  $t$ .

El carácter de las soluciones de (6.3) y el tipo de condiciones de contorno requerido son bastante diferentes de las de (6.1). Tenga en cuenta que para calcular la solución para  $t > 0$  requerimos  $N(t)$  para todo  $-\tau \leq t \leq 0$ . Sin embargo, podemos obtener alguna impresión cualitativa de la clase de soluciones de (6.3) que son posibles.

Hacemos referencia a la siguiente figura:

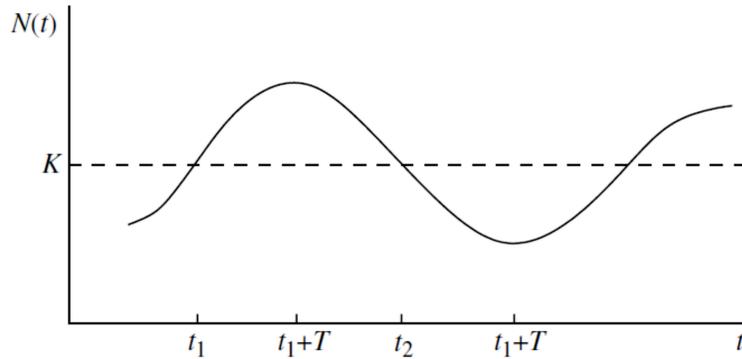


Figura 6.1: Solución esquemática del modelo de población de ecuación con retardo

Supongamos que para alguna  $t = t_1$ ,  $N(t_1) = K$  y que de un tiempo  $t < t_1$ ,  $N(t-\tau) < K$ . Luego de la ecuación (6.3)  $\left[ 1 - \frac{N(t-\tau)}{K} \right] > 0$ ,  $\frac{dN}{dt} > 0$  y por lo tanto  $N(t)$  en el instante  $t_1$  sigue aumentando. Cuando  $t = t_1 + \tau$ ,  $N(t-\tau) = N(t_1 + \tau - \tau) = N(t_1)$ ,  $N(t_1) = K$  y así  $\frac{dN}{dt} = 0$ . Para  $t_1 + \tau < t < t_2$ ,  $N(t-\tau) > 0$  y así  $\frac{dN}{dt} < 0$  y  $N(t)$  disminuye hasta  $t = t_2 + \tau$  desde entonces  $\frac{dN}{dt} = 0$  otra vez porque  $N(t_2 + \tau - \tau) = N(t_2) = K$ .

Por lo tanto existe la posibilidad de comportamiento oscilatorio.

Consideramos ahora la linealización de (6.3) sobre el estado estacionario  $N = K$ .

Ahora hacemos una adimensionalización para (6.3).

Sean

$$N = N_0 N^* \quad , \quad t = t_0 t^* \quad , \quad \tau = \tau_0 \tau^* \quad (6.4)$$

sustituyendo (6.4) en (6.3) obtenemos lo siguiente

$$\frac{N_0 dN^*}{t_0 dt^*} = r N_0 N^* \left[ 1 - \frac{N_0 N^* (t_0 t^* - \tau_0 \tau^*)}{K} \right]$$

ponemos

$$\begin{aligned} \frac{N_0}{K} = 1 & \quad \Rightarrow \quad N_0 = K \\ \frac{1}{r t_0} = 1 & \quad \Rightarrow \quad t_0 = \frac{1}{r} \end{aligned}$$

por lo tanto la ecuación (6.3) queda de la siguiente manera

$$\frac{dN(t)}{dt} = N(t) [1 - N(t - \tau)] \quad (6.5)$$

De la linealidad sobre el estado estacionario  $N = 1$ , tenemos que si ponemos  $N(t) = 1 + n(t)$

$$\begin{aligned} \frac{dn(t)}{dt} &= (1 + n(t)) [1 - 1 - n(t)] \\ &= -n(t - \tau) - n(t)n(t - \tau) \end{aligned}$$

entonces

$$\frac{dn(t)}{dt} \approx -n(t - \tau). \quad (6.6)$$

Primero estudiaremos la solución de ecuaciones diferenciales con retardo en general y posteriormente daremos un caso particular de la solución de la ecuación (6.6).

**Análisis de un modelo con retardo lineal.**

Tenemos la ecuación diferencial con retardo de primer orden.

$$y'(t) = \alpha y(t - \delta) \quad , \quad \delta > 0 \quad (6.7)$$

para  $\alpha, \delta$  arbitrarios.

Suponiendo que la ecuación (6.7) admite una solución en la forma  $y(t) = ce^{rt}$ , al sustituir en (6.7) se obtiene

$$cre^{rt} = \alpha ce^{r(t-\delta)} = \alpha ce^{rt} e^{-r\delta}$$

luego  $r = \alpha e^{-r\delta}$ , entonces  $re^{r\delta} = \alpha$ , por lo tanto  $re^{r\delta} - \alpha = 0$  es la ecuación característica no lineal.

Para  $\delta > 0$  fijo, definimos la función

$$f(r) = re^{r\delta} - \alpha \quad (6.8)$$

Necesitamos encontrar las raíces de  $f(r)$ ; es decir, las soluciones de

$$re^{r\delta} - \alpha = 0 \quad (6.9)$$

Si  $\alpha = 0$  la ecuación (6.7) se reduce a  $y'(t) = 0$  y la única solución de la ecuación (6.9) es  $r = 0$ .

Si  $\alpha \neq 0$  se tiene lo siguiente:

Analizamos el comportamiento para  $f(r) = re^{r\delta} - \alpha$ , luego derivando obtenemos lo

siguiente

$$f'(r) = r\delta e^{r\delta} + e^{r\delta}$$

$$r\delta e^{r\delta} + e^{r\delta} = 0$$

$$e^{r\delta}(r\delta + 1) = 0$$

$$r\delta + 1 = 0$$

entonces

$$r = -\frac{1}{\delta}$$

$$f''(r) = r\delta^2 e^{r\delta} + 2\delta e^{r\delta}$$

$$f''\left(-\frac{1}{\delta}\right) = -\delta e^{-1} + 2\delta e^{-1} = \frac{\delta}{e} > 0$$

por lo tanto  $-\frac{1}{\delta}$  es mínimo. Ahora se estudian tres casos para la función

$$f\left(-\frac{1}{\delta}\right) = -\frac{1}{\delta}e^{-1} - \alpha$$

**Caso 1:**  $f\left(-\frac{1}{\delta}\right) > 0$

En este caso tenemos que  $-\frac{1}{\delta}e^{-1} - \alpha > 0$ , entonces  $\alpha < -\frac{1}{\delta e} < 0$ .

En este caso  $f(r)$  no tiene raíces reales.

**Caso 2:**  $f\left(-\frac{1}{\delta}\right) = 0$

En este caso tenemos que  $-\frac{1}{\delta}e^{-1} - \alpha = 0$ , entonces  $\alpha = -\frac{1}{\delta e}$ .

Aquí  $f(r)$  tiene exactamente una raíz real,  $r = -\frac{1}{\delta}$ .

**Caso 3:**  $f\left(-\frac{1}{\delta}\right) < 0$

En este caso tenemos que  $-\frac{1}{\delta}e^{-1} - \alpha < 0$ , entonces  $-\frac{1}{\delta e} < \alpha < 0$ .

$f(r)$  tiene exactamente dos raíces reales, ambas negativas.

El caso de nuestro interés es el Caso 1 el cual estudiaremos con más detalle.

Caso 1.  $\alpha < -\frac{1}{\delta e} < 0$ . En este caso  $f(r)$  no tiene raíces reales, pero podemos buscar raíces complejas  $z = p \pm iq$  tales que  $ze^{z\delta} - \alpha = 0$ , es decir,

$$(p + iq)e^{(p+iq)\delta} - \alpha = 0 \quad , \quad (p + iq)e^{\delta p}(\cos \delta q + i \sin \delta q) - \alpha = 0$$

Igualando a cero la parte real e imaginaria obtenemos

$$pe^{\delta p} \cos(\delta q) - qe^{\delta p} \sin(\delta q) - \alpha = 0 \quad \Rightarrow \quad p \cos \delta q - q \sin \delta q = \alpha e^{-p\delta} \quad (6.10)$$

$$pe^{\delta p} \sin(\delta q) + qe^{\delta p} \cos(\delta q) = 0 \quad \Rightarrow \quad q \cos \delta q + p \sin \delta q = 0 \quad (6.11)$$

Como  $q \neq 0$ , la ecuación (6.11) se puede escribir en la siguiente forma

$$p = -q \cot(q\delta) \quad , \quad q \neq 0 \quad (6.12)$$

De la ecuación (6.12) se tiene que  $p \rightarrow -\frac{1}{\delta}$  cuando  $q \rightarrow 0$ , ya que

$$\lim_{q \rightarrow 0} (-q \cot(q\delta)) = \lim_{q \rightarrow 0} \frac{-q\delta \cos(q\delta)}{\delta \sin(q\delta)} = \lim_{q \rightarrow 0} \frac{-\cos(q\delta)}{\delta \frac{\sin(q\delta)}{q\delta}} = -\frac{1}{\delta}$$

De manera que (6.10) y (6.11) se satisfacen con  $(p, q) = (-\frac{1}{\delta}, 0)$ . Ahora sustituimos (6.12)

en (6.10)

$$\begin{aligned} -q \cot(q\delta) \cos(q\delta) - q \sin(q\delta) &= \alpha e^{q\delta \cot(q\delta)} \\ -q \sin(q\delta) \frac{\cos(q\delta)}{\sin(q\delta)} \cos(q\delta) - q \sin^2(q\delta) &= \alpha \sin(q\delta) e^{q\delta \cot(q\delta)} \\ -q &= \alpha \sin(q\delta) e^{q\delta \cot(q\delta)} \end{aligned}$$

entonces

$$q = -\alpha \sin(q\delta) e^{q\delta \cot(q\delta)} \quad (6.13)$$

Sea  $x = q\delta$ . Entonces la ecuación (6.13) es

$$x = -\alpha\delta \sin(x)e^{x \cot(x)} \quad , \quad \text{donde} \quad -\delta\alpha > \frac{1}{e} \quad (6.14)$$

Para resolver (6.14) encontramos la intersección de

$$y = x \quad y \quad y = -\alpha\delta \sin(x)e^{x \cot(x)} \quad (6.15)$$

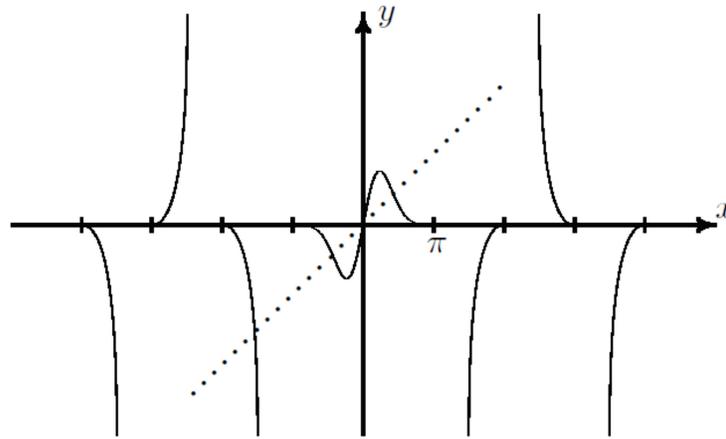


Figura 6.2: Gráfica de las funciones  $y = x$  (línea punteada) &  $y = -\alpha\delta \sin(x)e^{x \cot(x)}$  (líneas continuas).

De la gráfica anterior podemos ver que la ecuación (6.14) tiene infinitas soluciones.

Ahora, sea  $x_k$  una raíz de (6.14). Como  $q = \frac{x}{\delta}$ , sea  $q_k = \frac{x_k}{\delta}$ . Los valores de  $p_k$  se calculan con la ecuación (6.12) usando los valores de  $q_k$ . Entonces las raíces de la ecuación (6.9) son  $p_k + iq_k$  y las soluciones características son  $e^{p_k t} \cos(q_k t)$  y  $e^{p_k t} \sin(q_k t)$ . Como (6.7) es lineal, la solución formal de la ecuación diferencial con retardo cuando  $\alpha < -\frac{1}{\delta e}$  es

$$y(t) = \sum_{k=0}^{\infty} e^{p_k t} \left[ C_{1k} \cos(q_k t) + C_{2k} \sin(q_k t) \right],$$

donde  $C_{1k}$  y  $C_{2k}$  son constantes.

Caso 2.  $\alpha = -\frac{1}{\delta e}$ . En este caso la solución es:

$$y(t) = C_0 e^{(-\frac{1}{\delta})t} + \sum_{k=0}^{\infty} e^{p_k t} \left[ C_{1k} \cos(q_k t) + C_{2k} \sin(q_k t) \right],$$

Caso 3.  $-\frac{1}{\delta e} < \alpha < 0$  la solución es:

$$y(t) = C_1 e^{r_0 t} + C_2 e^{r_1 t} + \sum_{k=0}^{\infty} e^{p_k t} \left[ C_{1k} \cos(q_k t) + C_{2k} \sin(q_k t) \right],$$

donde  $p_k$  y  $q_k$  son las raíces de (6.10) y (6.11) para el rango de valores de  $\alpha$ , y  $r_0$  y  $r_1$  son las raíces reales de (6.9).

Caso 4.  $\alpha > 0$ . La solución es:

$$y(t) = C_3 e^{r t} + \sum_{k=0}^{\infty} e^{p_k t} \left[ C_{1k} \cos(q_k t) + C_{2k} \sin(q_k t) \right],$$

donde  $p_k$  y  $q_k$  son las raíces de (6.10) y (6.11) para  $\alpha > 0$ .

Como ejemplo tenemos la siguiente ecuación con retardo lineal

$$\frac{dN}{dt} = -\frac{\pi}{2\tau} N(t - \tau)$$

y su solución es

$$N(t) = A \cos\left(\frac{\pi t}{2\tau}\right)$$

**(A2) Bifurcación de Hopf.**

El comportamiento dinámico de muchos procesos físicos y biológicos vienen modelados por un sistema de ecuaciones. En general estas ecuaciones son no lineales y, además, dependen de ciertos parámetros que representan los posibles valores de las magnitudes que fijan el caso concreto de procesos o el control del sistema.

La elección de los valores concretos de los parámetros del sistema determina los posibles estados de equilibrio del mismo y su modo de respuesta dinámica ante las pequeñas perturbaciones de cada estado de equilibrio. Al evolucionar con continuidad los valores de los parámetros, los posibles estados de equilibrio van cambiando, de manera que pueden surgir algunos nuevos equilibrios o desaparecer otros o simplemente cambiar sus propiedades.

En términos generales, el análisis del carácter de un punto de equilibrio de un sistema dinámico, es decir, la discusión de si es o no estable, se remite a la investigación de la estabilidad del origen como punto de equilibrio del sistema linealizado.

Básicamente el signo de la parte real de los valores propios de la matriz de coeficientes del sistema linealizado es quien fija la estabilidad, que se garantiza cuando todos los valores propios tienen parte real negativa.

En sistemas dinámicos dependientes de parámetros, el modelo linealizado también cambiará al modificarse los valores de dichos parámetros de manera que el carácter de los correspondientes puntos de equilibrio puede resultar alterado. Los cambios cualitativos del carácter de un determinado punto de equilibrio son el resultado de lo que se denomina una **bifurcación**.

En sistemas con un sólo parámetro la pérdida de estabilidad se produce genéricamente

mediante dos posibles mecanismos netamente diferenciados.

En el primero de ellos, un valor propio real inicialmente negativo evoluciona con el cambio de los valores del parámetro hacia el semiplano real positivo. Puede demostrarse que, también genéricamente, en este caso se pierde la estabilidad por la confluencia del punto de equilibrio estable (nodo) con otro inestable (silla). Este fenómeno se denomina por esta razón bifurcación nodo-silla.

La segunda posibilidad aparece cuando la estabilidad se pierde como consecuencia de que un par de valores propios complejos conjugados atraviesan el eje imaginario con lo que el punto de equilibrio se vuelve inestable. En este caso genéricamente se produce lo que se denomina una bifurcación de Hopf.

La característica esencial de la bifurcación de Hopf es que, para valores del parámetro cercanos al valor de bifurcación, se produce la aparición de un ciclo límite del sistema en las cercanías del estado de equilibrio. Existen dos posibilidades diferentes, de propiedades y consecuencias prácticas muy distintas.

En primer lugar, el ciclo límite (que será inestable) puede coexistir con el punto de equilibrio estable, antes de que el parámetro alcance el valor de bifurcación. En este caso la bifurcación de Hopf se denomina **subcrítica**, y supone en la práctica una limitación del dominio de atracción del punto de equilibrio.

Como segunda posibilidad, el ciclo límite puede surgir una vez que se ha transpuesto el valor de bifurcación. En este caso se habla de una bifurcación de Hopf **supercrítica**, en la que el ciclo límite es estable. En este supuesto el ciclo constituye un atractor que mitiga la inestabilidad del punto de equilibrio.

**Teorema 6.1** (Andronov-Hopf). *Considerese el sistema dinámico*

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, p), \quad \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n, \quad p \in \mathbb{R}$$

donde  $\mathbf{f}$  es suave.

Si existe un punto fijo  $\mathbf{x}_e(p)$  para  $p \in I(\text{intervalo}) \subset \mathbb{R}$  y en  $\mathbf{x}_e(p)$  el sistema tiene Jacobiano  $J(\mathbf{x}_e)$  con un par de valores propios complejos conjugados  $\lambda(p) = \mathbf{m}(p) \pm i\mathbf{n}(p)$  para el cual, a un valor crítico de  $p(= p_c) \in I$ ,

- $\mathbf{m}(p_c) = 0$
- $\mathbf{n}(p_c) \neq 0$
- $\frac{d\mathbf{m}}{dp}(p_c) \neq 0$ ,

entonces, cuando  $p$  pasa a través de  $p_c$ ,  $\mathbf{x}_e(p)$  cambia la estabilidad y una bifurcación de ciclo límite a partir de ella.

A continuación se estudia detalladamente el Teorema de Andronov-Hopf para el caso particular en un sistema dinámico bidimensional.

### (A3) Bifurcación de Hopf en un sistema dinámico bidimensional.

Estudiaremos en detalle un ejemplo de sistema diferencial plano dependiente de un parámetro que presenta una bifurcación de Hopf.

Consideremos el siguiente sistema dinámico bidimensional

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, y) = \mu x - \omega_0 y + (ax - by)(x^2 + y^2) \\ \dot{y} &= g(x, y) = \omega_0 x + \mu y + (bx + ay)(x^2 + y^2) \end{aligned} \tag{6.16}$$

donde la primera indica derivada respecto al tiempo, se supone que  $a$ ,  $b$  y  $\omega_0$  son tres valores reales fijos y que  $\mu$  es un parámetro real. Se supone además que  $\omega_0 > 0$ .

Para buscar los puntos de equilibrio se presenta este sistema, igualamos a cero el sistema (6.16), obteniendo un punto de equilibrio en el origen del plano.

Para estudiar la estabilidad de este punto de equilibrio, debemos hallar los valores propios de este sistema. Por lo tanto, calculamos la matriz Jacobiana del sistema

$$\begin{aligned} J(0,0) &= \left( \begin{array}{cc} \frac{\partial f(x,y)}{\partial x} & \frac{\partial f(x,y)}{\partial y} \\ \frac{\partial g(x,y)}{\partial x} & \frac{\partial g(x,y)}{\partial y} \end{array} \right)_{x=0,y=0} \\ &= \left( \begin{array}{cc} \mu + 3ax^2 + ay^2 - 2byx & -\omega_0 + 2axy - bx^2 - 3by^2 \\ \omega_0 + 3bx^2 + by^2 + 2ayx & \mu + abxy + ax^2 + 3ay^2 \end{array} \right)_{x=0,y=0} \\ &= \left( \begin{array}{cc} \mu & -\omega_0 \\ \omega_0 & \mu \end{array} \right) \end{aligned}$$

Calculamos los valores propios, es decir, buscamos los valores de  $\lambda$  tales que  $|J - \lambda I| = 0$ .

$$\begin{vmatrix} \mu - \lambda & -\omega_0 \\ \omega_0 & \mu - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Los valores propios son el par de números complejos conjugados

$$\lambda_{1,2} = \mu \pm i\omega_0.$$

de manera que puede asegurarse que el origen es un punto de equilibrio estable si el parámetro  $\mu$  es negativo, e inestable si el parámetro  $\mu$  es positivo. Obviamente el valor  $\mu = 0$  corresponde a una situación de bifurcación.

Vamos a comprobar que además de este punto de equilibrio el sistema presenta, para determinados valores del parámetro  $\mu$ , un ciclo límite, que de hecho es un círculo centrado en el origen. Introduciendo la función compleja

$$z(t) = x(t) + iy(t), \quad (6.17)$$

esta variable satisface la ecuación diferencial

$$\begin{aligned} \dot{z} &= \dot{x} + i\dot{y} \\ &= \mu x - \omega_0 y + (ax - by)(x^2 + y^2) + i[\omega_0 x + \mu y + (bx + ay)(x^2 + y^2)] \\ &= \mu(x + iy) + i\omega_0(x + iy) + (x^2 + y^2)[(ax + by) + i(bx + ay)], \end{aligned}$$

y por lo tanto podemos escribir el sistema (6.16) en la forma

$$\dot{z} = \mu z + i\omega_0 z + (a + bi)z|z|^2.$$

Hemos probado así que el sistema se puede escribir en la forma

$$z'(t) = (\mu + i\omega_0)z + (a + ib)z|z|^2. \quad (6.18)$$

Si usamos la forma polar

$$z(t) = \rho(t)e^{i\theta(t)}, \quad (6.19)$$

se tiene que

$$z'(t) = \rho'(t)e^{i\theta(t)} + \rho(t)e^{i\theta(t)}i\theta'(t). \quad (6.20)$$

sustituyendo la ecuación (6.19) en (6.18) obtenemos

$$z'(t) = (\mu + i\omega_0)\rho(t)e^{i\theta(t)} + (a + ib)\rho^3(t)e^{i\theta(t)}, \quad (6.21)$$

e igualando las ecuaciones (6.20) y (6.21) obtenemos:

$$\begin{aligned}\rho'(t)e^{i\theta(t)} + \rho(t)e^{i\theta(t)}i\theta'(t) &= (\mu + i\omega_0)\rho(t)e^{i\theta(t)} + (a + ib)\rho^3(t)e^{i\theta(t)} \\ \rho'(t) + \rho(t)i\theta'(t) &= (\mu + i\omega_0)\rho(t) + (a + ib)\rho^3(t).\end{aligned}$$

igualando la parte real y la imaginaria, resultan las ecuaciones

$$\begin{aligned}\frac{d\rho}{dt} &= \mu\rho + a\rho^3 \quad (\text{evolución del radio polar}), \\ \frac{d\theta}{dt} &= \omega_0 + b\rho^2 \quad (\text{evolución del ángulo polar}).\end{aligned}$$

La primera ecuación

$$\frac{d\rho}{dt} = \mu\rho + a\rho^3, \quad (6.22)$$

que sólo tendrá sentido para  $\rho > 0$ , no depende del ángulo polar, por lo tanto está desacoplada y puede estudiarse por separado.

Para encontrar los puntos de equilibrio de la ecuación diferencial (6.22), debemos igualar dicha ecuación a cero. De esta manera llegamos

$$\mu\rho + a\rho^3 = 0 \iff \rho(\mu + a\rho^2) = 0,$$

y obtenemos un punto de equilibrio en  $\rho = 0$  para cualquier valor de  $\mu$ , que se corresponde con el punto de equilibrio existente en el origen del sistema original. Además, la ecuación presenta en ciertos casos un segundo punto de equilibrio, que viene dada por la solución positiva de la ecuación

$$\mu + a\rho^2 = 0,$$

en el supuesto de que esta ecuación tenga raíces positivas.

Despejando, esta solución viene dada por

$$\rho(\mu) = \sqrt{-\frac{\mu}{a}},$$

y existe como solución real cuando el radicando es positivo, es decir, cuando el producto  $a\mu$  es negativo.

La existencia de este punto de equilibrio  $\rho(\mu)$  para el radio polar supone que en el sistema original existe un círculo estacionario centrado en el origen, cuyo radio es este valor de equilibrio  $\rho(\mu)$ .

Esta órbita del sistema será estable o inestable según el punto de equilibrio de la ecuación diferencial del radio polar sea estable o inestable. Para analizar la estabilidad del ciclo límite de radio  $\rho(\mu)$ , bastará analizar el signo de la derivada, que viene dada por

$$\frac{d}{d\rho}(\mu\rho + a\rho^3) \Big|_{\rho=\sqrt{-\frac{\mu}{a}}} = \mu + 3a\left(-\frac{\mu}{a}\right) = -2\mu.$$

Se obtiene así que el punto de equilibrio, y por tanto el ciclo límite asociado, es estable cuando  $\mu > 0$  e inestable cuando  $\mu < 0$ .

Las ecuaciones diferenciales del sistema en coordenadas polares se pueden integrar, obteniendo con ello las soluciones del sistema explícitamente. Para simplificar la exposición supondremos que  $b = 0$  y  $\omega_0 = 1$ , lo que supone prácticamente que  $\theta = t$ .

Si la condición inicial es  $\rho(0) = \rho_0 > 0$ , separando variables se tiene

$$\int_{\rho_0}^{\rho} \frac{d\rho}{\mu\rho + a\rho^3} = \int_0^t dt,$$

por fracciones parciales se obtiene

$$\int_{\rho_0}^{\rho} \frac{d\rho}{\mu\rho + a\rho^3} = \int_{\rho_0}^{\rho} \left[ \frac{1}{\mu\rho} - \frac{a\rho}{\mu(\mu + a\rho^2)} \right] d\rho = \frac{1}{\mu} \left[ \ln \left| \frac{\rho}{(\mu + a\rho^2)^{\frac{1}{2}}} \right| \right]_{\rho_0}^{\rho}$$

por lo tanto

$$\frac{1}{\mu} \left[ \ln \left| \frac{\rho}{(\mu + a\rho^2)^{\frac{1}{2}}} \right| \right] = t + c, \quad (6.23)$$

$$c = \frac{1}{\mu} \ln \frac{\rho_0}{|\mu + a\rho_0^2|^{\frac{1}{2}}} \quad (6.24)$$

sustituyendo (6.24) en la ecuación (6.23) y multiplicando la ecuación por  $2\mu$  obtenemos

$$2 \ln \frac{\rho}{|\mu + a\rho^2|^{\frac{1}{2}}} = 2\mu t + 2 \ln \frac{\rho_0}{|\mu + a\rho_0^2|^{\frac{1}{2}}}$$

de donde se deduce que la dependencia de  $\rho$  y  $t$  viene establecida por la ecuación

$$\frac{\rho^2}{|\mu + a\rho^2|} = \frac{\rho_0^2}{|\mu + a\rho_0^2|} e^{2\mu t}. \quad (6.25)$$

Para analizar las soluciones de (6.25), es conveniente distinguir dos casos, determinados por el signo del producto  $a\mu$ .

**Caso 1:**  $a\mu > 0$ .

En este caso el signo de  $\mu$  coincide con el signo de  $a$  y, como ya hemos visto, no existe ciclo límite.

Haciendo  $\frac{\mu}{a} = r^2$ , la relación entre  $\rho$  y  $t$  se puede escribir como

$$\frac{\rho^2}{\mu + a\rho^2} = \frac{\rho_0^2}{\mu + a\rho_0^2} e^{2\mu t},$$

despejando  $\rho$  se deduce la expresión de su dependencia explícita de  $t$ , que es como sigue

$$\rho = \frac{\rho_0 e^{\mu t}}{\sqrt{1 + \frac{\rho_0^2}{r^2} (1 - e^{2\mu t})}}. \quad (6.26)$$

Las soluciones presentan entonces un comportamiento radicalmente diferente según que el parámetro  $\mu$  sea negativo o positivo.

**i)**  $\mu < 0$ .

En este caso, el radicando del denominador es siempre positivo, por lo que la solución

está definida en todo el intervalo  $[0, \infty)$ . Además se cumple

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \rho = 0,$$

es decir, el origen es un punto de equilibrio asintóticamente estable cuyo dominio de atracción es todo el plano. La Figura 6.3 representa un aspecto de las trayectorias en este caso.

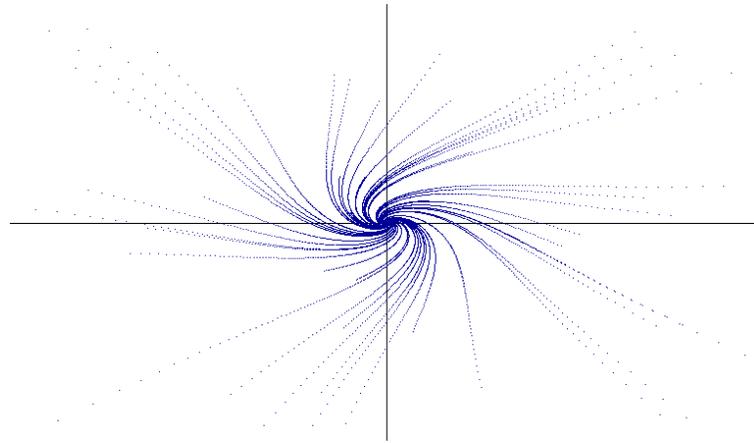


Figura 6.3:  $\mu < 0$ ,  $a < 0$ , foco estable.

**ii)**  $\mu > 0$ .

En este caso el radicando sólo tiene sentido en el intervalo  $[0, t_\infty]$ , donde

$$t_\infty = \frac{1}{2\mu} \ln\left(1 + \frac{r^2}{\rho_0^2}\right),$$

ya que

$$1 + \frac{\rho_0^2}{r^2}(1 - e^{2\mu t}) > 0 \Rightarrow \frac{r^2}{\rho_0^2} + 1 - e^{2\mu t} > 0 \Rightarrow 1 + \frac{r^2}{\rho_0^2} > e^{2\mu t} \Rightarrow \ln\left(1 + \frac{r^2}{\rho_0^2}\right) > 2\mu t,$$

por lo tanto

$$t < \frac{1}{2\mu} \ln\left(1 + \frac{r^2}{\rho_0^2}\right),$$

cuando

$$t \rightarrow \frac{1}{2\mu} \ln\left(1 + \frac{r^2}{\rho_0^2}\right),$$

entonces

$$\sqrt{1 + \frac{\rho_0^2}{r^2}(1 - e^{2\mu t})} \rightarrow 0$$

y además se tiene

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \rho = \infty,$$

por lo tanto la solución se hace no acotada en un tiempo finito.

Esta situación indica que el origen es un punto de equilibrio inestable. La Figura 6.4 representa trayectorias típicas del sistema en este supuesto.

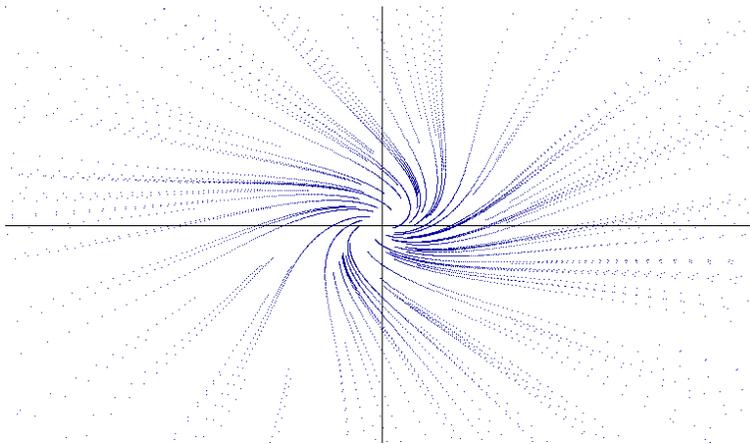


Figura 6.4:  $\mu > 0$ ,  $a > 0$ , foco inestable.

### Caso 2: $a\mu < 0$ .

En este caso, los signos de  $\mu$  y de  $a$  son diferentes y, como antes apuntamos, existe un ciclo límite. Poniendo  $\frac{\mu}{a} = -r^2$ , el ciclo límite es un círculo centrado en el origen de radio  $r$ .

Luego tenemos

$$\frac{\rho^2}{\mu + a\rho^2} = \frac{\rho_0^2}{\mu + a\rho_0^2} e^{2\mu t} \implies \frac{\rho^2}{a(\frac{\mu}{a} + \rho^2)} = \frac{\rho_0^2}{a(\frac{\mu}{a} + \rho_0^2)} e^{2\mu t}.$$

Por lo tanto la relación entre  $\rho$  y  $t$  se escriben en la siguiente forma

$$\frac{\rho^2}{|\rho^2 - r^2|} = \frac{\rho_0^2}{|\rho_0^2 - r^2|} e^{2\mu t}.$$

Dado que la ecuación presenta un punto de equilibrio en  $\rho = r$ , podemos ver que si  $\rho_0 > r$  se cumplirá que  $\rho > r$  para todo  $t > 0$ .

Análogamente, si  $\rho_0 < r$  también será  $\rho < r$  para todo  $t > 0$ .

Con esta observación, se deduce que la anterior relación entre  $\rho$  y  $t$  se pueden escribir en la forma

$$\frac{\rho^2}{\rho^2 - r^2} = \frac{\rho_0^2}{\rho_0^2 - r^2} e^{2\mu t},$$

puesto que las diferencias  $\rho^2 - r^2$  y  $\rho_0^2 - r^2$  tienen en todo caso el mismo signo. Despejando en esta ecuación el valor de  $\rho$  se tiene

$$\rho = \frac{\rho_0 e^{\mu t}}{\sqrt{1 + \frac{\rho_0^2}{r^2}(e^{2\mu t} - 1)}}. \tag{6.27}$$

De nuevo, el comportamiento de la solución es diferente según el valor del parámetro  $\mu$  sea positivo o negativo.

**i)  $\mu > 0$ .**

En este caso el radicando del denominador es siempre positivo, cualquiera que sea el valor de  $\rho \neq r$ ; además

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \rho = r.$$

En el sistema original, esto viene a decir que el origen del sistema es un punto de equilibrio inestable, el cual se encuentra rodeado por una órbita cerrada aislada (ciclo límite), que es

única y estable. El ciclo límite es un círculo de radio  $\rho(\mu) = r$  cuyo dominio de atracción es todo el plano, salvo el origen que es un punto de equilibrio inestable. Todas las órbitas que empiezan fuera o dentro del ciclo límite, excluyendo el origen, tienden a este ciclo cuando  $t \rightarrow \infty$ .

Este cambio de comportamiento al inestabilizarse el origen y llegar a una oscilación auto-sostenida es el típico en una **bifurcación de Hopf supercrítica**. La Figura 6.5 representa varias trayectorias del sistema, algunas que comienzan dentro del ciclo límite y otras en su exterior.

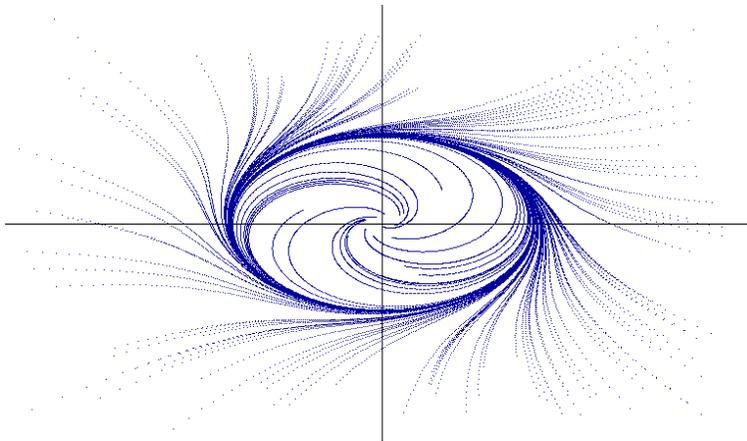


Figura 6.5:  $\mu > 0$ ,  $a < 0$ , ciclo límite estable.

**ii)  $\mu < 0$ .**

En este supuesto, es necesario distinguir los dos casos a)  $\rho_0 < r$  y b)  $\rho_0 > r$ , es decir, que el punto inicial esté situado dentro o fuera del ciclo límite.

**a)  $\rho_0 < r$ .**

El radicando del denominador de (6.27) siempre toma valores positivos, con lo que la

solución existe para todo  $t > 0$  y además se cumple que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} = 0.$$

b)  $\rho_0 > r$ .

En cambio, en este caso, la solución sólo existe mientras

$$1 + \frac{\rho_0^2}{r^2}(e^{2\mu t} - 1) \leq 0 \implies e^{2\mu t} - 1 \leq -\frac{r^2}{\rho_0^2} \implies 2\mu t \leq \ln\left(1 - \frac{r^2}{\rho_0^2}\right),$$

por lo tanto

$$t \leq \frac{1}{2\mu} \ln\left(1 - \frac{r^2}{\rho_0^2}\right).$$

Además se cumple que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \rho = \infty.$$

Esta situación se corresponde con el hecho de que el origen es un punto de equilibrio estable cuyo dominio de atracción es el círculo centrado en el mismo de radio  $r$ , y que este círculo es un ciclo límite inestable, lo cual es típico en una **bifurcación de Hopf subcrítica**. La Figura 6.6 representa varias soluciones de este caso.

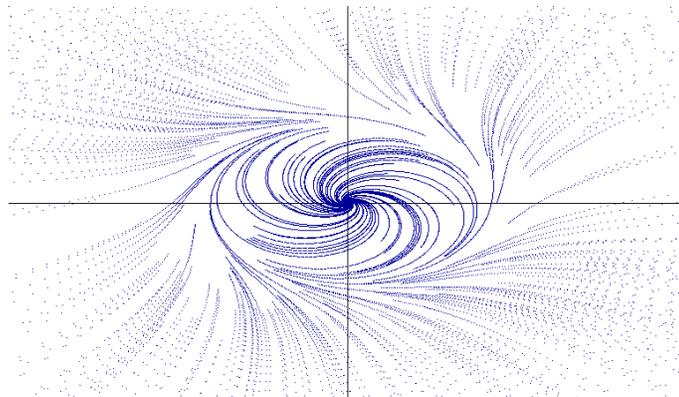


Figura 6.6:  $\mu < 0$ ,  $a > 0$ , ciclo límite inestable.

**(A4) Definiciones.**

Daremos algunas definiciones biológicas y bioquímicas que nos permitirán comprender mucho mejor los procesos estudiados en este trabajo.

**Definición 6.0.1** (Transducción de señal). *La transducción de señal ocurre cuando una molécula de señalización de fluido extracelular activa un receptor de superficie de la célula. A su vez, este receptor altera moléculas intracelulares creando una respuesta. Hay dos etapas en este proceso:*

1. *Una molécula de señalización activa un receptor específico en la membrana celular.*
2. *Un segundo mensajero transmite la señal hacia la célula, provocando una respuesta fisiológica.*

*En cualquiera de las etapas, la señal puede ser amplificada. Por lo tanto, una molécula de señalización puede causar muchas respuestas.[30,31]*

**Definición 6.0.2** (Expresión génica). *La expresión génica es el proceso por medio del cual todos los microorganismos procariotas y células eucariotas transforman la información codificada por los ácidos nucleicos en las proteínas necesarias para su desarrollo, funcionamiento y reproducción con otros organismos. La expresión génica es clave para la creación de un fenotipo.[35]*

**Definición 6.0.3** (Producto génico). *El producto génico es el material bioquímico, ya sea ARN o proteína, resultado de la expresión de un gen. Algunas veces se usa una medida de la cantidad de producto génico para inferir qué tan activo es un gen. Cantidades anormales de producto génico pueden correlacionarse con alelos causantes de enfermedades, tal como la sobreactividad de los oncogenes, que pueden causar cáncer.[36,37]*

**Definición 6.0.4** (Diferenciación celular). *La diferenciación celular es el proceso por el cual las células de un linaje celular concreto (el linaje celular se determina en el momento de la formación del embrión) sufren modificaciones en su expresión génica, para adquirir la morfología y las funciones de un tipo celular específico y diferente al resto de tipos celulares del organismo. Cualquier célula que presente potencia (capacidad de diferenciación) es lo que se denomina célula madre. Estas pueden clasificarse según su capacidad de diferenciación en totipotentes, pluripotentes, multipotentes y unipotentes.*[32]

**Definición 6.0.5** (Proliferación celular). *La proliferación celular designa el desarrollo de las células. La proliferación celular se realiza a través de la mitosis, un fenómeno en el cual la célula de base se divide y da lugar al nacimiento de dos células hijas idénticas. La proliferación celular es normal en un organismo en desarrollo (en el feto, por ejemplo) o en un proceso de cicatrización. Sin embargo, puede ser excesivo y patológico en caso de cáncer. En estos casos la proliferación celular es incontrolable y dá lugar al nacimiento del tumor.*[33]

**Definición 6.0.6** (Fosforilación). *La fosforilación es la adición de un grupo fosfato a cualquier otra molécula. Su papel predominante en la bioquímica lo convierte en un importante objeto de investigación sobre todo en la fosforilación de proteínas y de fructosa. En el metabolismo, la fosforilación es el mecanismo básico de transporte de energía desde los lugares donde se produce hasta los lugares donde se necesita. Asimismo, es uno de los principales mecanismos de regulación de la actividad de proteínas en general y de las enzimas en particular.*[34]

**Definición 6.0.7** (Citoquinas). *Las citocinas (también denominadas citoquinas) son pro-*

teínas que regulan la función de las células que las producen sobre otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados. Las citocinas secretadas por linfocitos se llaman linfocinas, aquellas producidas por macrófagos (Mf) son monocinas, etc. (dependiendo del tipo de célula). Su acción fundamental consiste en la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias.

**Definición 6.0.8** (Tirosina quinasa). *Una tirosina quinasa es una enzima que puede transferir un grupo fosfato a un residuo de tirosina de una proteína. Estas enzimas son un subgrupo de un gran conjunto de proteína quinasa. La fosforilación es una importante función de la transducción de señales que regula la actividad enzimática. Las hormonas que actúan sobre los receptores asociados a tirosina quinasa son generalmente factores de crecimiento que promueven la división celular, como por ejemplo la insulina, el factor de crecimiento insulínico y el factor de crecimiento epidérmico.*

**Definición 6.0.9** (Translocación proteica). *La translocación proteica es el proceso de liberación del ribosoma a la superficie de los orgánulos y la introducción de la proteína “inmadura” en su interior.*

**Definición 6.0.10** (Monómero). *Un monómero es una molécula de pequeña masa molecular que está unida a otros monómeros, a veces cientos o miles, por medio de enlaces químicos, generalmente covalentes, formando macromoléculas llamadas polímeros.[38,39]*

**(A5) Cálculos con Maple 17:**

> restart;

> with(linalg) :

> ec1 :=  $\gamma[0] - \gamma[2] \cdot y[1] \cdot y[6] - \gamma[1] \cdot y[1] = 0;$   

$$ec1 := -\gamma_2 y_1 y_6 - \gamma_1 y_1 + \gamma_0 = 0 \quad (1)$$

> ec2 :=  $\gamma[2] \cdot y[1] \cdot y[6] - \gamma[3] \cdot y[2] = 0;$   

$$ec2 := \gamma_2 y_1 y_6 - \gamma_3 y_2 = 0 \quad (2)$$

> ec3 :=  $\gamma[5] \cdot (S[TOT] - 2 \cdot y[3] - 2 \cdot y[4]) \cdot y[2] - \gamma[6] \cdot y[3] = 0;$   

$$ec3 := \gamma_5 (S_{TOT} - 2 y_3 - 2 y_4) y_2 - \gamma_6 y_3 = 0 \quad (3)$$

> ec4 :=  $\gamma[6] \cdot y[3] - \gamma[4] \cdot y[4] = 0;$   

$$ec4 := -\gamma_4 y_4 + \gamma_6 y_3 = 0 \quad (4)$$

> ec5 :=  $y[5] \cdot \gamma[7] \cdot y[4] \cdot \beta - \gamma[8] \cdot y[5] = 0;$   

$$ec5 := \beta \gamma_7 y_4 y_5 - \gamma_8 y_5 = 0 \quad (5)$$

> ec6 :=  $\gamma[9] - \gamma[10] \cdot y[6] = 0;$   

$$ec6 := -\gamma_{10} y_6 + \gamma_9 = 0 \quad (6)$$

> solve( {ec1, ec2, ec3, ec4, ec5, ec6}, {y[1], y[2], y[3], y[4], y[5], y[6]});

$$\left\{ \begin{aligned} y_1 &= \frac{\gamma_0 \gamma_{10}}{\gamma_1 \gamma_{10} + \gamma_2 \gamma_9}, y_2 = \frac{\gamma_2 \gamma_0 \gamma_9}{\gamma_3 (\gamma_1 \gamma_{10} + \gamma_2 \gamma_9)}, y_3 \\ &= \frac{\gamma_5 \gamma_2 \gamma_0 \gamma_9 S_{TOT} \gamma_4}{2 \gamma_0 \gamma_2 \gamma_4 \gamma_5 \gamma_9 + 2 \gamma_0 \gamma_2 \gamma_5 \gamma_6 \gamma_9 + \gamma_1 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_6 \gamma_{10} + \gamma_2 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_6 \gamma_9}, y_4 \\ &= \frac{\gamma_6 \gamma_5 \gamma_2 \gamma_0 \gamma_9 S_{TOT}}{2 \gamma_0 \gamma_2 \gamma_4 \gamma_5 \gamma_9 + 2 \gamma_0 \gamma_2 \gamma_5 \gamma_6 \gamma_9 + \gamma_1 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_6 \gamma_{10} + \gamma_2 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_6 \gamma_9}, y_5 = 0, y_6 = \frac{\gamma_9}{\gamma_{10}} \end{aligned} \right\} \quad (7)$$

> ec11 :=  $\gamma[0] - \gamma[2] \cdot y[1] \cdot y[6] - \gamma[1] \cdot y[1] = 0;$   

$$ec11 := -\gamma_2 y_1 y_6 - \gamma_1 y_1 + \gamma_0 = 0 \quad (8)$$

> ec12 :=  $\gamma[2] \cdot y[1] \cdot y[6] - \gamma[3] \cdot y[2] = 0;$   

$$ec12 := \gamma_2 y_1 y_6 - \gamma_3 y_2 = 0 \quad (9)$$

> ec13 :=  $\gamma[5] \cdot (S[TOT] - 2 \cdot y[3] - 2 \cdot y[4]) \cdot y[2] - \gamma[6] \cdot y[3] = 0;$   

$$ec13 := \gamma_5 (S_{TOT} - 2 y_3 - 2 y_4) y_2 - \gamma_6 y_3 = 0 \quad (10)$$

> ec14 :=  $\gamma[6] \cdot y[3] - \gamma[4] \cdot y[4] \cdot L = 0;$   

$$ec14 := -L \gamma_4 y_4 + \gamma_6 y_3 = 0 \quad (11)$$

> ec15 :=  $y[5] \cdot N \cdot [\gamma[7] \cdot y[4] \cdot N] \cdot \beta \cdot \left( 1 - y[5] \cdot y[5] \cdot \frac{y[5] \cdot N}{k[1] \cdot k[1] \cdot k[1]} \right) - \gamma[8] \cdot y[5] = 0;$   

$$ec15 := y_5 N [\gamma_7 y_4 N] \beta \left( 1 - \frac{y_5^3 N}{k_1^3} \right) - \gamma_8 y_5 = 0 \quad (12)$$

$$\begin{aligned} > ec16 := \gamma[9] \cdot (1 - k[2] \cdot y[5] \cdot M) - \gamma[10] \cdot y[6] = 0; \\ & \quad ec16 := \gamma_9 (-M k_2 y_5^7 + 1) - \gamma_{10} y_6 = 0 \end{aligned} \quad (13)$$

### PRIMERA ECUACION

$$\begin{aligned} > subs(y[1] = Y[1] + x[1], y[6] = Y[6] + x[6], ec11); \\ & \quad -\gamma_2 (Y_1 + x_1) (Y_6 + x_6) - \gamma_1 (Y_1 + x_1) + \gamma_0 = 0 \end{aligned} \quad (14)$$

$$\begin{aligned} > ec21 := simplify(%); \\ & \quad ec21 := -Y_1 Y_6 \gamma_2 - Y_1 \gamma_2 x_6 - Y_6 \gamma_2 x_1 - \gamma_2 x_1 x_6 - Y_1 \gamma_1 - \gamma_1 x_1 + \gamma_0 = 0 \end{aligned} \quad (15)$$

$$\begin{aligned} > subs(\gamma[0] = \gamma[2] \cdot Y[1] \cdot Y[6] + \gamma[1] \cdot Y[1], ec21); \\ & \quad -Y_1 \gamma_2 x_6 - Y_6 \gamma_2 x_1 - \gamma_2 x_1 x_6 - \gamma_1 x_1 = 0 \end{aligned} \quad (16)$$

$$\begin{aligned} > ec211 := simplify(%); \\ & \quad ec211 := -Y_1 \gamma_2 x_6 - Y_6 \gamma_2 x_1 - \gamma_2 x_1 x_6 - \gamma_1 x_1 = 0 \end{aligned} \quad (17)$$

$$\begin{aligned} > collect(ec211, [x[1], x[6]], factor); \\ & \quad (-Y_6 \gamma_2 - \gamma_2 x_6 - \gamma_1) x_1 - Y_1 \gamma_2 x_6 = 0 \end{aligned} \quad (18)$$

### SEGUNDA ECUACION

$$\begin{aligned} > subs(y[1] = Y[1] + x[1], y[2] = Y[2] + x[2], y[6] = Y[6] + x[6], ec12); \\ & \quad \gamma_2 (Y_1 + x_1) (Y_6 + x_6) - \gamma_3 (Y_2 + x_2) = 0 \end{aligned} \quad (19)$$

$$\begin{aligned} > ec22 := simplify(%); \\ & \quad ec22 := Y_1 Y_6 \gamma_2 + Y_1 \gamma_2 x_6 + Y_6 \gamma_2 x_1 + \gamma_2 x_1 x_6 - Y_2 \gamma_3 - \gamma_3 x_2 = 0 \end{aligned} \quad (20)$$

$$\begin{aligned} > subs(\gamma[2] \cdot Y[1] \cdot Y[6] = \gamma[3] \cdot Y[2], ec22); \\ & \quad Y_1 \gamma_2 x_6 + Y_6 \gamma_2 x_1 + \gamma_2 x_1 x_6 - \gamma_3 x_2 = 0 \end{aligned} \quad (21)$$

$$\begin{aligned} > ec221 := simplify(%); \\ & \quad ec221 := Y_1 \gamma_2 x_6 + Y_6 \gamma_2 x_1 + \gamma_2 x_1 x_6 - \gamma_3 x_2 = 0 \end{aligned} \quad (22)$$

$$\begin{aligned} > collect(ec221, [x[1], x[2], x[6]], factor); \\ & \quad (Y_6 \gamma_2 + \gamma_2 x_6) x_1 + Y_1 \gamma_2 x_6 - \gamma_3 x_2 = 0 \end{aligned} \quad (23)$$

### TERCERA ECUACION

$$\begin{aligned} > subs(y[2] = Y[2] + x[2], y[3] = Y[3] + x[3], y[4] = Y[4] + x[4], ec13); \\ & \quad \gamma_5 (S_{TOR} - 2 Y_3 - 2 x_3 - 2 Y_4 - 2 x_4) (Y_2 + x_2) - \gamma_6 (Y_3 + x_3) = 0 \end{aligned} \quad (24)$$

$$\begin{aligned} > ec23 := simplify(%); \\ ec23 := S_{TOR} Y_2 \gamma_5 + S_{TOR} \gamma_5 x_2 - 2 Y_2 Y_3 \gamma_5 - 2 Y_2 Y_4 \gamma_5 - 2 Y_2 \gamma_5 x_3 - 2 Y_2 \gamma_5 x_4 - 2 Y_3 \gamma_5 x_2 \\ - 2 Y_4 \gamma_5 x_2 - 2 \gamma_5 x_2 x_3 - 2 \gamma_5 x_2 x_4 - Y_3 \gamma_6 - \gamma_6 x_3 = 0 \end{aligned} \quad (25)$$

$$\begin{aligned} > subs(-Y[3] \cdot \gamma[6] = 0, \gamma[5] \cdot S[TOT] \cdot Y[2] = 0, -2 \cdot \gamma[5] \cdot Y[3] \cdot Y[2] = 0, -2 \cdot \gamma[5] \cdot Y[4] \cdot Y[2] = 0, \\ & \quad ec23); \\ & \quad S_{TOR} \gamma_5 x_2 - 2 Y_2 \gamma_5 x_3 - 2 Y_2 \gamma_5 x_4 - 2 Y_3 \gamma_5 x_2 - 2 Y_4 \gamma_5 x_2 - 2 \gamma_5 x_2 x_3 - 2 \gamma_5 x_2 x_4 - \gamma_6 x_3 = 0 \end{aligned} \quad (26)$$

$$\begin{aligned} > ec231 := simplify(%); \\ ec231 := S_{TOR} \gamma_5 x_2 - 2 Y_2 \gamma_5 x_3 - 2 Y_2 \gamma_5 x_4 - 2 Y_3 \gamma_5 x_2 - 2 Y_4 \gamma_5 x_2 - 2 \gamma_5 x_2 x_3 - 2 \gamma_5 x_2 x_4 - \gamma_6 x_3 \\ = 0 \end{aligned} \quad (27)$$

$$\begin{aligned} &> \text{collect}(ec231, [x[2], x[3], x[4]], \text{factor}); \\ &\quad (-2 \gamma_5 x_3 - 2 \gamma_5 x_4 + \gamma_5 (S_{TOT} - 2 Y_3 - 2 Y_4)) x_2 + (-2 Y_2 \gamma_5 - \gamma_6) x_3 - 2 Y_2 \gamma_5 x_4 = 0 \end{aligned} \quad (28)$$

#### CUARTA ECUACION

$$\begin{aligned} &> \text{subs}(y[3] = Y[3] + x[3], y[4] = Y[4] + x[4], ec14); \\ &\quad -L \gamma_4 (Y_4 + x_4) + \gamma_6 (Y_3 + x_3) = 0 \end{aligned} \quad (29)$$

$$\begin{aligned} &> ec24 := \text{simplify}(\%); \\ &\quad ec24 := -L Y_4 \gamma_4 - L \gamma_4 x_4 + Y_3 \gamma_6 + \gamma_6 x_3 = 0 \end{aligned} \quad (30)$$

$$\begin{aligned} &> \text{subs}\left(Y[3] = \frac{\gamma[4] \cdot Y[4] \cdot L}{\gamma[6]}, ec24\right); \\ &\quad -L \gamma_4 x_4 + \gamma_6 x_3 = 0 \end{aligned} \quad (31)$$

$$\begin{aligned} &> ec241 := \text{simplify}(\%); \\ &\quad ec241 := -L \gamma_4 x_4 + \gamma_6 x_3 = 0 \end{aligned} \quad (32)$$

$$\begin{aligned} &> \text{collect}(ec241, [x[3], x[4]], \text{factor}); \\ &\quad -L \gamma_4 x_4 + \gamma_6 x_3 = 0 \end{aligned} \quad (33)$$

#### QUINTA ECUACION

$$\begin{aligned} &> \text{subs}(y[4] = Y[4] + x[4], y[5] = Y[5] + x[5], ec15); \\ &\quad (Y_5 + x_5) N [\gamma_7 (Y_4 + x_4) N] \beta \left(1 - \frac{(Y_5 + x_5)^3 N}{k_1^3}\right) - \gamma_8 (Y_5 + x_5) = 0 \end{aligned} \quad (34)$$

$$\begin{aligned} &> ec25 := \text{simplify}(\%); \\ ec25 := &-\frac{1}{k_1^3} \left( (Y_5 + x_5) \left( N^2 [\gamma_7 (Y_4 + x_4) N] \beta Y_5^3 + 3 N^2 [\gamma_7 (Y_4 + x_4) N] \beta Y_5^2 x_5 \right. \right. \\ &+ 3 N^2 [\gamma_7 (Y_4 + x_4) N] \beta Y_5 x_5^2 + N^2 [\gamma_7 (Y_4 + x_4) N] \beta x_5^3 - N [\gamma_7 (Y_4 + x_4) N] \beta k_1^3 + \gamma_8 \\ &\left. \left. k_1^3 \right) \right) = 0 \end{aligned} \quad (35)$$

$$\begin{aligned} &> \text{subs}\left(Y[4] = \frac{\gamma[8]}{N \cdot [\gamma[7] \cdot N] \cdot \beta \cdot \left(1 - Y[5] \cdot Y[5] \cdot \frac{Y[5] \cdot N}{k[1] \cdot k[1] \cdot k[1]}\right)}, ec25\right); \\ &-\frac{1}{k_1^3} \left( (Y_5 + x_5) \left[ N^2 \left[ \gamma_7 \left( \frac{\gamma_8}{N [\gamma_7 N] \beta \left(1 - \frac{Y_5^3 N}{k_1^3}\right)} + x_4 \right) N \right] \beta Y_5^3 \right. \right. \\ &+ 3 N^2 \left[ \gamma_7 \left( \frac{\gamma_8}{N [\gamma_7 N] \beta \left(1 - \frac{Y_5^3 N}{k_1^3}\right)} + x_4 \right) N \right] \beta Y_5^2 x_5 \\ &+ 3 N^2 \left[ \gamma_7 \left( \frac{\gamma_8}{N [\gamma_7 N] \beta \left(1 - \frac{Y_5^3 N}{k_1^3}\right)} + x_4 \right) N \right] \beta Y_5 x_5^2 \end{aligned} \quad (36)$$

$$\begin{aligned}
& + N^2 \left[ \gamma_7 \left( \frac{\gamma_8}{N [\gamma_7 N] \beta \left( 1 - \frac{Y_5^3 N}{k_1^3} \right)} + x_4 \right) N \right] \beta x_5^3 - N \left[ \gamma_7 \left( \frac{\gamma_8}{N [\gamma_7 N] \beta \left( 1 - \frac{Y_5^3 N}{k_1^3} \right)} \right. \right. \\
& \left. \left. + x_4 \right) N \right] \beta k_1^3 + \gamma_8 k_1^3 \Big) = 0
\end{aligned}$$

> *ec251 := simplify(%);*

$$\begin{aligned}
ec251 := & - \frac{1}{k_1^3} \left( (Y_5 + x_5) \left( N^2 \left[ \gamma_7 \left( - \frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} + x_4 \right) N \right] \beta Y_5^3 + 3 N^2 \left[ \gamma_7 \left( - \frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} \right. \right. \right. \right. \\
& \left. \left. - \frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} + x_4 \right) N \right] \beta Y_5^2 x_5 + 3 N^2 \left[ \gamma_7 \left( - \frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} \right. \right. \\
& \left. \left. + x_4 \right) N \right] \beta Y_5 x_5^2 + N^2 \left[ \gamma_7 \left( - \frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} + x_4 \right) N \right] \beta x_5^3 - N \left[ \gamma_7 \left( - \frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} \right. \right. \\
& \left. \left. + x_4 \right) N \right] \beta k_1^3 + \gamma_8 k_1^3 \Big) = 0
\end{aligned} \tag{37}$$

> *collect(ec251, [x[4], x[5], N], factor);*

$$\begin{aligned}
& \frac{N^2 \left[ \gamma_7 \left( - \frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} + x_4 \right) N \right] \beta x_5^4}{k_1^3} \\
& - \frac{4 N^2 \left[ \gamma_7 \left( - \frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} + x_4 \right) N \right] \beta Y_5 x_5^3}{k_1^3} \\
& - \frac{6 N^2 \left[ \gamma_7 \left( - \frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} + x_4 \right) N \right] \beta Y_5^2 x_5^2}{k_1^3} + \left( \right. \\
& \left. - \frac{4 \left[ \gamma_7 \left( - \frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} + x_4 \right) N \right] \beta Y_5^3 N^2}{k_1^3} + \left[ \gamma_7 \left( - \frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} \right. \right. \right.
\end{aligned} \tag{38}$$

$$\begin{aligned}
& + x_4 \Big) N \Big] \beta N - \gamma_8 \Big) x_5 - \frac{\left[ \gamma_7 \left( -\frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} + x_4 \right) N \right] \beta Y_5^4 N^2}{k_1^3} + \left[ \gamma_7 \left( \right. \right. \\
& \left. \left. -\frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} + x_4 \right) N \right] \beta Y_5 N - Y_5 \gamma_8 = 0
\end{aligned}$$

> `collect(ec251, [x[4], N], factor);`

$$\frac{(Y_5 + x_5) \left[ \gamma_7 \left( -\frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} + x_4 \right) N \right] \beta (Y_5^3 + 3 Y_5^2 x_5 + 3 Y_5 x_5^2 + x_5^3) N^2}{k_1^3} \quad (39)$$

$$+ (Y_5 + x_5) \left[ \gamma_7 \left( -\frac{\gamma_8 k_1^3}{N [\gamma_7 N] \beta (N Y_5^3 - k_1^3)} + x_4 \right) N \right] \beta N - \gamma_8 (Y_5 + x_5) = 0$$

#### SEXTA ECUACION

> `subs(y[5]=Y[5]+x[5], y[6]=Y[6]+x[6], ec16);`

$$\gamma_9 (-M k_2 (Y_5 + x_5)^7 + 1) - \gamma_{10} (Y_6 + x_6) = 0 \quad (40)$$

> `ec26 := simplify(%);`

$$\begin{aligned}
ec26 := & -M Y_5^7 \gamma_9 k_2 - 7 M Y_5^6 \gamma_9 k_2 x_5 - 21 M Y_5^5 \gamma_9 k_2 x_5^2 - 35 M Y_5^4 \gamma_9 k_2 x_5^3 - 35 M Y_5^3 \gamma_9 k_2 x_5^4 \\
& - 21 M Y_5^2 \gamma_9 k_2 x_5^5 - 7 M Y_5 \gamma_9 k_2 x_5^6 - M \gamma_9 k_2 x_5^7 - Y_6 \gamma_{10} - \gamma_{10} x_6 + \gamma_9 = 0
\end{aligned} \quad (41)$$

> `subs(Y[6] = \frac{\gamma[9] \cdot (1 - k[2] \cdot Y[5] \cdot M)}{\gamma[10]}, ec26);`

$$\begin{aligned}
& -M Y_5^7 \gamma_9 k_2 - 7 M Y_5^6 \gamma_9 k_2 x_5 - 21 M Y_5^5 \gamma_9 k_2 x_5^2 - 35 M Y_5^4 \gamma_9 k_2 x_5^3 - 35 M Y_5^3 \gamma_9 k_2 x_5^4 - 21 M \\
& Y_5^2 \gamma_9 k_2 x_5^5 - 7 M Y_5 \gamma_9 k_2 x_5^6 - M \gamma_9 k_2 x_5^7 - \gamma_9 (-M Y_5^7 k_2 + 1) - \gamma_{10} x_6 + \gamma_9 = 0
\end{aligned} \quad (42)$$

> `ec261 := simplify(%);`

$$\begin{aligned}
ec261 := & -7 M Y_5^6 \gamma_9 k_2 x_5 - 21 M Y_5^5 \gamma_9 k_2 x_5^2 - 35 M Y_5^4 \gamma_9 k_2 x_5^3 - 35 M Y_5^3 \gamma_9 k_2 x_5^4 - 21 M Y_5^2 \gamma_9 k_2 \\
& x_5^5 - 7 M Y_5 \gamma_9 k_2 x_5^6 - M \gamma_9 k_2 x_5^7 - \gamma_{10} x_6 = 0
\end{aligned} \quad (43)$$

> `collect(ec261, [x[5], x[6], M], factor);`

$$\begin{aligned}
& -7 M Y_5^6 \gamma_9 k_2 x_5 - 21 M Y_5^5 \gamma_9 k_2 x_5^2 - 35 M Y_5^4 \gamma_9 k_2 x_5^3 - 35 M Y_5^3 \gamma_9 k_2 x_5^4 - 21 M Y_5^2 \gamma_9 k_2 x_5^5 \\
& - 7 M Y_5 \gamma_9 k_2 x_5^6 - M \gamma_9 k_2 x_5^7 - \gamma_{10} x_6 = 0
\end{aligned} \quad (44)$$

#### MATRIZ DE ESTABILIDAD DEL SISTEMA

> `A := matrix([[-c[1]-X, 0, 0, 0, 0, -c[2]], [c[3], -\gamma[3]-X, 0, 0, 0, c[2]], [0, c[5], -c[6]`  
`-X, -c[7], 0, 0], [0, 0, \gamma[6], -\gamma[4] \cdot L - X, 0, 0], [0, 0, 0, c[8] \cdot N, c[9] \cdot N - \gamma[8] - X, 0],`  
`[0, 0, 0, 0, -c[17] \cdot M, -\gamma[10] - X]]);`

$$A := \begin{bmatrix} -c_1 - X & 0 & 0 & 0 & 0 & -c_2 \\ c_3 & -\gamma_3 - X & 0 & 0 & 0 & c_2 \\ 0 & c_5 & -c_6 - X & -c_7 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_6 & -L\gamma_4 - X & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c_8 N & Nc_9 - X - \gamma_8 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -c_{17} M & -\gamma_{10} - X \end{bmatrix} \quad (45)$$

>  $deter := \det(A)$ ;

$$\begin{aligned} deter := & LX^4 c_1 \gamma_4 + LX^4 c_6 \gamma_4 + LX^4 \gamma_3 \gamma_4 + LX^4 \gamma_4 \gamma_8 + LX^4 \gamma_4 \gamma_{10} + X^3 c_1 c_6 \gamma_3 + X^3 c_1 c_6 \gamma_8 \\ & + X^3 c_1 c_6 \gamma_{10} + X^3 c_1 \gamma_3 \gamma_8 + X^3 c_1 \gamma_3 \gamma_{10} + X^3 c_1 \gamma_8 \gamma_{10} + X^3 c_6 \gamma_3 \gamma_8 + X^3 c_6 \gamma_3 \gamma_{10} \\ & + X^3 c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + X^3 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + X^3 c_1 c_7 \gamma_6 + X^3 c_7 \gamma_3 \gamma_6 + X^3 c_7 \gamma_6 \gamma_8 + X^3 c_7 \gamma_6 \gamma_{10} - NX^4 c_1 c_9 \\ & - NX^4 c_6 c_9 - NX^4 c_9 \gamma_3 - NX^4 c_9 \gamma_{10} - NLX c_1 c_6 c_9 \gamma_3 \gamma_4 - NLX c_1 c_6 c_9 \gamma_4 \gamma_{10} \\ & - NLX c_1 c_9 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_{10} - NLX c_6 c_9 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_{10} - NL c_1 c_6 c_9 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_{10} + NMX c_2 c_5 c_8 c_{17} \gamma_6 \\ & + NMc_1 c_2 c_5 c_8 c_{17} \gamma_6 - NMc_2 c_{17} \gamma_6 c_8 c_5 c_3 + X^6 + X^5 c_1 + X^5 c_6 + X^5 \gamma_3 + X^5 \gamma_8 + X^5 \gamma_{10} \\ & + LX^2 c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_4 + LX^2 c_1 c_6 \gamma_4 \gamma_8 + LX^2 c_1 c_6 \gamma_4 \gamma_{10} + LX^2 c_1 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_8 + LX^2 c_1 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_{10} \\ & + LX^2 c_1 \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{10} + LX^2 c_6 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_8 + LX^2 c_6 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_{10} + LX^2 c_6 \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{10} + LX^2 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{10} \\ & + Xc_1 c_6 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + Xc_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 + Xc_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} + Xc_1 c_7 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10} + Xc_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10} \\ & + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10} - NLX^3 c_1 c_9 \gamma_4 - NLX^3 c_6 c_9 \gamma_4 - NLX^3 c_9 \gamma_3 \gamma_4 - NLX^3 c_9 \gamma_4 \gamma_{10} \\ & - NX^2 c_1 c_6 c_9 \gamma_3 - NX^2 c_1 c_6 c_9 \gamma_{10} - NX^2 c_1 c_7 c_9 \gamma_6 - NX^2 c_1 c_9 \gamma_3 \gamma_{10} - NX^2 c_6 c_9 \gamma_3 \gamma_{10} \\ & - NX^2 c_7 c_9 \gamma_3 \gamma_6 - NX^2 c_7 c_9 \gamma_6 \gamma_{10} + X^4 c_6 \gamma_{10} + X^4 \gamma_3 \gamma_8 + X^4 \gamma_3 \gamma_{10} + X^4 \gamma_8 \gamma_{10} + X^4 c_7 \gamma_6 \\ & - NX^5 c_9 + LX^5 \gamma_4 + X^4 c_1 c_6 + X^4 c_1 \gamma_3 + X^4 c_1 \gamma_8 + X^4 c_1 \gamma_{10} + X^4 c_6 \gamma_3 + X^4 c_6 \gamma_8 \\ & - NLX^2 c_9 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_{10} - NXc_1 c_6 c_9 \gamma_3 \gamma_{10} - NXc_1 c_7 c_9 \gamma_3 \gamma_6 - NXc_1 c_7 c_9 \gamma_6 \gamma_{10} \\ & - NXc_7 c_9 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} - Nc_1 c_7 c_9 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} + LXc_1 c_6 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_8 + LXc_1 c_6 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_{10} \\ & + LXc_1 c_6 \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{10} + LXc_1 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{10} + LXc_6 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{10} + Lc_1 c_6 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{10} \\ & - NLX^2 c_1 c_6 c_9 \gamma_4 - NLX^2 c_1 c_9 \gamma_3 \gamma_4 - NLX^2 c_1 c_9 \gamma_4 \gamma_{10} - NLX^2 c_6 c_9 \gamma_3 \gamma_4 \\ & - NLX^2 c_6 c_9 \gamma_4 \gamma_{10} + X^2 c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + X^2 c_1 c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + X^2 c_1 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + X^2 c_6 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} \\ & + X^2 c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 + X^2 c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_8 + X^2 c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_{10} + X^2 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 + X^2 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} \\ & + X^2 c_7 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10} - NLX^4 c_9 \gamma_4 - NX^3 c_1 c_6 c_9 - NX^3 c_1 c_9 \gamma_3 - NX^3 c_1 c_9 \gamma_{10} - NX^3 c_6 c_9 \gamma_3 \\ & - NX^3 c_6 c_9 \gamma_{10} - NX^3 c_7 c_9 \gamma_6 - NX^3 c_9 \gamma_3 \gamma_{10} + LX^3 c_1 c_6 \gamma_4 + LX^3 c_1 \gamma_3 \gamma_4 + LX^3 c_1 \gamma_4 \gamma_8 \end{aligned} \quad (46)$$

$$\begin{aligned}
& +LX^3 c_1 \gamma_4 \gamma_{10} + LX^3 c_6 \gamma_3 \gamma_4 + LX^3 c_6 \gamma_4 \gamma_8 + LX^3 c_6 \gamma_4 \gamma_{10} + LX^3 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_8 + LX^3 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_{10} \\
& + LX^3 \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{10} + X^2 c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_8
\end{aligned}$$

>  $co := collect(deter, [X, L, M, N], factor);$

$$\begin{aligned}
co := & X^6 + (L\gamma_4 - Nc_9 + c_1 + c_6 + \gamma_3 + \gamma_8 + \gamma_{10}) X^5 + ((-c_9\gamma_4 N + \gamma_4(c_1 + c_6 + \gamma_3 + \gamma_8 \\
& + \gamma_{10})) L - c_9(c_1 + c_6 + \gamma_3 + \gamma_{10}) N + c_1 c_6 + c_1 \gamma_3 + c_1 \gamma_8 + c_1 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 + c_6 \gamma_8 + c_6 \gamma_{10} \\
& + c_7 \gamma_6 + \gamma_3 \gamma_8 + \gamma_3 \gamma_{10} + \gamma_8 \gamma_{10}) X^4 + ((-c_9\gamma_4(c_1 + c_6 + \gamma_3 + \gamma_{10}) N + \gamma_4(c_1 c_6 + c_1 \gamma_3 \\
& + c_1 \gamma_8 + c_1 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 + c_6 \gamma_8 + c_6 \gamma_{10} + \gamma_3 \gamma_8 + \gamma_3 \gamma_{10} + \gamma_8 \gamma_{10})) L - c_9(c_1 c_6 + c_1 \gamma_3 \\
& + c_1 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 + c_6 \gamma_{10} + c_7 \gamma_6 + \gamma_3 \gamma_{10}) N + c_1 c_6 \gamma_3 + c_1 c_6 \gamma_8 + c_1 c_6 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_6 + c_1 \gamma_3 \gamma_8 \\
& + c_1 \gamma_3 \gamma_{10} + c_1 \gamma_8 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_8 + c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + c_7 \gamma_3 \gamma_6 + c_7 \gamma_6 \gamma_8 + c_7 \gamma_6 \gamma_{10} \\
& + \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10}) X^3 + ((-c_9\gamma_4(c_1 c_6 + c_1 \gamma_3 + c_1 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 + c_6 \gamma_{10} + \gamma_3 \gamma_{10}) N + \gamma_4(c_1 c_6 \gamma_3 \\
& + c_1 c_6 \gamma_8 + c_1 c_6 \gamma_{10} + c_1 \gamma_3 \gamma_8 + c_1 \gamma_3 \gamma_{10} + c_1 \gamma_8 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_8 + c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_6 \gamma_8 \gamma_{10} \\
& + \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10})) L - c_9(c_1 c_6 \gamma_3 + c_1 c_6 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_6 + c_1 \gamma_3 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \\
& + c_7 \gamma_6 \gamma_{10}) N + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_8 + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_1 c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 + c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_8 + c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_{10} \\
& + c_1 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} + c_7 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10}) X^2 + ((-c_9\gamma_4(c_1 c_6 \gamma_3 \\
& + c_1 c_6 \gamma_{10} + c_1 \gamma_3 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_{10}) N + \gamma_4(c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_8 + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_1 c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + c_1 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} \\
& + c_6 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10})) L + NM c_2 c_5 c_8 c_{17} \gamma_6 - c_9(c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 + c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_{10} \\
& + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10}) N + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10} \\
& + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10}) X + (-N c_1 c_6 c_9 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_{10} + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{10}) L + c_2 c_5 c_8 c_{17} \gamma_6 (c_1 \\
& - c_3) NM - N c_1 c_7 c_9 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10}
\end{aligned} \tag{47}$$

>  $subs(L=1, M=1, N=1, co);$

$$\begin{aligned}
& X^6 + (c_1 + c_6 - c_9 + \gamma_3 + \gamma_4 + \gamma_8 + \gamma_{10}) X^5 + (-c_9\gamma_4 + \gamma_4(c_1 + c_6 + \gamma_3 + \gamma_8 + \gamma_{10}) - c_9(c_1 \\
& + c_6 + \gamma_3 + \gamma_{10}) + c_1 c_6 + c_1 \gamma_3 + c_1 \gamma_8 + c_1 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 + c_6 \gamma_8 + c_6 \gamma_{10} + c_7 \gamma_6 + \gamma_3 \gamma_8 + \gamma_3 \gamma_{10} \\
& + \gamma_8 \gamma_{10}) X^4 + (-c_9\gamma_4(c_1 + c_6 + \gamma_3 + \gamma_{10}) + \gamma_4(c_1 c_6 + c_1 \gamma_3 + c_1 \gamma_8 + c_1 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 + c_6 \gamma_8 \\
& + c_6 \gamma_{10} + \gamma_3 \gamma_8 + \gamma_3 \gamma_{10} + \gamma_8 \gamma_{10}) - c_9(c_1 c_6 + c_1 \gamma_3 + c_1 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 + c_6 \gamma_{10} + c_7 \gamma_6 + \gamma_3 \gamma_{10}) \\
& + c_1 c_6 \gamma_3 + c_1 c_6 \gamma_8 + c_1 c_6 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_6 + c_1 \gamma_3 \gamma_8 + c_1 \gamma_3 \gamma_{10} + c_1 \gamma_8 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_8 + c_6 \gamma_3 \gamma_{10} \\
& + c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + c_7 \gamma_3 \gamma_6 + c_7 \gamma_6 \gamma_8 + c_7 \gamma_6 \gamma_{10} + \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10}) X^3 + (-c_9\gamma_4(c_1 c_6 + c_1 \gamma_3 + c_1 \gamma_{10} \\
& + c_6 \gamma_3 + c_6 \gamma_{10} + \gamma_3 \gamma_{10}) + \gamma_4(c_1 c_6 \gamma_3 + c_1 c_6 \gamma_8 + c_1 c_6 \gamma_{10} + c_1 \gamma_3 \gamma_8 + c_1 \gamma_3 \gamma_{10} + c_1 \gamma_8 \gamma_{10} \\
& + c_6 \gamma_3 \gamma_8 + c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10}) - c_9(c_1 c_6 \gamma_3 + c_1 c_6 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_6 + c_1 \gamma_3 \gamma_{10} \\
& + c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_7 \gamma_3 \gamma_6 + c_7 \gamma_6 \gamma_{10}) + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_8 + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_1 c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \\
& + c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_8 + c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_{10} + c_1 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} + c_7 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10})
\end{aligned} \tag{48}$$

$$\begin{aligned}
& X^2 + \left( -c_9 \gamma_4 (c_1 c_6 \gamma_3 + c_1 c_6 \gamma_{10} + c_1 \gamma_3 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_{10}) + \gamma_4 (c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_8 + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_{10} \right. \\
& + c_1 c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + c_1 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10}) + c_2 c_5 c_8 c_{17} \gamma_6 - c_9 (c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \\
& + c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_{10} + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10}) + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10} \\
& + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10}) X - c_1 c_6 c_9 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_{10} + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{10} + c_2 c_5 c_8 c_{17} \gamma_6 (c_1 - c_3) \\
& - c_1 c_7 c_9 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10}
\end{aligned}$$

> *subs(L=1, M=1, co);*

$$\begin{aligned}
& X^6 + (-N c_9 + c_1 + c_6 + \gamma_3 + \gamma_4 + \gamma_8 + \gamma_{10}) X^5 + (-c_9 \gamma_4 N + \gamma_4 (c_1 + c_6 + \gamma_3 + \gamma_8 + \gamma_{10}) \\
& - c_9 (c_1 + c_6 + \gamma_3 + \gamma_{10}) N + c_1 c_6 + c_1 \gamma_3 + c_1 \gamma_8 + c_1 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 + c_6 \gamma_8 + c_6 \gamma_{10} + c_7 \gamma_6 \\
& + \gamma_3 \gamma_8 + \gamma_3 \gamma_{10} + \gamma_8 \gamma_{10}) X^4 + (-c_9 \gamma_4 (c_1 + c_6 + \gamma_3 + \gamma_{10}) N + \gamma_4 (c_1 c_6 + c_1 \gamma_3 + c_1 \gamma_8 \\
& + c_1 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 + c_6 \gamma_8 + c_6 \gamma_{10} + \gamma_3 \gamma_8 + \gamma_3 \gamma_{10} + \gamma_8 \gamma_{10}) - c_9 (c_1 c_6 + c_1 \gamma_3 + c_1 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \\
& + c_6 \gamma_{10} + c_7 \gamma_6 + \gamma_3 \gamma_{10}) N + c_1 c_6 \gamma_3 + c_1 c_6 \gamma_8 + c_1 c_6 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_6 + c_1 \gamma_3 \gamma_8 + c_1 \gamma_3 \gamma_{10} \\
& + c_1 \gamma_8 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_8 + c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + c_7 \gamma_3 \gamma_6 + c_7 \gamma_6 \gamma_8 + c_7 \gamma_6 \gamma_{10} + \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10}) X^3 + ( \\
& -c_9 \gamma_4 (c_1 c_6 + c_1 \gamma_3 + c_1 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 + c_6 \gamma_{10} + \gamma_3 \gamma_{10}) N + \gamma_4 (c_1 c_6 \gamma_3 + c_1 c_6 \gamma_8 + c_1 c_6 \gamma_{10} \\
& + c_1 \gamma_3 \gamma_8 + c_1 \gamma_3 \gamma_{10} + c_1 \gamma_8 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_8 + c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10}) - c_9 (c_1 c_6 \gamma_3 \\
& + c_1 c_6 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_6 + c_1 \gamma_3 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_7 \gamma_3 \gamma_6 + c_7 \gamma_6 \gamma_{10}) N + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_8 + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_{10} \\
& + c_1 c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 + c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_8 + c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_{10} + c_1 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 \\
& + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} + c_7 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10}) X^2 + (-c_9 \gamma_4 (c_1 c_6 \gamma_3 + c_1 c_6 \gamma_{10} + c_1 \gamma_3 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_{10}) N \\
& + \gamma_4 (c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_8 + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_1 c_6 \gamma_8 \gamma_{10} + c_1 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + c_6 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10}) + N c_2 c_5 c_8 c_{17} \gamma_6 \\
& - c_9 (c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 + c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_{10} + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10}) N + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_8 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 \\
& + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10} + c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10}) X - N c_1 c_6 c_9 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_{10} + c_1 c_6 \gamma_3 \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{10} \\
& + c_2 c_5 c_8 c_{17} \gamma_6 (c_1 - c_3) N - N c_1 c_7 c_9 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_{10} + c_1 c_7 \gamma_3 \gamma_6 \gamma_8 \gamma_{10}
\end{aligned}$$

(49)

>