



FACULTAD DE MATEMÁTICAS

DEPARTAMENTO DE ECUACIONES DIFERENCIALES Y ANÁLISIS
NUMÉRICO

Trabajo Fin de Grado:

**Modelos de ecuaciones diferenciales con origen
en biología**

Autora:

Paula Saravia Garrido

Dirigido por:

Cristian Morales Rodrigo

2017 - 2018

*Dedicado a
mi familia*

Índice general

<i>Abstract</i>	6
Introducción	8
1. Análisis teórico del modelo	12
1.1. Modelo 1: Senescentes y no senescentes	12
1.2. Modelo 2: Extensión de la esperanza de vida	15
1.3. Modelo 3: Inmortalización celular	24
2. Implementación del modelo	36
2.1. Métodos multipasos	36
2.2. Estabilidad de los métodos numéricos	51
2.3. Simulaciones numéricas	54
Bibliografía	64

Abstract

In this manuscript we introduce a model of systems of ordinary nonlinear equations that represents different cell mutations. On the one hand, at a theoretical level, the possible points of equilibrium of such systems are calculated and their stability is studied. On the other hand, we deduce multi-step numerical methods and implement them through an specific software, complementing the theoretical results of the model.

Introducción

Las ecuaciones diferenciales han sido y siguen siendo un importante y útil instrumento matemático que da respuesta y resuelve multitud de problemas de la ciencia y de la tecnología. En particular, este trabajo se centra en el área de la biología como ámbito de aplicación de ecuaciones diferenciales específicas.

Partiremos de la interacción entre 2 tipos de células, para posteriormente ampliar las mutaciones hasta llegar al estudio conjunto de 4 poblaciones distintas. Esta diversidad celular surge, entre otros motivos, por la ocurrencia de mutaciones e inestabilidad cromosómica, lo que origina células con diferentes propiedades. Trataremos así, el comportamiento de estas al interactuar unas con otras, trabajando con 3 modelos diferentes en base al número de poblaciones celulares consideradas. Para cada uno de estos modelos se establecerán y estudiarán diferentes sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias mediante el cálculo de sus puntos de equilibrio y la determinación de su posible estabilidad local. Así mismo se aplican diferentes métodos multipasos para obtener soluciones numéricas de los anteriores sistemas, las cuales serán representadas gráficamente para visualizar el comportamiento dinámico de los 4 tipos de células.

Nuestro trabajo parte del estudio biológico que se realiza en [1], del cual extraemos las definiciones de las diferentes células y los modelos de interacción. A continuación pasamos a describir cada una de estas células basándonos en las propiedades que

determinarán las características de cada modelo, los cuales están representados esquemáticamente en la Figura 1.

Las **células somáticas** o **no senescentes**, denotadas por y_1 , son aquellas que conforman el crecimiento de los tejidos y órganos de un ser vivo pluricelular. Proceden de células madre originadas durante el desarrollo embrionario y que sufren un proceso de proliferación celular (aumento por crecimiento y multiplicación) y apoptosis (muerte celular programada). Representan la totalidad de las células del cuerpo de un organismo pluricelular, excepto las germinales y embrionarias que son el origen de los gametos. Pueden mutar sin transmitir sus modificaciones a futuros descendientes, pero aquellas que mutan pueden ser cancerígenas.

Las células denominadas y_2 son las llamadas **células senescentes**, las cuáles proceden de células somáticas que tras un proceso de mutación pierden la capacidad de dividirse.

La tercera población, designada por y_3 , está caracterizada por la **extensión de la esperanza de vida**; por último se tiene una cuarta población denominada y_4 que se caracteriza por ser capaz de adquirir nuevas capacidades para la estabilización de la longitud del telómero (el final del cromosoma) para finalmente convertirse en **inmortal**.

En la Figura 1 están representados los 3 modelos en función del tipo de células e interacción celular.

Los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias que estudiamos dependen de diferentes parámetros biológicos. En particular y para los tres modelos presentados, la ratio de crecimiento medio se designará por r_i y la de muerte por δ_i , para $1 \leq i \leq 4$.

En el Capítulo 1 se realiza un análisis teórico de cada modelo estableciendo el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que lo rige, calculando sus puntos

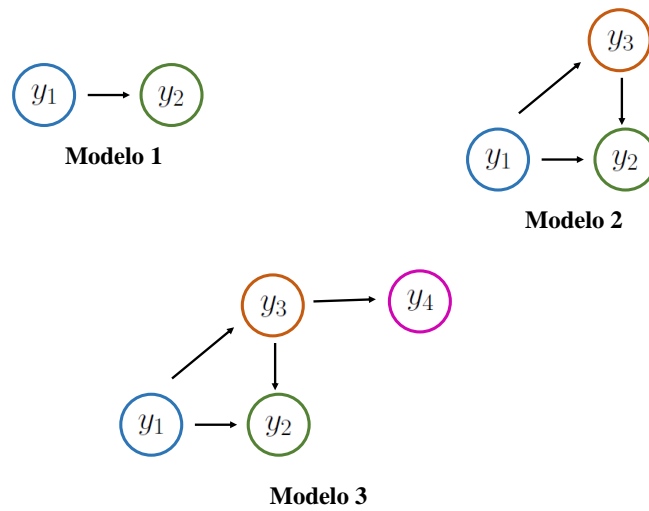


Figura 1: Modelos de interacción celular.

de equilibrio y estudiando la estabilidad de cada uno de ellos. El Capítulo 2 comienza con la introducción de los métodos multipasos, para los cuales se analiza su estabilidad. Finalmente se implementan para aplicarlos a los sistemas tratados obteniendo soluciones numéricas que representaremos gráficamente.

Capítulo 1

Análisis teórico del modelo

1.1. Modelo 1: Senescentes y no senescentes

Esta sección está dedicada al estudio del modelo más simple: las células senescentes frente a las no senescentes o somáticas. El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que rige este modelo se establece en [1] y viene dado por

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = (r_1 Q_1 - \delta_1) y_1, \\ \dot{y}_2 = (r_2 - \delta_2) y_2 + r_1 (1 - Q_1) y_1. \end{cases}$$

Como indicamos anteriormente, r_i y δ_i son los índices de crecimiento medio y muerte de la población y_i , respectivamente ($1 \leq i \leq 2$).

La fracción de células replicativas que mantiene un potencial de replicación es el factor de calidad en la teoría estándar de cuasiespecies y se representa por Q_1 , con $0 \leq Q_1 \leq 1$.

Como el término $r_1 (1 - Q_1) y_1$ es la cantidad de células somáticas que se convierten en senescentes, para $Q_1 = 1$ se elige el tipo de célula y esta crecerá sin límite. Para

evitar este crecimiento no controlado se introduce una constante de población que refleja el mayor tamaño que esta puede alcanzar.

De esta forma se tendría el siguiente sistema equivalente

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = (r_1 Q_1 - \delta_1 - E)y_1, \\ \dot{y}_2 = (r_2 - \delta_2 - E)y_2 + r_1(1 - Q_1)y_1, \end{cases}$$

donde $E_i = r_i - \delta_i$ es el exceso de productividad de la especie i y $E = \sum_i E_i y_i$.

Sin pérdida de generalidad podemos suponer que $\sum_i y_i = 1$, $r_2 = \delta_2 = 0$ (las células senescentes ni crecen ni mueren) y $\delta_1 \approx 0$ (para las replicativas).

Simplificando se llegaría al sistema

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = (r_1 Q_1 - r_1 y_1)y_1, \\ \dot{y}_2 = -r_1 y_1 y_2 + r_1(1 - Q_1) y_1, \end{cases}$$

el cual depende de r_1 y Q_1 , constantes asociadas a una única población.

Estudiemos ahora los puntos de equilibrio y la estabilidad de dicho sistema.

* Para encontrar los puntos críticos basta igualar a cero \dot{y}_1 e \dot{y}_2 .

Sea $\dot{y}_1 = (r_1 Q_1 - r_1 y_1) y_1 = r_1 Q_1 y_1 (1 - y_1/Q_1) = 0$ obtenemos:

$$\begin{cases} r_1 Q_1 y_1 = 0 \Rightarrow y_1 = 0, \text{ o bien} \\ (1 - y_1/Q_1) = 0 \Rightarrow y_1 = Q_1. \end{cases}$$

- Si sustituimos $y_1 = 0$ en $\dot{y}_2 = -r_1 y_1 y_2 + r_1(1 - Q_1) y_1 = 0$, obtenemos que $y_2 = c$ y por tanto se tiene el punto $(0, c)$.
- Al sustituir $y_1 = Q_1$ en \dot{y}_2 llegamos a que $\dot{y}_2 = -r_1 Q_1 y_2 + r_1(1 - Q_1) Q_1 = -r_1 Q_1 y_2 + r_1 Q_1 - Q_1^2 r_1 = Q_1 r_1 (-y_2 + 1 - Q_1)$. Por tanto de $\dot{y}_2 = 0$ se obtiene $-y_2 + 1 - Q_1 = 0$, lo que implica $y_2 = 1 - Q_1$.

Obtenemos pues, el punto $(Q_1, 1 - Q_1)$, y como $0 \leq Q_1 \leq 1$ entonces se tendrá que $(0, c) \in (Q_1, 1 - Q_1)$.

Así, se obtiene el punto crítico $(y_1^*, y_2^*) = (Q_1, 1 - Q_1)$

* Estabilidad:

Para tratar la estabilidad aplicaremos el Teorema de 1ª aproximación (como vimos en la asignatura de AED) .

Sea $(\dot{y}_1, \dot{y}_2) = f(y_1, y_2) = ((r_1 Q_1 - r_1 y_1)y_1, -r_1 y_1 y_2 + r_1(1 - Q_1)y_1)$, cuyo jacobiano es

$$J(y_1, y_2) = \begin{pmatrix} r_1 Q_1 - 2r_1 y_1 & 0 \\ -r_1 y_2 + r_1(1 - Q_1) & -r_1 Q_1 \end{pmatrix}$$

Ahora evaluaremos dicho jacobiano en el punto crítico obtenido anteriormente y después estudiaremos su determinante para así obtener los autovalores, que nos dan la estabilidad. Si estos son negativos tendremos un equilibrio estable y si existe uno de ellos con parte real positiva, entonces el equilibrio será inestable.

$$J(Q_1, 1 - Q_1) = \begin{pmatrix} -r_1 Q_1 & 0 \\ 0 & -r_1 Q_1 \end{pmatrix}$$

Los autovalores se obtienen de la siguiente ecuación

$$\begin{vmatrix} \lambda + r_1 Q_1 & 0 \\ 0 & \lambda + r_1 Q_1 \end{vmatrix} = (\lambda + r_1 Q_1)^2 = \lambda^2 + r_1^2 + 2\lambda - r_1 Q_1 = 0.$$

Las raíces de esta ecuación son $\lambda = \frac{-2r_1 Q_1 \pm \sqrt{4r_1^2 Q_1^2 - 4r_1 - 1^2 Q_1^2}}{2} = -r_1 Q_1$, lo que nos lleva a que el punto $(y_1^*, y_2^*) = (Q_1, 1 - Q_1)$ es estable.

Por tanto se obtiene el siguiente resultado para el modelo estudiado.

Teorema 1.1.1. *La presencia de células senescentes reducirá la expansión de las no senescentes, ya que el único punto estable para dicho modelo es $(y_1^*, y_2^*) = (Q_1, 1 - Q_1)$.*

1.2. Modelo 2: Extensión de la esperanza de vida

En esta sección estudiaremos un modelo en el que interactúan 3 poblaciones, 2 de ellas provienen del modelo anterior e introduciremos y_3 , ya que es necesaria para analizar el paso temporal de células senescentes a una extensión de la esperanza de vida.

El sistema de ecuaciones que rige el modelo se establece en [1] y vendrá dado por

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = (r_1 Q_1 - E)y_1, \\ \dot{y}_2 = -E y_2 + w_{21} y_1 + r_3(1 - Q_3)y_3, \\ \dot{y}_3 = (r_3 Q_3 - \delta_3 - E)y_3 + w_{31} y_1. \end{cases}$$

En este caso $E = r_1 y_1 + (r_3 - \delta_3) y_3$, obteniéndose los siguientes sistemas equivalentes

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = [r_1 Q_1 - (r_1 y_1 + (r_3 - \delta_3) y_3)] y_1, \\ \dot{y}_2 = -[r_1 y_1 + (r_3 - \delta_3) y_3] y_2 + w_{21} y_1 + r_3(1 - Q_3) y_3, \\ \dot{y}_3 = [r_3 Q_3 - \delta_3 - (r_1 y_1 + (r_3 - \delta_3) y_3)] y_3 + w_{31} y_1. \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = [r_1 Q_1 - r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3] y_1, \\ \dot{y}_2 = [-r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3] y_2 + w_{21} y_1 + r_3 (1 - Q_3) y_3, \\ \dot{y}_3 = [r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3] y_3 + w_{31} y_1. \end{cases}$$

Q_1 y Q_3 representan la probabilidad de reproducción y preservación del potencial de proliferación (reproducción o multiplicación de las células), respectivamente.

La ratio de paso de células capaces de reproducirse a células senescentes es w_{21} y w_{31} evita el paro de la senescencia, siendo $r_1(1 - Q_1) = w_{21} + w_{31}$ y $w_{31} \ll w_{21}$.

Consideramos $r_3 \approx r_1$, ya que tienen una ratio de crecimiento medio similar y $Q_3 \approx 1$.

* Estudiemos por tanto los puntos de equilibrio de este sistema.

De $\dot{y}_1 = [r_1 Q_1 - r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3] y_1 = 0$ se obtiene que

$$\begin{cases} y_1 = 0, \text{ o bien} \\ r_1 Q_1 - r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3 = 0 \Rightarrow -r_1 y_1 = (r_3 - \delta_3) y_3 - r_1 Q_1 \\ \Rightarrow y_1 = \frac{-(r_3 - \delta_3) y_3}{r_1} + Q_1 \end{cases}$$

- Si sustituimos $\boxed{y_1 = 0}$ en $\dot{y}_2 = -r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3 y_2 + w_{21} y_1 + r_3 (1 - Q_3) y_3 = 0$, obtenemos que $-(r_3 - \delta_3) y_3 y_2 + r_3 (1 - Q_3) y_3 = 0 \Rightarrow -r_3 y_3 y_2 + \delta_3 y_3 y_2 + r_3 y_3 - r_3 Q_3 y_3 = 0 \Rightarrow -r_3 y_3 (y_2 - \frac{\delta_3 y_2}{r_3} - 1 + Q_3) = 0$.

Tenemos pues:

- $y_3 = 0$
- $y_2 - \frac{\delta_3 y_2}{r_3} - 1 + Q_3 = 0 \Rightarrow \frac{y_2 r_3 - r_3 - \delta_3 y_2 + Q_3 r_3}{r_3} = 0 \Rightarrow y_2 (r_3 - \delta_3) - r_3 + Q_3 r_3 = 0 \Rightarrow y_2 (r_3 - \delta_3) = r_3 - 3(1 - Q_3) \Rightarrow \boxed{y_2 = \frac{r_3 (1 - Q_3)}{r_3 - \delta_3}}$

Para $y_1 = 0$ e $y_2 = \frac{r_3(1 - Q_3)}{r_3 - \delta_3}$ busquemos el valor de y_3 . Para ello haremos $y_3 = [r_3Q_3 - \delta_3 - r_1y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3]y_3 + w_{31}y_1 = 0$ y obtenemos que $[r_3Q_3 - \delta_3 - (r_3 - \delta_3)y_3]y_3 = 0$. De aquí llegamos a que $y_3 = 0$ y $r_3Q_3 - \delta_3 - (r_3 - \delta_3)y_3 = 0 \Rightarrow r_3Q_3 - \delta_3 = (r_3 - \delta_3)y_3 \Rightarrow$

$$y_3 = \frac{r_3Q_3 - \delta_3}{r_3 - \delta_3}$$

Por tanto tenemos el punto crítico $(y_1^*, y_2^*, y_3^*) = (0, \frac{r_3(1 - Q_3)}{r_3 - \delta_3}, \frac{r_3Q_3 - \delta_3}{r_3 - \delta_3})$

- Ahora sustituimos $y_1 = \frac{-(r_3 - \delta_3)y_3}{r_1} + Q_1$ en $y_3 = [r_3Q_3 - \delta_3 - r_1y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3]y_3 + w_{31}y_1 = 0$. Se verifica por tanto que $r_3Q_3 - \delta_3 - r_1[\frac{-(r_3 - \delta_3)y_3}{r_1} + Q_1] - (r_3 - \delta_3)y_3]y_3 + w_{31}[\frac{-(r_3 - \delta_3)y_3}{r_1} + Q_1] = 0 \Rightarrow$
- $$(r_3Q_3 - \delta_3 - r_1Q_1)y_3 - \frac{w_{31}(r_3 - \delta_3)y_3}{r_1} + w_{31}Q_1 = 0 \Rightarrow [r_3Q_3 - \delta_3 - r_1Q_1 - \frac{w_{31}(r_3 - \delta_3)y_3}{r_1}]y_3 = -w_{31}Q_1 \Rightarrow [r_1r_3Q_3 - \delta_3r_1 - r_1^2Q_1 - w_{31}(r_3 - \delta_3)]y_3 = -w_{31}Q_1r_1 \Rightarrow y_3 = \frac{-w_{31}Q_1r_1}{r_1(r_3Q_3 - \delta_3 - r_1Q_1) - w_{31}(r_3 - \delta_3)} \Rightarrow$$

$$y_3 = \frac{w_{31}Q_1r_1}{r_1(r_1Q_1 - r_3Q_3 + \delta_3) + w_{31}(r_3 - \delta_3)}$$

Al sustituir y_3 en y_1 se tiene:

$$\begin{aligned} y_1 &= \frac{-(r_3 - \delta_3) \left[\frac{w_{31}Q_1r_1}{r_1(r_1Q_1 - r_3Q_3 + \delta_3) + w_{31}(r_3 - \delta_3)} \right]}{r_1} + Q_1 = \\ &= \frac{-w_{31}Q_1r_1(r_3 - \delta_3)}{r_1^2[Q_1r_1 - r_3Q_3 + \delta_3] + w_{31}r_1(r_3 - \delta_3)} + Q_1 = \\ &= \frac{-Q_1r_1w_{31}(r_3 - \delta_3)}{r_1[Q_1r_1 - r_3Q_3 + \delta_3] + w_{31}(r_3 - \delta_3)} + Q_1 = \\ &= \frac{-w_{31}Q_1(r_3 - \delta_3) + Q_1[r_1(Q_1r_1 - r_3Q_3 + \delta_3) + w_{31}(r_3 - \delta_3)]}{r_1[r_1Q_1 - r_3Q_3 + \delta_3] + w_{31}r_1(r_3 - \delta_3)} = \\ &= \frac{Q_1r_1(Q_1r_1 - r_3Q_3 + \delta_3)}{r_1[r_1Q_1 - r_3Q_3 + \delta_3] + w_{31}(r_3 - \delta_3)} \end{aligned}$$

Por tanto $y_1 = \frac{Q_1r_1(Q_1r_1 - r_3Q_3 + \delta_3)}{r_1[r_1Q_1 - r_3Q_3 + \delta_3] + w_{31}(r_3 - \delta_3)}$

Por último vamos a sustituir y_3 e y_1 en y_2 . Para ello, veamos en primer lugar el valor de y_2 , al igualar \dot{y}_2 a 0.

$$\text{Sea } \dot{y}_2 = [-r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3] y_2 + w_{21} y_1 + r_3(1 - Q_3) y_3 = 0, \text{ tenemos que } [-r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3] y_2 = -w_{21} y_1 + r_3(1 - Q_3) y_3 \Rightarrow y_2 = \frac{w_{21} y_1 + r_3(1 - Q_3) y_3}{r_1 y_1 + (r_3 - \delta_3) y_3}$$

Entonces

$$\begin{aligned} y_2 &= \frac{w_{21} \frac{Q_1 r_1 (Q_1 r_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} + r_3(1 - Q_3) \frac{w_{31} Q_1 r_1}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)}}{r_1 \frac{Q_1 r_1 (Q_1 r_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} + (r_3 - \delta_3) \frac{w_{31} Q_1 r_1}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)}} = \\ &= \frac{w_{21} Q_1 r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + r_3(1 - Q_3) w_{31} r_1 Q_1}{r_1^2 Q_1 (Q_1 r_1 - Q_3 r_3 + \delta_3) + (r_3 - \delta_3) w_{31} r_1 Q_1} = \\ &= \frac{w_{21} (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + r_3(1 - Q_3) w_{31}}{r_1 (Q_1 r_1 - Q_3 r_3 + \delta_3) + (r_3 - \delta_3) w_{31}} \end{aligned}$$

En consecuencia se tiene que $y_2 = \frac{w_{21} (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + r_3(1 - Q_3) w_{31}}{r_1 (Q_1 r_1 - Q_3 r_3 + \delta_3) + (r_3 - \delta_3) w_{31}}$.

Por lo que tendremos el segundo punto de equilibrio (y_1^*, y_2^*, y_3^*) , siendo:

$$\begin{aligned} y_1^* &= \frac{Q_1 r_1 (Q_1 r_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)}{r_1 [r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3] + w_{31} (r_3 - \delta_3)}, \\ y_2^* &= \frac{w_{21} (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + r_3(1 - Q_3) w_{31}}{r_1 (Q_1 r_1 - Q_3 r_3 + \delta_3) + (r_3 - \delta_3) w_{31}} e \\ y_3^* &= \frac{w_{31} Q_1 r_1}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} \end{aligned}$$

* Estabilidad:

Sea $(\dot{y}_1, \dot{y}_2, \dot{y}_3) = f(y_1, y_2, y_3) = ([r_1 Q_1 - r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3] y_1, [-r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3] y_2 + w_{21} y_1 + r_3(1 - Q_3) y_3, [r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3] y_3 + w_{31} y_1)$, hallemos su jacobiano.

$$J(y_1, y_2, y_3) =$$

$$= \begin{pmatrix} r_1 Q_1 - 2r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3 & 0 & -(r_3 - \delta_3) y_1 \\ -r_1 y_2 + w_{21} & -r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3 & -(r_3 - \delta_3) y_2 + r_3(1 - Q_3) \\ -r_1 y_3 + w_{31} & 0 & r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 y_1 - 2(r_3 - \delta_3) y_3 \end{pmatrix}$$

Ahora evaluaremos dicho jacobiano en los puntos críticos anteriores.

- En el punto $\left(0, \frac{r_3(1-Q_3)}{r_3-\delta_3}, \frac{r_3 Q_3 - \delta_3}{r_3 - \delta_3}\right)$:

$$J\left(0, \frac{r_3(1-Q_3)}{r_3-\delta_3}, \frac{r_3 Q_3 - \delta_3}{r_3 - \delta_3}\right) =$$

$$= \begin{pmatrix} r_1 Q_1 - (r_3 - \delta_3) \frac{(r_3 Q_3 - \delta_3)}{(r_3 - \delta_3)} & 0 & 0 \\ \frac{-r_1 r_3(1-Q_3)}{r_3 - \delta_3} + w_{21} & -(r_3 - \delta_3) \frac{(r_3 Q_3 - \delta_3)}{(r_3 - \delta_3)} & -r_3(1 - Q_3) + r_3(1 - Q_3) \\ -r_1 \frac{(r_3 Q_3 - \delta_3)}{r_3 - \delta_3} + w_{31} & 0 & r_3 Q_3 - \delta_3 - 2(r_3 - \delta_3) \frac{(r_3 Q_3 - \delta_3)}{(r_3 - \delta_3)} \end{pmatrix} =$$

$$= \begin{pmatrix} r_1 Q_1 - (r_3 Q_3 - \delta_3) & 0 & 0 \\ \frac{-r_1 r_3(1-Q_3)}{r_3 - \delta_3} + w_{21} & -r_3 Q_3 + \delta_3 & 0 \\ -r_1 \frac{(r_3 Q_3 - \delta_3)}{r_3 - \delta_3} + w_{31} & 0 & -r_3 Q_3 + \delta_3 \end{pmatrix}$$

Obtengamos ahora los autovalores:

$$\begin{vmatrix} \lambda - r_1 Q_1 + r_3 Q_3 - \delta_3 & 0 & 0 \\ \frac{-r_1 r_3(1-Q_3)}{r_3 - \delta_3} + w_{21} & \lambda + r_3 Q_3 + \delta_3 & 0 \\ -r_1 \frac{(r_3 Q_3 - \delta_3)}{r_3 - \delta_3} + w_{31} & 0 & \lambda + r_3 Q_3 - \delta_3 \end{vmatrix} =$$

$$= (\lambda - r_1 Q_1 - (r_3 Q_3 - \delta_3))(\lambda + r_3 Q_3 - \delta_3)(\lambda + r_3 Q_3 - \delta_3) = 0$$

Por lo que:

$$\begin{cases} \lambda = r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3, \\ \lambda = -r_3 Q_3 + \delta_3 \quad (\text{doble}). \end{cases}$$

Dichos autovalores tienen que ser negativos para tener un equilibrio estable, por tanto imponemos:

$$\begin{cases} r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3 < 0 \Rightarrow \boxed{r_1 Q_1 < r_3 Q_3 - \delta_3}, \\ -r_3 Q_3 + \delta_3 < 0 \Rightarrow \boxed{r_3 Q_3 > \delta_3} \end{cases}$$

Obtenemos pues, que el punto $(y_1^*, y_2^*, y_3^*) = \left(0, \frac{r_3(1 - Q_3)}{r_3 - \delta_3}, \frac{r_3 Q_3 - \delta_3}{r_3 - \delta_3}\right)$ será un equilibrio estable si $r_1 Q_1 < r_3 Q_3 - \delta_3$ y $\delta_3 < r_3 Q_3$.

- El jacobiano en el punto (y_1^*, y_2^*, y_3^*) , con:

$$\begin{aligned} y_1^* &= \frac{Q_1 r_1 (Q_1 r_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)}{r_1 [r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3] + w_{31} (r_3 - \delta_3)}, \\ y_2^* &= \frac{w_{21} (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + r_3 (1 - Q_3) w_{31}}{r_1 (Q_1 r_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + (r_3 - \delta_3) w_{31}} e \\ y_3^* &= \frac{w_{31} Q_1 r_1}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} \end{aligned}$$

será:

$$J(y_1^*, y_2^*, y_3^*) = \begin{pmatrix} A & 0 & B \\ C & D & E \\ F & 0 & G \end{pmatrix}$$

donde

$$A = r_1 Q_1 - \frac{2r_1^2 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + (r_3 - \delta_3) w_{31} r_1 Q_1}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} =$$

$$= \frac{r_1^2 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + r_1 Q_1 w_{31} (r_3 - \delta_3) - 2r_1^2 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) - (r_3 - \delta_3) w_{31} r_1 Q_1}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} =$$

$$= \frac{-r_1^2 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)},$$

$$B = \frac{-(r_3 - \delta_3) r_1 Q_1 [r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3]}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)},$$

$$C = \frac{-r_1 w_{21} (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) - r_1 w_{31} r_3 (1 - Q_3)}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} + w_{21},$$

$$D = \frac{-r_1^2 Q_1 [r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3] - (r_3 - \delta_3) w_{31} r_1 Q_1}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} =$$

$$= \frac{-r_1 Q_1 [r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)]}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} = -r_1 Q_1,$$

$$E = \frac{-(r_3 - \delta_3) w_{21} (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) - (r_3 - \delta_3)}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)},$$

$$F = \frac{-r_1^2 w_{31} Q_1}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} + w_{31} =$$

$$= \frac{-r_1^2 w_{31} Q_1 + w_{31} r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31}^2 (r_3 - \delta_3)}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} =$$

$$= w_{31} \frac{-r_1^2 Q_1 + r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} =$$

$$= w_{31} \frac{-r_1 r_3 Q_3 + r_1 \delta_3 + w_{31} (r_3 - \delta_3)}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)},$$

$$G = r_3 Q_3 - \delta_3 - \frac{r_1^2 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) - 2(r_3 - \delta_3) w_{31} r_1 Q_1}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} =$$

$$= \frac{(r_3 Q_3 - \delta_3) [r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)] - r_1^2 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) - 2(r_3 - \delta_3) w_{31} r_1 Q_1}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} =$$

$$= \frac{(r_3 Q_3 - \delta_3) [r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)] + (r_3 Q_3 - \delta_3) [w_{31} (r_3 - \delta_3)] - r_1^2 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) - 2(r_3 - \delta_3) w_{31} r_1 Q_1}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} =$$

$$= \frac{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) [-r_1 Q_1 + r_3 Q_3 - \delta_3] + w_{31} (r_3 - \delta_3) [r_3 Q_3 - \delta_3 - 2r_1 Q_1]}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} =$$

$$= \frac{-r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)^2 + w_{31} (r_3 - \delta_3) [r_3 Q_3 - \delta_3 - 2r_1 Q_1]}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)}.$$

Obtengamos ahora los autovalores:

$$\begin{vmatrix} \lambda - A & 0 & B \\ C & \lambda - D & E \\ F & 0 & \lambda - G \end{vmatrix} = (\lambda - A)(\lambda - D)(\lambda - G) - B(\lambda - D)F = 0 \Rightarrow$$

$$(\lambda - D)[(\lambda - A)(\lambda - G) - BF] = 0$$

Por lo que:

$$\begin{cases} \lambda - D = 0 \Rightarrow \lambda = D = -r_1 Q_1, \\ (\lambda - A)(\lambda - G) - BF = 0 \Rightarrow \lambda^2 - (G + A)\lambda + (AG - BF) = 0. \end{cases}$$

Obtengamos los valores de λ para los cuáles se tiene la solución de $\lambda^2 - (G + A)\lambda + (AG - BF) = 0$. Para ello vamos a hallar $(G + A)$ y $(AG - BF)$, de modo que una vez obtenido el resultado sustituimos en la ecuación anterior y resolvemos la ecuación de segundo grado que hemos conseguido.

$$\begin{aligned} \text{Sea } G &= \frac{-r_1(r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)^2 + w_{31}(r_3 - \delta_3)[r_3 Q_3 - \delta_3 - 2r_1 Q_1]}{r_1(r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31}(r_3 - \delta_3)} = \\ &= \frac{-r_1(r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)^2 + w_{31}(r_3 - \delta_3)[r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1] + w_{31}(r_3 - \delta_3)(-r_1 Q_1)}{r_1(r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31}(r_3 - \delta_3)} = \\ &= \frac{(r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1)[r_1(r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31}(r_3 - \delta_3)]}{r_1(r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31}(r_3 - \delta_3)} - \frac{w_{31}(r_3 - \delta_3)r_1 Q_1}{r_1(r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31}(r_3 - \delta_3)} = \\ &= (r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1) - \frac{w_{31}(r_3 - \delta_3)r_1 Q_1}{r_1(r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31}(r_3 - \delta_3)}, \end{aligned}$$

se tiene que

$$\begin{aligned} G + A &= (r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1) - \frac{w_{31}(r_3 - \delta_3)r_1 Q_1}{r_1(r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31}(r_3 - \delta_3)} + \\ &\frac{-r_1^2 Q_1(r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)}{r_1(r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31}(r_3 - \delta_3)} = -r_1 Q_1 + r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1 = \\ &-2r_1 Q_1 + r_3 Q_3 - \delta_3 \end{aligned}$$

Veamos ahora el valor de $AG - BF$:

$$\begin{aligned}
AG - BF &= \\
&= \frac{-r_1^2 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} \cdot \frac{-r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)^2 + w_{31} (r_3 - \delta_3) [r_3 Q_3 - \delta_3 - 2r_1 Q_1]}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} + \\
&+ \frac{(r_3 - \delta_3) r_1 Q_1 [r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3]}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} \cdot w_{31} \cdot \frac{-r_1 r_3 Q_3 + r_1 \delta_3 + w_{31} (r_3 - \delta_3)}{r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)} = \\
&= \frac{-r_1^2 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) [-r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)^2 + w_{31} (r_3 - \delta_3) (r_3 Q_3 - \delta_3 - 2r_1 Q_1)]}{[r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)]^2} + \\
&+ \frac{(r_3 - \delta_3) r_1 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) w_{31} [-r_1 r_3 Q_3 + r_1 \delta_3 + w_{31} (r_3 - \delta_3)]}{[r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)]^2} = \\
&= [r_1 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)] \left[\frac{r_1^2 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)^2 - w_{31} (r_3 - \delta_3) r_1 (r_3 Q_3 - \delta_3 - 2r_1 Q_1)}{[r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)]^2} + \right. \\
&\left. \frac{w_{31} (r_3 - \delta_3) (-r_1 r_3 Q_3 + r_1 \delta_3 + w_{31} (r_3 - \delta_3))}{[r_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) + w_{31} (r_3 - \delta_3)]^2} \right] = [r_1 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)] = \\
&= r_1 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3).
\end{aligned}$$

Sea $\lambda^2 + (2r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) \lambda + r_1 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) = 0$,

tenemos que $\lambda = \frac{-2r_1 Q_1 + r_3 Q_3 - \delta_3 \pm \sqrt{(2r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)^2 - 4[r_1 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)]}}{2} =$

$$= \frac{-2r_1 Q_1 + r_3 Q_3 - \delta_3 \pm \sqrt{(r_3 Q_3 - \delta_3)^2}}{2} = \frac{-2r_1 Q_1 + r_3 Q_3 - \delta_3 \pm (r_3 Q_3 - \delta_3)}{2} =$$

$$= \begin{cases} \frac{-2r_1 Q_1 + r_3 Q_3 - \delta_3 + (r_3 Q_3 - \delta_3)}{2} = \frac{-2r_1 Q_1 - 2\delta_3 + 2r_3 Q_3}{2} = -r_1 Q_1 - \delta_3 + r_3 Q_3 \\ \frac{-2r_1 Q_1 + r_3 Q_3 - \delta_3 - (r_3 Q_3 - \delta_3)}{2} = \frac{-2r_1 Q_1 + r_3 Q_3 - \delta_3 - r_3 Q_3 + \delta_3}{2} = \frac{-2r_1 Q_1}{2} = -r_1 Q_1. \end{cases}$$

Desarrollemos $(2r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)^2 - 4[r_1 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)]$, que es el término que se encuentra en la raíz anterior.

$$\begin{aligned}
(2r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)^2 - 4[r_1 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)] &= [r_1 Q_1 + (r_1 Q_1 - \\
r_3 Q_3 + \delta_3)]^2 - 4r_1 Q_1 (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3) &= [r_1 Q_1 - (r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3)]^2 = \\
(r_3 Q_3 - \delta_3)^2 &
\end{aligned}$$

Para tener un equilibrio estable los autovalores tienen que ser negativos,

por tanto deberá cumplirse que:

$$\begin{cases} -r_1Q_1 - \delta_3 + r_3Q_3 < 0 \Rightarrow \boxed{r_1Q_1 > r_3Q_3 - \delta_3} \\ -r_1Q_1 < 0 \Rightarrow \boxed{r_1Q_1 > 0} \end{cases}$$

Teorema 1.2.1. *Se tendrá que el punto $(y_1^*, y_2^*, y_3^*) = \left(0, \frac{r_3(1-Q_3)}{r_3-\delta_3}, \frac{r_3Q_3-\delta_3}{r_3-\delta_3}\right)$ será un equilibrio estable si $r_1Q_1 < r_3Q_3 - \delta_3$ y $\delta_3 < r_3Q_3$ y el punto*

$$(y_1^*, y_2^*, y_3^*) = \left(\frac{Q_1r_1(Q_1r_1-r_3Q_3+\delta_3)}{r_1[r_1Q_1-r_3Q_3+\delta_3]+w_{31}(r_3-\delta_3)}, \frac{w_{21}(r_1Q_1-r_3Q_3+\delta_3)+r_3(1-Q_3)w_{31}}{r_1(Q_1r_1-Q_3r_3+\delta_3)+(r_3-\delta_3)w_{31}}, \frac{w_{31}Q_1r_1}{r_1(r_1Q_1-r_3Q_3+\delta_3)+w_{31}(r_3-\delta_3)} \right)$$

si se tiene que $r_1Q_1 > r_3Q_3 - \delta_3$ y $r_1Q_1 > 0$.

1.3. Modelo 3: Inmortalización celular

Esta última sección la dedicaremos al estudio del modelo más complejo, en él aparecen las 3 poblaciones anteriores y además se introducirá una última población, y_4 , que es aquella que acaba convirtiéndose en inmortal. La inmortalización celular es considerada como el primer paso en un hipotético modelo en una secuencia tumoral. El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que rige el modelo se establece en [1] y viene dado por

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = (r_1Q_1 - E)y_1, \\ \dot{y}_2 = -Ey_2 + w_{21}y_1 + w_{23}y_3, \\ \dot{y}_3 = [r_3Q_3 - \delta_3 - E]y_3 + w_{31}y_1, \\ \dot{y}_4 = (r_4 - \delta_4 - E)y_4 + w_{43}y_3, \end{cases}$$

siendo $E = r_1y_1 + (r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4$, $r_3(1 - Q_3) = w_{23} + w_{43}$ y $r_1(1 - Q_1) = w_{21} + w_{31}$.

Denotaremos w_{43} y w_{23} a la ratio de transición de células que se encuentran en un estado de extensión de la esperanza de vida a aquellas que se convertirán en inmortales. Se tendrá que $w_{43} \ll w_{23}$ y $w_{31} \ll w_{21}$, considerando que el acortamiento de los telómeros continúa durante el periodo de extensión de la esperanza de vida.

Si sustituimos E en la ecuación anterior llegamos a que:

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = [r_1Q_1 - (r_1y_1 + (r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4)]y_1, \\ \dot{y}_2 = -(r_1y_1 + (r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4)y_2 + w_{21}y_1 + w_{23}y_3, \\ \dot{y}_3 = [r_3Q_3 - \delta_3 - (r_1y_1 + (r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4)]y_3 + w_{31}y_1, \\ \dot{y}_4 = [r_4 - \delta_4 - (r_1y_1 + (r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4)]y_4 + w_{43}y_3, \end{cases}$$

que si simplificamos obtenemos:

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = [r_1Q_1 - r_1y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_1, \\ \dot{y}_2 = [-r_1y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_2 + w_{21}y_1 + w_{23}y_3, \\ \dot{y}_3 = [r_3Q_3 - \delta_3 - r_1y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_3 + w_{31}y_1, \\ \dot{y}_4 = [r_4 - \delta_4 - r_1y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_4 + w_{43}y_3. \end{cases}$$

* Para estudiar los puntos de equilibrio del sistema hagamos en primer lugar

$$\dot{y}_1 = [r_1Q_1 - r_1y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_1 = 0 \text{ y obtenemos:}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} y_1 = 0, \text{ o bien} \\ r_1 Q_1 - r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4 = 0 \Rightarrow \\ \Rightarrow -r_1 y_1 = (r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4 - r_1 Q_1 \Rightarrow \\ \Rightarrow y_1 = \frac{r_1 Q_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4}{r_1} \end{array} \right.$$

- Si sustituimos $\boxed{y_1 = 0}$ en $\dot{y}_3 = [r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_3 + w_{31}y_1 = 0$ obtenemos que $[r_3 Q_3 - \delta_3 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_3 = 0$. Tenemos pues que :

- $\boxed{y_3 = 0}$. Si ahora sustituimos $y_1 = 0$ e $y_3 = 0$ en $\dot{y}_2 = [-r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_2 + w_{21}y_1 + w_{23}y_3 = 0$ llegamos a $-(r_4 - \delta_4)y_4 y_2 = 0 \Rightarrow y_4 = 0$ o $\boxed{y_2 = 0}$.

Y si los sustituimos en $\dot{y}_4 = [r_4 - \delta_4 - r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_4 + w_{43}y_3 = 0$ obtenemos que $[r_4 - \delta_4 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_4 = 0$, por lo que:

$$\left\{ \begin{array}{l} y_4 = 0, \text{ o bien} \\ r_4 - \delta_4 - (r_4 - \delta_4)y_4 = 0 \Rightarrow r_4 - \delta_4 = (r_4 - \delta_4)y_4 \Rightarrow \\ \boxed{y_4 = 1} \end{array} \right.$$

Así conseguimos el punto de equilibrio

$$\boxed{(y_1^*, y_2^*, y_3^*, y_4^*) = (0, 0, 0, 1)}$$

- $r_3 Q_3 - \delta_3 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4 = 0$, siendo $y_4 = \frac{r_3 Q_3 - \delta_3 - (r_3 - \delta_3)y_3}{r_4 - \delta_4}$.

Si sustituimos y_4 e $y_1 = 0$ en $\dot{y}_4 = [r_4 - \delta_4 - r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_4 + w_{43}y_3 = 0$ se tiene que $[r_4 - \delta_4 - (r_3 - \delta_3)y_3 - r_3 Q_3 + \delta_3 + (r_3 - \delta_3)y_3] \left[\frac{r_3 Q_3 - \delta_3 - (r_3 - \delta_3)y_3}{r_4 - \delta_4} \right] + w_{43}y_3 = [r_4 - \delta_4 - r_3 Q_3 + \delta_3] \left[\frac{r_3 Q_3 - \delta_3 - (r_3 - \delta_3)y_3}{r_4 - \delta_4} \right] + w_{43}y_3 = 0$. Por tanto se tiene que $-(r_3 Q_3 - \delta_3 - (r_3 - \delta_3)y_3) = w_{43}y_3 \frac{(r_4 - \delta_4)}{(r_4 - \delta_4 - r_3 Q_3 + \delta_3)}$. Así llega-

mos a que $-r_3Q_3 + \delta_3 = \left[\frac{w_{43}(r_4 - \delta_4)}{r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3} - (r_3 - \delta_3) \right] y_3$ y por tanto $y_3 = \frac{(-r_3Q_3 + \delta_3)}{\frac{w_{43}(r_4 - \delta_4)}{(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)} - (r_3 - \delta_3)} = \frac{(-r_3Q_3 + \delta_3)}{\frac{w_{43}(r_4 - \delta_4) - (r_3 - \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)}{(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)}} =$

$$= \frac{(-r_3Q_3 + \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)}{w_{43}(r_4 - \delta_4) - (r_3 - \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)} =$$

$$= \frac{(-r_3Q_3 + \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)}{\delta_3^2 - \delta_3\delta_4 - \delta_3r_3 + \delta_4r_3 - \delta_3Q_3r_3 + Q_3r_3^2 + \delta_3r_4 - r_3r_4 - \delta_4w_{43} + w_{43}r_4}.$$

De modo que $y_3 = \frac{(-r_3Q_3 + \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)}{w_{43}(r_4 - \delta_4) - (r_3 - \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)}.$

Sustituimos ahora y_3 en $y_4 = \frac{r_3Q_3 - \delta_3 - (r_3 - \delta_3)y_3}{r_4 - \delta_4}$ y tenemos

que $y_4 = \frac{[r_3Q_3 - \delta_3 - (r_3 - \delta_3)] \frac{(-r_3Q_3 + \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)}{w_{43}(r_4 - \delta_4) - (r_3 - \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)}}{r_4 - \delta_4} =$

$$\frac{(r_3Q_3 - \delta_3)[w_{43}(r_4 - \delta_4) - (r_3 - \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)] + (r_3 - \delta_3)(r_3Q_3 - \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)}{(r_4 - \delta_4)(w_{43}(r_4 - \delta_4) - (r_3 - \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3))} =$$

$$= \frac{(r_3Q_3 - \delta_3)w_{43}(r_4 - \delta_4)}{(r_4 - \delta_4)[w_{43}(r_4 - \delta_4) - (r_3 - \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)]} =$$

$$= \frac{(r_3Q_3 - \delta_3)w_{43}}{w_{43}(r_4 - \delta_4) - (r_3 - \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)}.$$

Obtenemos el punto $y_4 = \frac{(r_3Q_3 - \delta_3)w_{43}}{w_{43}(r_4 - \delta_4) - (r_3 - \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)}$

Por último nos faltaría hallar el punto y_2 .

Para ello, hacemos $y_2 = [-r_1y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_2 + w_{21}y_1 + w_{23}y_3 = 0$ y obtenemos $r_1y_1 + (r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4]y_2 - w_{21}y_1 = w_{23}y_3$. Ahora sustituimos el punto $y_1 = 0$ y llegamos a $[(r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4]y_2 = w_{23}y_3$, de modo que $y_2 = \frac{w_{23}y_3}{(r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4}$.

Finalmente tenemos que sustituir en esta expresión los puntos y_3 e y_4 obtenidos anteriormente.

De este modo se tendrá

$$y_2 = \frac{w_{23}(-r_3Q_3 + \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3)}{(r_3 - \delta_3)(-r_3Q_3 + \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3Q_3 + \delta_3) + (r_4 - \delta_4)w_{43}(-\delta_3 + r_3Q_3)} =$$

$$= \frac{w_{23}(-r_4 + \delta_4 + r_3 Q_3 - \delta_3)}{w_{43}(r_4 - \delta_4) - (r_3 - \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3 Q_3 + \delta_3)}.$$

Por lo que $y_2 = \frac{w_{23}(-r_4 + \delta_4 + r_3 Q_3 - \delta_3)}{w_{43}(r_4 - \delta_4) - (r_3 - \delta_3)(r_4 - \delta_4 - r_3 Q_3 + \delta_3)}.$

Se tendrá el punto de equilibrio

$$(y_1^*, y_2^*, y_3^*, y_4^*) = (0, \neq 0, \neq 0, \neq 0)$$

- Si $y_1 = \frac{r_1 Q_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4}{r_1}$; podemos sustituirlo en $y_3 = [r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_3 + w_{31}y_1 = 0$, obteniendo $[r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1 + (r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_3 + \frac{w_{31}}{r_1}[r_1 Q_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4] = [r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1]y_3 + \frac{w_{31}}{r_1}[r_1 Q_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4] = (r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1)y_3 + w_{31}Q_1 - \frac{(r_3 - \delta_3)y_3 w_{31} - (r_4 - \delta_4)y_4 w_{31}}{r_1} = 0$

Si ahora sustituimos y_1 en $y_4 = [r_4 - \delta_4 - (r_1 y_1 + (r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4)]y_4 + w_{43}y_3 = 0$ se tiene que $[r_4 - \delta_4 - r_1 Q_1 + (r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_4 + w_{43}y_3 = [r_4 - \delta_4 - r_1 Q_1]y_4 + w_{43}y_3 = 0$.

Por tanto $y_3 = \frac{-(r_4 - \delta_4 - r_1 Q_1)y_4}{w_{43}} = \frac{(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)y_4}{w_{43}}.$

Si sustituimos y_3 en la ecuación anterior obtenida al hacer $y_3 = 0$, se cumple que $(r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1)y_3 + w_{31}Q_1 - \frac{(r_3 - \delta_3)y_3 w_{31}}{r_1} - \frac{(r_4 - \delta_4)y_4 w_{31}}{r_1} = 0$ y llegamos a

$$(r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1) \frac{(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)y_4}{w_{43}} + w_{31}Q_1 - \frac{(r_3 - \delta_3) \frac{(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)y_4}{w_{43}} w_{31}}{r_1} - \frac{(r_4 - \delta_4)y_4 w_{31}}{r_1} = \frac{(r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1)(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)y_4}{w_{43}} + w_{31}Q_1 - \frac{(r_3 - \delta_3)(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)y_4 w_{31}}{r_1 w_{43}} - \frac{(r_4 - \delta_4)y_4 w_{31}}{r_1} = 0.$$

Si sacamos factor común y_4 se tiene

$$\left[-\frac{(r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1)(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)}{w_{43}} + \frac{(r_3 - \delta_3)(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)w_{31}}{r_1 w_{43}} + \frac{(r_4 - \delta_4)w_{31}}{r_1} \right] y_4 =$$

$$= w_{31} Q_1,$$

por lo que llegamos a

$$\left[\frac{-(r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1)(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)r_1 + (r_3 - \delta_3)(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)w_{31} + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}}{w_{43}r_1} \right] y_4 =$$

$$= w_{31} Q_1,$$

siendo

$$y_4 = \frac{w_{31} Q_1}{\frac{-(r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1)(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)r_1 + (r_3 - \delta_3)(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)w_{31} + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}}{w_{43}r_1}} =$$

$$= \frac{w_{31} w_{43} Q_1 r_1}{-(r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1)(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)r_1 + (r_3 - \delta_3)(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)w_{31} + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}} =$$

$$= \frac{w_{31} w_{43} Q_1 r_1}{(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)[-r_1(r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 Q_1) + (r_3 - \delta_3)w_{31}] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}} =$$

$$= \frac{w_{31} w_{43} Q_1 r_1}{(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)[Q_1 r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3 r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}}.$$

Por tanto tenemos que

$$y_4 = \frac{w_{31} w_{43} Q_1 r_1}{(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)[Q_1 r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3 r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}}.$$

Si sustituimos este valor en $y_3 = \frac{(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)y_4}{w_{43}}$, obtenemos que

$$y_3 = \frac{(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)w_{31} Q_1 r_1}{(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)[Q_1 r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3 r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}}.$$

Con estos valores de y_3 e y_4 ya podemos obtener el de y_1 , ya que

$$\text{anteriormente se obtuvo que } y_1 = \frac{r_1 Q_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4}{r_1}.$$

Por tanto

$$y_1 = \frac{r_1 Q_1 - \frac{(r_3 - \delta_3)(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)w_{31} Q_1 r_1}{(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)[Q_1 r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3 r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}}}{r_1} -$$

$$\frac{\frac{(r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43} Q_1 r_1}{(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)[Q_1 r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3 r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}}}{r_1} =$$

$$= \frac{r_1 Q_1}{r_1} - \frac{(r_3 - \delta_3)(r_1 Q_1 + \delta_4 - r_4)w_{31} Q_1 r_1}{r_1 [(-r_4 + \delta_4 + r_1 Q_1)[Q_1 r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3 r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}]}$$

$$\begin{aligned}
& \frac{(r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}Q_1r_1}{r_1[(-r_4 + \delta_4 + r_1Q_1)[Q_1r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}]} = \\
& = \frac{Q_1(-r_4 + \delta_4 + r_1Q_1)(-r_3Q_3 + \delta_3 + r_1Q_1)r_1 + Q_1(r_3 - \delta_3)(r_1Q_1 + \delta_4 - r_4)w_{31} + Q_1(r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}}{r_1[(-r_4 + \delta_4 + r_1Q_1)[Q_1r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}} \\
& \frac{(r_3 - \delta_3)(r_1Q_1 + \delta_4 - r_4)w_{31}Q_1}{(-r_4 + \delta_4 + r_1Q_1)[Q_1r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}} = \\
& \frac{(r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}Q_1}{(-r_4 + \delta_4 + r_1Q_1)[Q_1r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}} = \\
& \frac{r_1Q_1(\delta_3 - r_3Q_3 + r_1Q_1)(\delta_4 + Q_1r_1 - r_4)}{(-r_4 + \delta_4 + r_1Q_1)[Q_1r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}}.
\end{aligned}$$

Por tanto llegamos a:

$$y_1 = \frac{r_1Q_1(\delta_3 - r_3Q_3 + r_1Q_1)(\delta_4 + Q_1r_1 - r_4)}{(-r_4 + \delta_4 + r_1Q_1)[Q_1r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}}$$

Por último hallemos el valor de y_2 .

Sea $y_2 = [-r_1y_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_2 + w_{21}y_1 + w_{23}y_3$, si sustituimos

$y_1 = \frac{r_1Q_1 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4}{r_1}$ en dicha ecuación obtenemos que

$$\begin{aligned}
y_2 & = [-r_1Q_1 + (r_3 - \delta_3)y_3 + (r_4 - \delta_4)y_4 - (r_3 - \delta_3)y_3 - (r_4 - \delta_4)y_4]y_2 + w_{21}y_1 + \\
& w_{23}y_3 = -r_1Q_1y_2 + w_{21}y_1 + w_{23}y_3 = 0, \text{ por lo que } r_1Q_1y_2 = w_{21}y_1 + w_{23}y_3 \\
& \text{y se obtiene } y_2 = \frac{w_{21}y_1 + w_{23}y_3}{r_1Q_1}.
\end{aligned}$$

Finalmente sustituimos en esta ecuación los valores de y_1 e y_3 que ya tenemos. Así llegamos a que

$$\begin{aligned}
y_2 & = \frac{w_{21}Q_1r_1(\delta_3 + Q_1r_1 - Q_3r_3)(\delta_4 + Q_1r_1 - r_4) + w_{23}Q_1r_1(\delta_4 + Q_1r_1 - r_4)w_{31}}{r_1Q_1[(-r_4 + \delta_4 + r_1Q_1)[Q_1r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}]} = \\
& = \frac{(\delta_4 + Q_1r_1 - r_4)[w_{21}(\delta_3 + Q_1r_1 - Q_3r_3) + w_{23}w_{31}]}{(-r_4 + \delta_4 + r_1Q_1)[Q_1r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}}
\end{aligned}$$

$$y_2 = \frac{(\delta_4 + Q_1r_1 - r_4)[w_{21}(\delta_3 + Q_1r_1 - Q_3r_3) + w_{23}w_{31}]}{(-r_4 + \delta_4 + r_1Q_1)[Q_1r_1^2 + \delta_3(r_1 - w_{31}) + r_3(-Q_3r_1 + w_{31})] + (r_4 - \delta_4)w_{31}w_{43}}$$

De esta forma conseguimos el punto de equilibrio

$$(y_1^*, y_2^*, y_3^*, y_4^*) = (\neq 0, \neq 0, \neq 0, \neq 0)$$

* Estabilidad:

Estudiemos el valor del jacobiano.

$$J(y_1, y_2, y_3, y_4) = \begin{pmatrix} A & 0 & B & C \\ D & E & F & G \\ H & 0 & I & J \\ K & 0 & L & M \end{pmatrix}$$

siendo:

$$A = r_1 Q_1 - 2r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3 - (r_4 - \delta_4) y_4,$$

$$B = -(r_3 - \delta_3) y_1,$$

$$C = -(r_4 - \delta_4) y_1,$$

$$D = -r_1 y_2 + w_{21},$$

$$E = -r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3 - (r_4 - \delta_4) y_4,$$

$$F = -(r_3 - \delta_3) y_2 + w_{23},$$

$$G = -(r_4 - \delta_4) y_2,$$

$$H = -r_1 y_3 + w_{31},$$

$$I = r_3 Q_3 - \delta_3 - r_1 y_1 - 2(r_3 - \delta_3) y_3 - (r_4 - \delta_4) y_4,$$

$$J = -(r_4 - \delta_4) y_3,$$

$$K = -r_1 y_4,$$

$$L = -(r_3 - \delta_3) y_4 + w_{43},$$

$$M = r_4 - \delta_4 - r_1 y_1 - (r_3 - \delta_3) y_3 - 2(r_4 - \delta_4) y_4.$$

Ahora evaluaremos dicho jacobiano en los tres puntos críticos anteriores.

- En el punto $(0, 0, 0, 1)$:

$$J(0, 0, 0, 1) =$$

$$= \begin{pmatrix} r_1 Q_1 - r_4 + \delta_4 & 0 & 0 & 0 \\ w_{21} & -r_4 + \delta_4 & w_{23} & 0 \\ w_{31} & 0 & r_3 Q_3 - \delta_3 - r_4 + \delta_4 & 0 \\ -r_1 & 0 & -r_3 + \delta_3 + w_{43} & r_4 - \delta_4 - 2r_4 + 2\delta_4 - r_4 + \delta_4 \end{pmatrix}$$

Obtengamos los autovalores:

$$\begin{vmatrix} \lambda - r_1 Q_1 + r_4 - \delta_4 & 0 & 0 & 0 \\ w_{21} & \lambda + r_4 - \delta_4 & w_{23} & 0 \\ w_{31} & 0 & \lambda - r_3 Q_3 + \delta_3 + r_4 - \delta_4 & 0 \\ -r_1 & 0 & -r_3 + \delta_3 + w_{43} & \lambda + r_4 - \delta_4 \end{vmatrix} =$$

$$= (\lambda + r_4 - \delta_4) \begin{vmatrix} \lambda - r_1 Q_1 + r_4 - \delta_4 & 0 & 0 \\ w_{21} & \lambda + r_4 - \delta_4 & w_{23} \\ w_{31} & 0 & \lambda - r_3 Q_3 + \delta_3 + r_4 - \delta_4 \end{vmatrix} =$$

$$= (\lambda + r_4 - \delta_4)(\lambda - r_1 Q_1 + r_4 - \delta_4)(\lambda + r_4 - \delta_4)(\lambda + r_4 - \delta_4) = 0$$

Por lo que:

$$\begin{cases} \lambda = \delta_4 - r_4 \text{ (doble)}, \\ \lambda = r_1 Q_1 - r_4 + \delta_4, \\ \lambda = r_3 Q_3 - \delta_3 - r_4 + \delta_4. \end{cases}$$

Se tendrá por tanto un equilibrio estable si:

$$\begin{cases} \delta_4 - r_4 < 0 \Rightarrow \delta_4 < r_4, \\ r_1 Q_1 - r_4 + \delta_4 < 0 \Rightarrow r_1 Q_1 < r_4 - \delta_4, \\ r_3 Q_3 - \delta_3 - r_4 + \delta_4 < 0 \Rightarrow r_4 - \delta_4 > r_3 Q_3 - \delta_3. \end{cases}$$

- En el punto $(0, \neq 0, \neq 0, \neq 0)$:

Se procederá del mismo modo, evaluando dicho punto en el jacobiano y obteniendo así sus autovalores.

Estos serán:

$$\begin{cases} \lambda = -r_3 Q_3 + \delta_3 \text{ (doble)}, \\ \lambda = r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3, \\ \lambda = -r_3 Q_3 + \delta_3 + r_4 - \delta_4. \end{cases}$$

Y se tendrá que el equilibrio es estable si:

$$\begin{cases} -r_3 Q_3 + \delta_3 < 0 \Rightarrow r_3 Q_3 > \delta_3, \\ r_1 Q_1 - r_3 Q_3 + \delta_3 < 0 \Rightarrow r_3 Q_3 - \delta_3 > r_1 Q_1, \\ -r_3 Q_3 + \delta_3 + r_4 - \delta_4 < 0 \Rightarrow r_3 Q_3 - \delta_3 > r_4 - \delta_4. \end{cases}$$

- En el punto $(\neq 0, \neq 0, \neq 0, \neq 0)$:

De manera análoga se obtendrán los autovalores:

$$\begin{cases} \lambda = -r_1 Q_1 \text{ (doble)}, \\ \lambda = -r_1 Q_1 + r_4 - \delta_4, \\ \lambda = -r_1 Q_1 + r_3 Q_3 - \delta_3. \end{cases}$$

Y el equilibrio será estable si:

$$\begin{cases} -r_1 Q_1 < 0 \Rightarrow r_1 Q_1 > 0, \\ -r_1 Q_1 + r_4 - \delta_4 < 0 \Rightarrow r_1 Q_1 > r_4 - \delta_4, \\ -r_1 Q_1 + r_3 Q_3 - \delta_3 < 0 \Rightarrow r_1 Q_1 > r_3 Q_3 - \delta_3. \end{cases}$$

Teorema 1.3.1. *Se tiene el siguiente resultado:*

- *El punto crítico $(y_1^*, y_2^*, y_3^*, y_4^*) = (0, 0, 0, 1)$ será equilibrio estable si $\delta_4 < r_4$, $r_1 Q_1 < r_4 - \delta_4$ y $r_4 - \delta_4 > r_3 Q_3 - \delta_3$.*
- *El punto crítico $(y_1^*, y_2^*, y_3^*, y_4^*) = (0, \neq 0, \neq 0, \neq 0)$ será equilibrio estable si $r_3 Q_3 > \delta_3$, $r_3 Q_3 - \delta_3 > r_1 Q_1$ y $r_3 Q_3 - \delta_3 > r_4 - \delta_4$.*
- *El punto crítico $(y_1^*, y_2^*, y_3^*, y_4^*) = (\neq 0, \neq 0, \neq 0, \neq 0)$ será equilibrio estable si $r_1 Q_1 > 0$, $r_1 Q_1 > r_4 - \delta_4$ y $r_1 Q_1 > r_3 Q_3 - \delta_3$.*

Capítulo 2

Implementación del modelo

2.1. Métodos multipasos

A continuación definiremos los métodos multipasos y deduciremos algunos de ellos. Se puede consultar [2] para más detalle del tema.

En los métodos de un paso la aproximación del punto de la partición t_{i+1} contiene información proveniente de uno de los puntos anteriores de red t_i . Como la solución aproximada está disponible en los puntos de red t_0, t_1, \dots, t_i antes de obtener la aproximación en t_{i+1} parece razonable desarrollar métodos que usen estos datos precedentes para una mejor aproximación de la solución en t_{i+1} .

Estos se conocen como métodos multipasos, que son aquellos que emplean la aproximación en más de uno de los puntos de red precedentes para determinar la aproximación en el siguiente punto. A continuación vamos a dar la definición exacta de estos métodos.

Definición 2.1.1. Un método multipaso de paso m para resolver el problema de

valor inicial

$$\begin{cases} y' = f(t, y), \\ a \leq t \leq b, \\ y(a) = \alpha \end{cases} \quad (2.1)$$

es aquel cuya ecuación de diferencia para obtener la aproximación de w_{i+1} en el punto de red t_{i+1} puede representarse por medio de la siguiente ecuación, siendo $m \geq 1$ un entero:

$$\begin{cases} w_{i+1} = a_{m-1}w_i + a_{m-2}w_{i-1} + \cdots + a_0w_{i+1-m} + \\ + h[b_m f(t_{i+1}, w_{i+1}) + b_{m-1}f(t_i, w_i) + \cdots + b_0f(t_{i+1-m}, w_{i+1-m})] \end{cases}$$

para $i = m - 1, m, \dots, N - 1$, donde $h = (b - a)/N$, a_0, a_1, \dots, a_{m-1} y b_0, b_1, \dots, b_m son constantes y se especifican los valores iniciales $w_0 = \alpha$, $w_1 = \alpha_1$, $w_2 = \alpha_2$, ... , $w_{m-1} = \alpha_{m-1}$.

Cuando $b_m = 0$, el método es explícito, ya que la ecuación anterior da w_{i+1} de manera explícita en términos de los valores previamente determinados. Sin embargo si $b_m \neq 0$, el método es implícito, ya que w_{i+1} se encuentra en ambos lados de la ecuación y se especifica implícitamente.

En todos los métodos deben especificarse los valores iniciales, suponiendo que $w_0 = \alpha$ y generando los valores residuales por medio de un método de Runge-Kutta o bien con otro método de un paso.

Si queremos aplicar directamente un método implícito, debemos resolver la ecuación implícita para w_{i+1} . No es evidente que podamos hacer esto en general, ni que siempre obtendremos una solución única para w_{i+1} .

Ahora vamos a deducir algunos métodos multipasos.

Si integramos en el intervalo $[t_i, t_{i+1}]$ el problema de valor inicial dado en 2.1 se tiene que:

$$y(t_{i+1}) - y(t_i) = \int_{t_i}^{t_{i+1}} y'(t) dt = \int_{t_i}^{t_{i+1}} f(t, y(t)) dt$$

En consecuencia,

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} f(t, y(t)) dt \quad (2.2)$$

Como no podemos integrar $f(t, y(t))$ sin conocer $y(t)$, que es la solución del problema, en lugar de ello integramos un polinomio interpolante $P_i(t)$ a $f(t, y(t))$ que se determina con algunos de los puntos obtenidos previamente $(t_0, w_0), (t_1, w_1), \dots, (t_i, w_i)$. Cuando, además, suponemos que $y(t_i) \approx w_i$, la ecuación 2.2 se convierte en

$$y(t_{i+1}) \approx y(t_i) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} P_i(t) dt.$$

En la derivación podemos utilizar cualquier forma del polinomio interpolante. Nosotros vamos a emplear la fórmula de diferencias regresivas de Newton y para ello

explicaremos anteriormente la fórmula de diferencias divididas, diferencias divididas progresivas y regresivas.

■ **Fórmula de las diferencias divididas de Newton.**

Los métodos de diferencias divididas sirven para generar polinomios sucesivos.

Sea $P_n(x)$ el polinomio de Lagrange de grado n -ésimo que interpola la función f en los puntos x_0, x_1, \dots, x_n , expresaremos $P_n(x)$ de la forma:

$$P_n(x) = a_0 + a_1(x-x_0) + a_2(x-x_0)(x-x_1) + \dots + a_n(x-x_0)(x-x_1) \dots (x-x_{n-1}), \quad (2.3)$$

siendo a_0, \dots, a_n constantes que determinaremos a continuación.

Si evaluamos $P_n(x)$, escrito de la forma anterior, en el punto x_0 nos queda el término constante a_0 , es decir, $a_0 = P_n(x_0) = f(x_0)$.

Para determinar la constante a_1 , procederemos de la misma manera, evaluando esta vez el polinomio en el punto x_1 obtendremos que $P_n(x_1) = a_0 + a_1(x_1 - x_0) = f(x_0) + a_1(x_1 - x_0) = f(x_1)$. Por tanto $a_1 = \frac{f(x_1) - f(x_0)}{x_1 - x_0}$.

Se tendrá pues, que la diferencia dividida cero de la función f respecto a x_i , que se denota como $f[x_i]$, es el valor de f en x_i :

$$f[x_i] = f(x_i)$$

El resto de las diferencias divididas se definen de forma inductiva.

La primera diferencia dividida de f respecto a x_i y x_{i+1} se denota como $f[x_i, x_{i+1}]$ y se define así:

$$f[x_i, x_{i+1}] = \frac{f(x_{i+1}) - f(x_i)}{x_{i+1} - x_i}$$

La segunda diferencia dividida $f[x_i, x_{i+1}, x_{i+2}]$ se define como:

$$f[x_i, x_{i+1}, x_{i+2}] = \frac{f[x_{i+1}] - f[x_{i+2}]}{x_{i+2} - x_i}$$

De forma análoga, después de determinar las $k - 1$ diferencias divididas se tendrá que la k -ésima diferencia dividida relativa a $x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+k}$ está dada por:

$$f[x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+k-1}, x_{i+k}] = \frac{f[x_{i+1}, x_{i+2}, \dots, x_{i+k}] - f[x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+k-1}]}{x_{i+k} - x_i}$$

Con esta notación podemos reescribir la expresión 2.3 con $a_0 = f[x_0]$, $a_1 = f[x_0, x_1]$, \dots , $a_n = f[x_0, x_1, \dots, x_n]$, obteniendo:

$$P_n(x) = f[x_0] + f[x_0, x_1](x-x_0) + \dots + f[x_0, x_1, \dots, x_n](x-x_0)(x-x_1) \dots (x-x_{n-1}) =$$

$$f(x_0) + \sum_{i=1}^n f[x_0, x_1, \dots, x_k](x-x_0) \cdot \dots \cdot (x-x_{k-1}) \quad (2.4)$$

A esta ecuación se le conoce con el nombre de diferencias divididas interpolantes de Newton.

■ **Fórmula de las diferencias divididas progresivas de Newton.**

La fórmula de las diferencias divididas interpolantes de Newton puede expresarse de forma simplificada si se arreglan consecutivamente x_0, x_1, \dots, x_n

con espacios iguales. Si introducimos la notación $h = x_{i+1} - x_i$ para cada $i = 0, 1, \dots, n-1$ y $x = x_0 + sh$, podemos escribir la diferencia $x - x_i$ como $x - x_i = (s - i)h$. La expresión 2.4 se convierte pues en:

$$\begin{aligned} P_n(x) &= P_n(x_0 + sh) = f(x_0) + shf[x_0, x_1] + s(s-1)h^2f[x_0, x_1, x_2] + \\ &\quad + \dots + s(s-1)(s-n+1)h^n f[x_0, x-1, \dots, x_n] \\ &= \sum_{k=0}^n s(s-1) \dots (s-k+1)h^k f[x_0, x_1, \dots, x_k] \end{aligned}$$

Si notamos al coeficiente binomial como

$$\binom{s}{k} = \frac{s(s-1) \dots (s-k+1)}{k!},$$

podemos expresar $P_n(x)$ de la siguiente forma

$$P_n(x) = \sum_{k=0}^n \binom{s}{k} k! h^k f[x_0, x_1, \dots, x_k]$$

A dicha fórmula se le denomina fórmula de las diferencias divididas progresivas de Newton.

■ **Fórmula de las diferencias divididas regresivas de Newton.**

Si reordenamos los nodos interpolantes como x_n, x_{n-1}, \dots, x_0 obtenemos una expresión semejante a la dada en 2.4

$$P_n(x) = f[x_n] + f[x_n, x_{n-1}](x-x_n) + \dots + f[x_n, \dots, x_0](x-x_n)(x-x_{n-1}) \dots (x-x_0)$$

Si los nodos tienen espacios iguales, siendo ahora $x = x_n + sh$ y $x - x_i = (s + n - i)h$ para cada $i = 0, \dots, n$, entonces llegamos a que

$$\begin{aligned} P_n(x) &= P_n(x_n + sh) = f(x_n) + shf[x_n, x_{n-1}] + s(s+1)h^2f[x_n, x_{n-1}, x_{n-2}] + \\ &\quad + \dots + s(s+1)(s+n-1)h^n f[x_n, x_{n-1}, \dots, x_0] \end{aligned}$$

Esta forma se conoce como la fórmula de las diferencias divididas regresivas de Newton y servirá para deducir la fórmula de las diferencias regresivas de Newton, que es aquella a la que queríamos llegar.

■ **Fórmula de las diferencias regresivas de Newton.**

Definición 2.1.2. Dada la sucesión $\{p_n\}_{n=0}^{\infty}$, se define la diferencia regresiva ∇p_n por medio de

$$\nabla p_n = p_n - p_{n-1}, \text{ para } n \geq 1.$$

Las potencias mayores se definen recursivamente por

$$\nabla^k p_n = \nabla(\nabla^{k-1} p_n), \text{ para } k \geq 2.$$

Como anteriormente definimos

$$f[x_n, x_{n-1}] = \frac{f(x_{n-1}) - f(x_n)}{x_{n-1} - x_n}$$

y $h = x_{n-1} - x_n$.

Dicha definición implica que

$$f[x_n, x_{n-1}] = \frac{1}{h} \nabla f(x_n),$$

y, en general se puede probar que

$$f[x_n, x_{n-1}, \dots, x_{n-k}] = \frac{1}{k! h^k} \nabla^k f(x_n).$$

En consecuencia,

$$P_n(x) = f[x_n] + s \nabla f[x_n] + \frac{s(s+1)}{2} \nabla^2 f(x_n) + \dots + \frac{s(s+1) \cdots s(s+n-1)}{n!} \nabla^n f(x_n).$$

La notación del coeficiente binomial se amplió, para incluir todos los valores reales de s al tomar

$$\binom{-s}{k} = \frac{-s(-s-1)\cdots(-s-k+1)}{k!} = (-1)^k \frac{s(s+1)\cdots(s+k-1)}{k!}.$$

Por tanto,

$$P_n(x) = f(x_n) + (-1)^1 \binom{-s}{1} \nabla f(x_n) + (-1)^2 \binom{-s}{2} \nabla^2 f(x_n) + \cdots + (-1)^n \binom{-s}{n} \nabla^n f(x_n).$$

Esto nos da el siguiente resultado: Fórmula de las diferencias regresivas de Newton.

$$P_n(x) = \sum_{k=0}^n (-1)^k \binom{-s}{k} \nabla^k f(x_n)$$

* Para derivar un **método explícito de Adams-Bashforth** de m pasos, formamos el polinomio de diferencias regresivas $P_{m-1}(t)$ a través de los puntos $(t_i, f(t_i, y(t_i)))$, $(t_{i-1}, f(t_{i-1}, y(t_{i-1})))$, \dots , $(t_{i+1-m}, y(t_{i+1-m}))$.

En el caso del **método implícito** el procedimiento sería análogo, pero el polinomio a tener en cuenta es $P_m(t)$, por lo que se incluiría a los puntos anteriores el punto $(t_{i+1}, f(t_{i+1}, y(t_{i+1})))$.

Nosotros vamos a deducir los esquemas del método explícito.

Puesto que $P_{m-1}(t)$ es un polinomio interpolante de grado $m-1$, existe un número ξ_i en (t_{i+1-m}, t_i) con

$$f(t, y(t)) = P_{m-1}(t) + \frac{f^{(m)}(\xi_i, y(\xi_i))}{m!} (t - t_i)(t - t_{i-1}) \cdots (t - t_{i+1-m}).$$

La introducción de la sustitución de la variable $t = t_i + sh$ con $dt = h ds$ en $P_{m-1}(t)$ y el término de error implica que

$$\begin{aligned} \int_{t_i}^{t_{i+1}} f(t, y(t)) dt &= \int_{t_i}^{t_{i+1}} \sum_{k=0}^{m-1} (-1)^k \binom{-s}{k} \nabla^k f(t_i, y(t_i)) dt \\ &+ \int_{t_i}^{t_{i+1}} \frac{f^{(m)}(\xi_i, y(\xi_i))}{m!} (t - t_i)(t - t_{i-1}) \cdots (t - t_{i+1-m}) dt \\ &= \sum_{k=0}^{m-1} \nabla^k f(t_i, y(t_i)) h (-1)^k \int_0^1 \binom{-s}{k} ds \\ &+ \frac{h^{m+1}}{m!} \int_0^1 s(s+1) \cdots (s+m-1) f^{(m)}(\xi_i, y(\xi_i)) ds. \end{aligned}$$

Las integrales $(-1)^k \int_0^1 \binom{-s}{k} ds$ son fáciles de evaluar para diversos valores de k .

Por ejemplo, para $k = 3$ se tiene:

$$\begin{aligned} (-1)^k \int_0^1 \binom{-s}{k} ds &= - \int_0^1 \frac{-s(-s-1)(-s-2)}{1 \cdot 2 \cdot 3} ds \\ &= \frac{1}{6} \int_0^1 (s^3 + 3s^2 + 2s) ds = \frac{1}{6} \left(\frac{s}{4} + s^3 + s^2 \right) \Big|_0^1 = \frac{1}{6} \left(\frac{9}{4} \right) = \frac{3}{8}. \end{aligned}$$

Incluiremos dicha integral para más valores en la siguiente tabla:

k	0	1	2	3	4	5
$(-1)^k \int_0^1 \binom{-s}{k} ds$	1	1/2	5/12	3/8	251/720	95/288

Por tanto,

$$\int_{t_i}^{t_{i+1}} f(t, y(t)) dt = h \left[f(t_i, y(t_i)) + \frac{1}{2} \nabla f(t_i, y(t_i)) + \frac{5}{12} \nabla^2 f(t_i, y(t_i)) + \dots \right] \\ + \frac{h^{m+1}}{m!} \int_0^1 s(s+1) \cdots (s+m-1) f^{(m)}(\xi_i, y(\xi_i)) ds \quad (2.5)$$

Como $s(s+1)\cdots(s+m-1)$ no cambia de signo en $[0, 1]$, podemos aplicar el teorema del valor medio ponderado de las integrales y deducir que para algún número μ_i donde $t_{i+1-m} < \mu_i < t_{i+1}$, el término de error de la ecuación anterior

$$\frac{h^{m+1}}{m!} \int_0^1 s(s+1) \cdots (s+m-1) f^{(m)}(\xi_i, y(\xi_i)) ds$$

se convierte en

$$h^{m+1} f^{(m)}(\mu_i, y(\mu_i)) \int_0^1 \frac{s(s+1) \cdots (s+m-1)}{m!} ds \\ = h^{m+1} f^{(m)}(\mu_i, y(\mu_i)) (-1)^m \int_0^1 \binom{-s}{m} ds \quad (2.6)$$

Dado que por la expresión 2.2 se tiene

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} f(t, y(t)) dt,$$

podemos escribir dicha ecuación de la siguiente forma:

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + h \left[f(t_i, y(t_i)) + \frac{1}{2} \nabla f(t_i, y(t_i)) + \frac{5}{12} \nabla^2 f(t_i, y(t_i)) + \dots \right] \\ + h^{m+1} f^{(m)}(\mu_i, y(\mu_i)) (-1)^m \int_0^1 \binom{-s}{m} ds. \quad (2.7)$$

usando las ecuaciones 2.5 y 2.6.

- En un ejemplo ilustraremos la derivación del método de **Adams-Basforth** de tres pasos, para ello consideremos la ecuación 2.7 con $m=3$:

$$\begin{aligned}
y(t_{i+1}) &\approx y(t_i) + h \left[f(t_i, y(t_i)) + \frac{1}{2} \nabla f(t_i, y(t_i)) + \frac{5}{12} \nabla^2 f(t_i, y(t_i)) \right] \\
&= y(t_i) + h \{ f(t_i, y(t_i)) + \frac{1}{2} [f(t_i, y(t_i)) - f(t_{i-1}, y(t_{i-1}))] \\
&\quad + \frac{5}{12} [f(t_i, y(t_i)) - 2f(t_{i-1}, y(t_{i-1})) + f(t_{i-2}, y(t_{i-2}))] \} \\
&= y(t_i) + \frac{h}{12} [23f(t_i, y(t_i)) - 16f(t_{i-1}, y(t_{i-1})) + 5f(t_{i-2}, y(t_{i-2}))].
\end{aligned}$$

Por tanto el método de Adams-Bashforth de tres pasos es

$$\begin{cases} w_0 = \alpha, w_1 = \alpha_1, w_2 = \alpha_2, \\ w_{i+1} = w_i + \frac{h}{12} [23f(t_i, w_i) - 16f(t_{i-1}, w_{i-1}) + 5f(t_{i-2}, w_{i-2})], \end{cases}$$

donde $i = 2, 3, \dots, N - 1$.

Veamos ahora la definición de error local de truncamiento $\tau_i(h)$:

Definición 2.1.3. Sea $y(t)$ la solución al problema de valor inicial

$y' = f(t, y)$, $a \leq t \leq b$, $y(a) = \alpha$, y si

$$\begin{aligned}
w_{i+1} &= a_{m-1}w_i + a_{m-2}w_{i-1} + \dots + a_0w_{i+1-m} + h[b_m f(t_{i+1}, w_{i+1}) + b_{m-1}f(t_i, w_i) \\
&\quad + \dots + b_0 f(t_{i+1-m}, w_{i+1-m})],
\end{aligned}$$

es el $(i+1)$ -ésimo paso en un método multipasos, el error de truncamiento en este paso será:

$$\tau_{i+1}(h) = \frac{y(t_{i+1}) - a_{m-1}y(t_i) - \cdots - a_0y(t_{i+1-m})}{h} - [b_m f(t_{i+1}, y(t_{i+1})) + \cdots + b_0 f(t_{i+1-m}, y(t_{i+1-m}))]$$

para cada $i = m - 1, m, \dots, N - 1$

- Para determinar el error de truncamiento en el método de Adams-Bashforth de tres pasos, consideremos la forma del error dada en la ecuación 2.6:

$$\begin{aligned} & h^{m+1} f^{(m)}(\mu_i, y(\mu_i)) (-1)^m \int_0^1 \binom{-s}{m} ds \\ &= h^4 f^{(3)}(\mu_i, y(\mu_i)) (-1)^3 \int_0^1 \binom{-s}{3} ds \\ &= \frac{3h^4}{8} f^{(3)}(\mu_i, y(\mu_i)). \end{aligned}$$

Al aplicar el hecho de que $f^{(3)}(\mu_i, y(\mu_i)) = y^{(4)}(\mu_i)$ y la ecuación de diferencia derivada del ejemplo anterior, tenemos

$$\begin{aligned} \tau_{i+1}(h) &= \frac{y(t_{i+1}) - y(t_i)}{h} - \frac{1}{12} [23f(t_i, y(t_i)) - 16f(t_{i-1}, y(t_{i-1})) + 5f(t_{i-2}, y(t_{i-2}))] \\ &= \frac{1}{h} \left[\frac{3h^4}{8} f^{(3)}(\mu_i, y(\mu_i)) \right] = \frac{3h^3}{8} y^{(4)}(\mu_i), \end{aligned}$$

para alguna $\mu_i \in (t_{i-2}, t_{i+1})$

Para derivar el resto de esquemas se procede de forma similar.

A continuación incluiremos algunos métodos multipasos, junto con sus valores iniciales requeridos y los errores locales de truncamiento.

Métodos explícitos:

* *Método de Adams-Bashforth de dos pasos.*

$$\begin{cases} w_0 = \alpha, w_1 = \alpha_1, \\ w_{i+1} = w_i + \frac{h}{2}[3f(t_i, w_i) - f(t_{i-1}, w_{i-1})], \end{cases}$$

donde $i = 1, 2, \dots, N-1$. El error local de truncamiento es $\tau_{i+1}(h) = \frac{5h^2}{12}y^{(3)}(\mu_i)$, para alguna $\mu_i \in (t_{i-1}, t_{i+1})$.

* *Método de Adams-Bashforth de tres pasos.*

$$\begin{cases} w_0 = \alpha, w_1 = \alpha_1, w_2 = \alpha_2, \\ w_{i+1} = w_i + \frac{h}{12}[23f(t_i, w_i) - 16f(t_{i-1}, w_{i-1}) + 5f(t_{i-2}, w_{i-2})], \end{cases}$$

donde $i = 2, 3, \dots, N-1$. El error local de truncamiento es $\tau_{i+1}(h) = \frac{3h^3}{8}y^{(4)}(\mu_i)$, para alguna $\mu_i \in (t_{i-2}, t_{i+1})$.

* *Método de Adams-Bashforth de cuatro pasos.*

$$\begin{cases} w_0 = \alpha, w_1 = \alpha_1, w_2 = \alpha_2, w_3 = \alpha_3, \\ w_{i+1} = w_i + \frac{h}{24}[55f(t_i, w_i) - 59f(t_{i-1}, w_{i-1}) + 37f(t_{i-2}, w_{i-2}) - 9f(t_{i-3}, w_{i-3})], \end{cases}$$

donde $i = 3, 4, \dots, N-1$. El error local de truncamiento es $\tau_{i+1}(h) = \frac{251h^4}{720}y^{(5)}(\mu_i)$, para alguna $\mu_i \in (t_{i-3}, t_{i+1})$.

* *Método de Adams-Bashforth de cinco pasos.*

$$\begin{cases} w_0 = \alpha, w_1 = \alpha_1, w_2 = \alpha_2, w_3 = \alpha_3, w_4 = \alpha_4 \\ w_{i+1} = w_i + \frac{h}{720}[1901f(t_i, w_i) - 2774f(t_{i-1}, w_{i-1}) + 2616f(t_{i-2}, w_{i-2}) - \\ - 1274f(t_{i-3}, w_{i-3}) + 251f(t_{i-4}, w_{i-4})], \end{cases}$$

donde $i = 4, 5, \dots, N-1$. El error local de truncamiento es $\tau_{i+1}(h) = \frac{95h^5}{288}y^{(6)}(\mu_i)$, para alguna $\mu_i \in (t_{i-4}, t_{i+1})$.

Métodos implícitos:

* *Método de Adams-Moulton de dos pasos.*

$$\begin{cases} w_0 = \alpha, w_1 = \alpha_1 \\ w_{i+1} = w_i + \frac{h}{12}[5f(t_{i+1}, w_{i+1}) + 8f(t_i, w_i) - f(t_{i-1}, w_{i-1})], \end{cases}$$

donde $i = 1, 2, \dots, N-1$. El error local de truncamiento es $\tau_{i+1}(h) = \frac{-h^3}{24}y^{(4)}(\mu_i)$, para alguna $\mu_i \in (t_{i-1}, t_{i+1})$.

* *Método de Adams-Moulton de tres pasos.*

$$\begin{cases} w_0 = \alpha, w_1 = \alpha_1, w_2 = \alpha_2, \\ w_{i+1} = w_i + \frac{h}{24}[9f(t_{i+1}, w_{i+1}) - 19f(t_i, w_i) - 5f(t_{i-1}, w_{i-1}) + f(t_{i-2}, w_{i-2})], \end{cases}$$

donde $i = 2, 3, \dots, N-1$. El error local de truncamiento es $\tau_{i+1}(h) = \frac{-19h^4}{720}y^{(5)}(\mu_i)$, para alguna $\mu_i \in (t_{i-2}, t_{i+1})$.

* *Método de Adams-Moulton de cuatro pasos.*

$$\begin{cases} w_0 = \alpha, w_1 = \alpha_1, w_2 = \alpha_2, w_3 = \alpha_3, \\ w_{i+1} = w_i + \frac{h}{720}[251f(t_{i+1}, w_{i+1}) + 646f(t_i, w_i) - 264f(t_{i-1}, w_{i-1}) + \\ 106f(t_{i-2}, w_{i-2}) - 19f(t_{i-3}, w_{i-3})], \end{cases}$$

donde $i = 3, 4, \dots, N-1$. El error local de truncamiento es $\tau_{i+1}(h) = \frac{-3h^5}{160}y^{(6)}(\mu_i)$, para alguna $\mu_i \in (t_{i-3}, t_{i+1})$.

Método predictor-corrector.

Los métodos multipasos implícitos sirven para mejorar las aproximaciones obtenidas con métodos explícitos. La combinación de un método explícito con uno

implícito recibe el nombre de método predictor-corrector. El método explícito predice una aproximación y el implícito corrige la predicción.

Consideremos el siguiente método de cuarto orden para resolver un problema de valor inicial, el primer paso consistirá en calcular los valores iniciales w_0, w_1, w_2 y w_3 con el método de Adams-Bashforth de cuatro pasos. Para ello utilizaremos un método de un paso de cuarto orden, el de Runge-Kutta. El siguiente paso consiste en calcular una aproximación $w_4^{(0)}, y(t_4)$ usando como predictor el método de Adams-Basforth:

$$w_4^{(0)} = w_3 + \frac{h}{24}[55f(t_3, w_3) - 59f(t_2, w_2) + 37f(t_1, w_1) - 9f(t_0, w_0)].$$

Esta aproximación mejora mucho si se inserta $w_4^{(0)}$ en el lado derecho del método de Adams-Moulton de tres pasos y aplicándolo como corrector:

$$w_4^{(1)} = w_3 + \frac{h}{24}[9f(t_4, w_4^{(0)}) + 19f(t_3, w_3) - 5f(t_2, w_2) + f(t_1, w_1)].$$

En este procedimiento, la única nueva evaluación de función que se requiere es $f(t_4, w_4^{(0)})$ en la ecuación del corrector. El resto de los valores de f han sido calculados para las aproximaciones anteriores.

Después utilizamos el valor $w_4^{(1)}$ como aproximación a $y(t_4)$, y la técnica que consiste en utilizar como predictor el método de Adams-Bashforth y como corrector el de Adams-Moulton se repite para obtener $w_5^{(0)}$ y $w_5^{(1)}$, las aproximaciones inicial y final de $y(t_5)$, etc.

Podemos obtener mejores aproximaciones a $y(t_{i+1})$ repitiendo la fórmula de Adams-Moulton

$$w_{i+1}^{(k+1)} = w_i + \frac{h}{24}[9f(t_{i+1}, w_{i+1}^{(k)}) + 19f(t_i, w_i) - 5f(t_{i-1}, w_{i-1}) + f(t_{i-2}, w_{i-2})].$$

Sin embargo, $\{w_{i+1}^{(k+1)}\}$ converge a la aproximación dada por la fórmula implícita y no a la solución $y(t_{i+1})$ y su utilización suele ser más eficiente en la reducción del tamaño de paso si se necesita mejorar la exactitud.

2.2. Estabilidad de los métodos numéricos

Ahora vamos a definir la consistencia y convergencia de los métodos de un paso y los métodos multipasos para después poder estudiar su estabilidad.

Definición 2.2.1. Se dice que el método de la ecuación en diferencias de un paso con el error local de truncamiento $\tau_i(h)$ en el i -ésimo paso es consistente o compatible con la ecuación diferencial que aproxima, si

$$\lim_{h \rightarrow 0} \max_{1 \leq i \leq N} |\tau_i(h)| = 0.$$

Definición 2.2.2. Se dice que un método de la ecuación en diferencias de un paso es convergente respecto a la ecuación diferencial que aproxima, si

$$\lim_{h \rightarrow 0} \max_{1 \leq i \leq N} |w_i - y(t_i)| = 0.$$

donde $y_i = y(t_i)$ denota el valor exacto de la solución de la ecuación diferencial y w_i es la aproximación obtenida a partir del método de la diferencia en el i -ésimo paso. Esta misma definición se tiene para los métodos multipasos. Pero en la consistencia se presenta una situación diferente.

Definición 2.2.3. Un método multipasos es consistente si se cumple:

$$\lim_{h \rightarrow 0} |\tau_i(h)| = 0, \text{ para todo } i = m, m + 1, \dots, N \quad y$$

$$\lim_{h \rightarrow 0} |\alpha_i - y(t_i)| = 0, \text{ para todo } i = 1, 2, \dots, m - 1.$$

Al igual que en el método de un paso queremos que el método sea consistente a condición de que la ecuación de diferencia aproxime la diferencial, a medida que el tamaño de paso se acerca a cero; es decir, el error local de truncamiento debe aproximarse a cero en cada paso a medida que el tamaño de éste se aproxima a cero. La condición adicional se presenta debido al número de valores iniciales que requiere el método multipasos, por ello debemos exigir que los errores de todos los valores iniciales α_i se aproximen a cero, conforme el tamaño de paso se acerca a cero.

A continuación, vamos a dar la definición de la ecuación característica y la condición de raíz para, finalmente, dar un teorema de estabilidad.

Definición 2.2.4. Sea la ecuación de diferencias

$$\begin{cases} w_0 = \alpha, w_1 = \alpha_1, \dots, w_{m-1} = \alpha_{m-1}, \\ w_{i+1} = a_{m-1}w_i + a_{m-2}w_{i-1} + \dots + a_0w_{i+1-m} + hF(t_i, h, w_{i+1}, w_i, \dots, w_{i+1-m}), \end{cases}$$

la ecuación característica del método será

$$\lambda^m - a_{m-1}\lambda^{m-1} - a_{m-2}\lambda^{m-2} - \dots - a_1\lambda - a_0 = 0.$$

Se tiene que las magnitudes de las raíces de la ecuación característica de un método multipasos se asocia a la estabilidad del método respecto al error de redondeo.

Definición 2.2.5. Denotemos con $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m$ (no necesariamente distintas) las raíces de la ecuación característica $\lambda^m - a_{m-1}\lambda^{m-1} - a_{m-2}\lambda^{m-2} - \dots - a_1\lambda - a_0 = 0$, asociadas al método multipasos de diferencia:

$$\begin{cases} w_0 = \alpha, w_1 = \alpha_1, \dots, w_{m-1} = \alpha_{m-1}, \\ w_{i+1} = a_{m-1}w_i + a_{m-2}w_{i-1} + \dots + a_0w_{i+1-m} + hF(t_i, h, w_{i+1}, w_i, \dots, w_{i+1-m}), \end{cases}$$

Se dirá que el método de diferencia cumple la condición de raíz si $|\lambda_i| \leq 1$ para

cada $i = 1, 2, \dots, m$ y si todas las raíces con valor absoluto 1 son raíces simples.

Definición 2.2.6. Se dice que el método es:

- Fuertemente estable si cumple la condición de la raíz y tiene a $\lambda = 1$ como la única raíz de la ecuación característica de magnitud uno.
- Débilmente estable si cumple la condición de la raíz y tiene más de una raíz distinta de magnitud uno.
- Inestable si no cumple la condición de la raíz.

La consistencia y convergencia de un método multipasos se relaciona con la estabilidad de redondeo del método. En el teorema siguiente se incluyen estas conexiones de forma detallada.

Teorema 2.2.7. *Un método multipasos de la forma:*

$$\begin{cases} w_0 = \alpha, w_1 = \alpha_1, \dots, w_{m-1} = \alpha_{m-1}, \\ w_{i+1} = a_{m-1}w_i + a_{m-2}w_{i-1} + \dots + a_0w_{i+1-m} + hF(t_i, h, w_{i+1}, w_i, \dots, w_{i+1-m}), \end{cases}$$

es estable si y sólo si cumple la condición de la raíz. Además, si el método de diferencias es consistente con la ecuación diferencial, entonces el método será estable si y sólo si es convergente.

- En un ejemplo ilustraremos la estabilidad del método de **Adams-Bashforth de cuarto orden**.

El método de Adams-Bashforth de cuarto orden puede expresarse como

$$w_{i+1} = w_i + hF(t_i, h, w_{i+1}, w_i, \dots, w_{i-3})$$

donde

$$F(t_i, h, w_{i+1}, \dots, w_{i_3}) = \frac{1}{24}[55f(t_i, w_i) - 59f(t_{i-1}, w_{i-1}) + 37f(t_{i-2}, w_{i-2}) - 9f(t_{i-3}, w_{i-3})].$$

Por tanto $m = 4$, $a_0 = 0$, $a_1 = 0$, $a_2 = 0$ y $a_3 = 1$.

En consecuencia, la ecuación característica de este método es $\lambda^4 - \lambda^3 = \lambda^3(\lambda - 1) = 0$, que tiene las raíces $\lambda_1 = 1$ y $\lambda_2 = \lambda_3 = \lambda_4 = 0$. Al tener estas raíces, el método cumple la condición de la raíz y es fuertemente estable.

2.3. Simulaciones numéricas

Las figuras que representaremos a continuación rigen el comportamiento de 4 poblaciones celulares, que son las estudiadas en el modelo 3.

Primero dibujaremos 3 figuras en las que usaremos $h = 0,1$ y en las siguientes se tendrá $h = 0,2$, para poder comparar como varía la solución al cambiar el tamaño de paso. Para cada h se representará la solución con un método distinto, el método de Adams-Bashforth, Adams-Moulton ó Predictor-Corrector.

Todas ellas se dividen a su vez en 4 subplot, de modo que en cada uno de ellos vamos variando los parámetro λ_3 y λ_4 para ver cómo cambia la gráfica.

1. En el primer subplot se considera $\lambda_3 = r_1/2$ y $\lambda_4 = r_1/2$.
2. En el segundo subplot se considera $\lambda_3 = r_1/10$ y $\lambda_4 = r_1/2$.
3. En el tercer subplot se considera $\lambda_3 = r_1/2$ y $\lambda_4 = 0$.
4. En el cuarto subplot se considera $\lambda_3 = r_1/10$ y $\lambda_4 = 0$.

Los siguientes parámetros son comunes para las 4 figuras:

$$Q_1 = 0,7, Q_3 = 0,9, r_1 = 10, r_3 = r_1, r_4 = r_1, w_{31} = r_1(1 - Q_1)/10, w_{21} = r_1(1 - Q_1) - w_{31}, w_{43} = r_3(1 - Q_3)/10 y w_{23} = r_3(1 - Q_3) - w_{43}.$$

En la Figura 2.1 se usará el método de Adams-Bashforth de cuarto orden para $h = 0,1$.

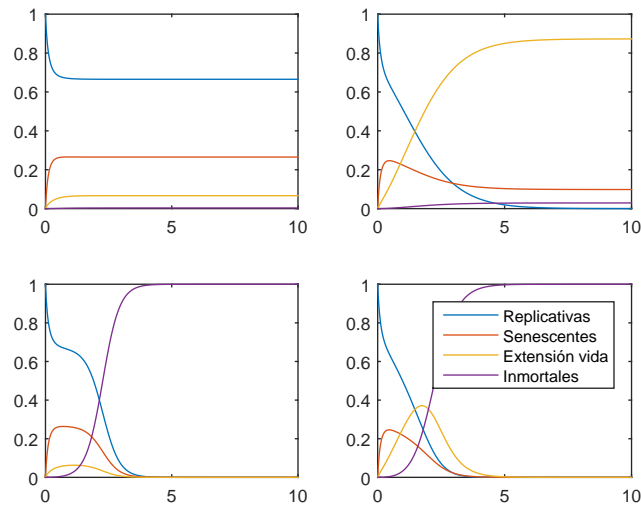


Figura 2.1: Método de Adams-Bashforth con $h = 0,1$.

En la Figura 2.2 se usará el método Corrector-Predictor de cuarto orden para $h = 0,1$.

Podemos observar que en las dos primeras figuras las poblaciones tienen equilibrio, mientras que en las dos últimas dominan las células inmortales.

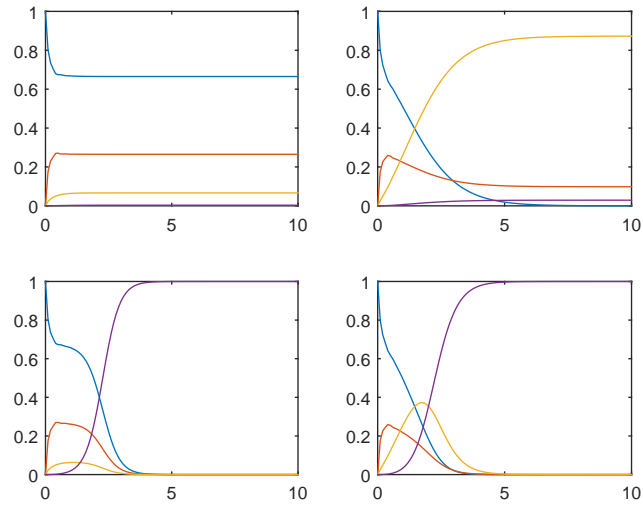


Figura 2.2: Método Corrector-Predictor con $h = 0,1$.

En la Figura 2.3 se representa el modelo de Adams-Moulton de tercer orden para $h = 0,1$.

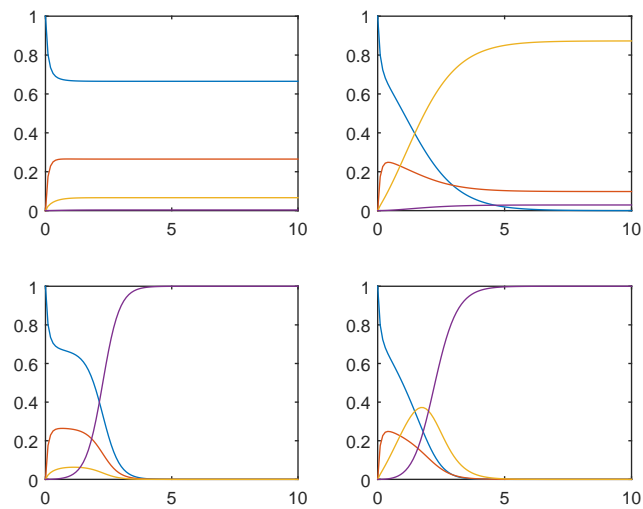


Figura 2.3: Método de Adams-Moulton con $h = 0,1$.

Se observa que para $h = 0,1$ las gráficas son semejantes usando cualquiera de los tres métodos. Veamos si ocurre lo mismo con un tamaño de paso mayor, $h = 0,2$. En la Figura 2.4 se usará el método de Adams-Bashforth de cuarto orden para $h = 0,2$.

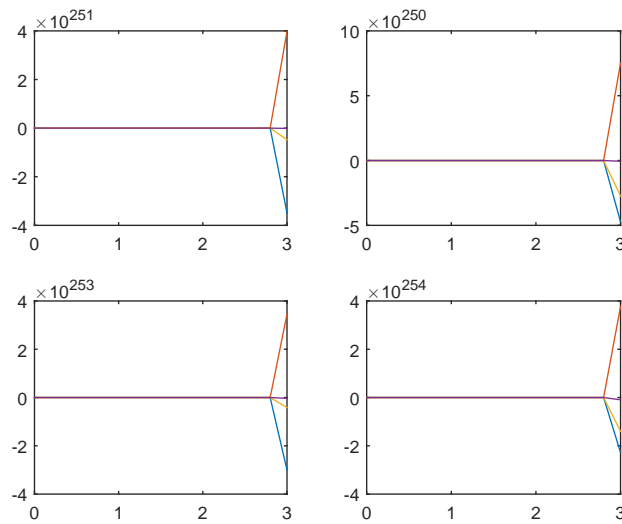


Figura 2.4: Método de Adams-Bashforth con $h = 0,2$.

En la Figura 2.5 se usará el método Corrector-Predictor de cuarto orden para $h = 0,2$.

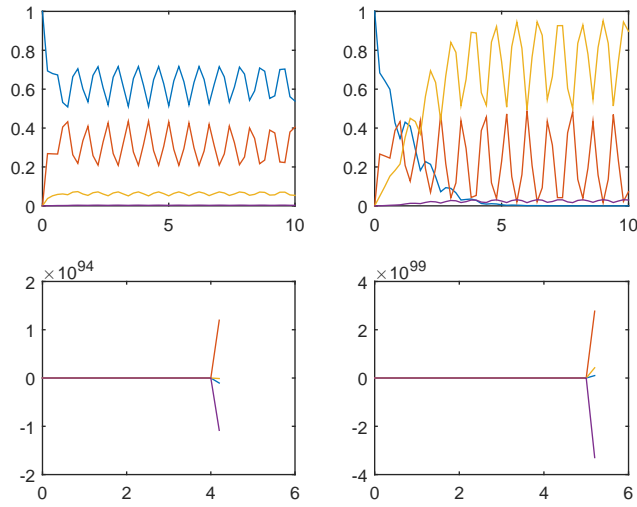


Figura 2.5: Método Corrector-Predictor con $h = 0,2$.

En la Figura 2.6 se representa el modelo de Adams-Moulton de tercer orden para $h = 0,2$.

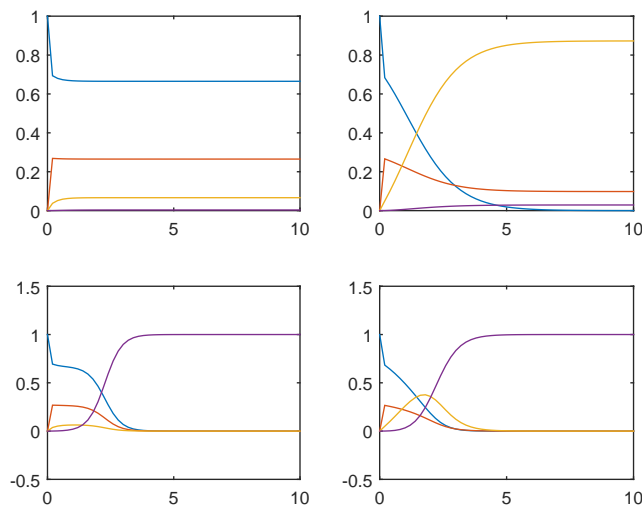


Figura 2.6: Método de Adams-Moulton con $h = 0,2$.

Se puede observar que con un tamaño mayor de paso la solución solo es estable con el método de Adams-Moulton, ya que con los otros dos métodos la solución, al menos numéricamente, parece no ser estable.

A continuación vamos a representar 3 figuras en las que se tendrá el valor de $h = 0,15$. En este caso se usará el método Predictor-Corrector y lo que se irán variando será el valor de los parámetros para así obtener casos donde la coexistencia es localmente estable, otros donde las células no replicativas son localmente estables y otros donde son las inmortales localmente estables. También obtendremos los errores de cada uno, donde el error se entiende como la diferencia de la norma infinito de la solución teórica y la numérica para un tiempo suficientemente grande (en este caso $t = 400$).

Sea $Q_1 = 0,75$, $Q_3 = 0,9$, $r_1 = 10$, $r_3 = 10$, $r_4 = 10$, $w_{31} = 0,3$, $w_{21} = 0,3$, $w_{43} = 0,3$, $w_{23} = 0,3$, $\lambda_3 = 2$ y $\lambda_4 = 4$; obtenemos la Figura 2.7, que tiene una coexistencia localmente estable con un error igual a $4,9960 \cdot 10^{-16}$.

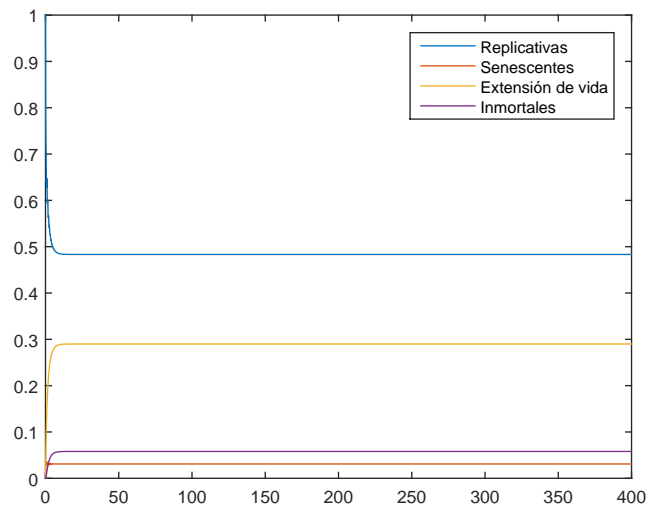


Figura 2.7: Coexistencia localmente estable $h = 0,15$.

Ahora consideraremos los mismos parámetros exceptuando $\lambda_3 = 1$ y obtenemos un error igual a $3,3307 \cdot 10^{-16}$. En la Figura 2.8 se tiene un caso en el que las células no replicativas son localmente estables.

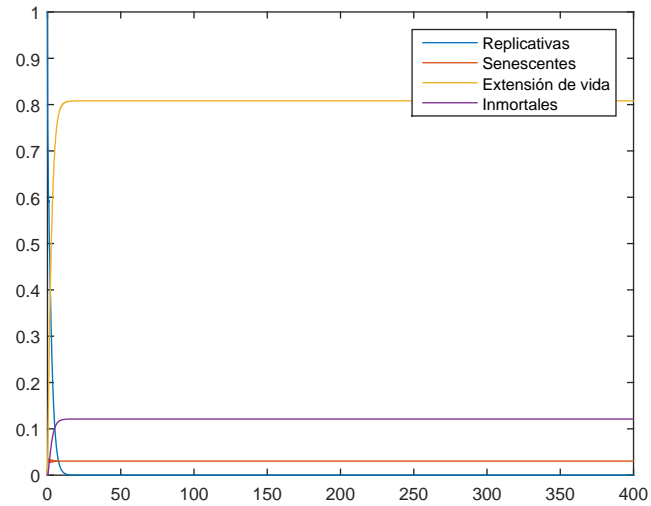


Figura 2.8: No replicativas localmente estable $h = 0,15$.

En este último caso se tendrán los mismos parámetros que en la Figura 2.7, pero variaremos $\lambda_3 = \lambda_4 = 1$. Se tendrá que en la Figura 2.9 el error es igual a $7,3129 \cdot 10^9$ y podemos observar que las inmortales son las células localmente estables.

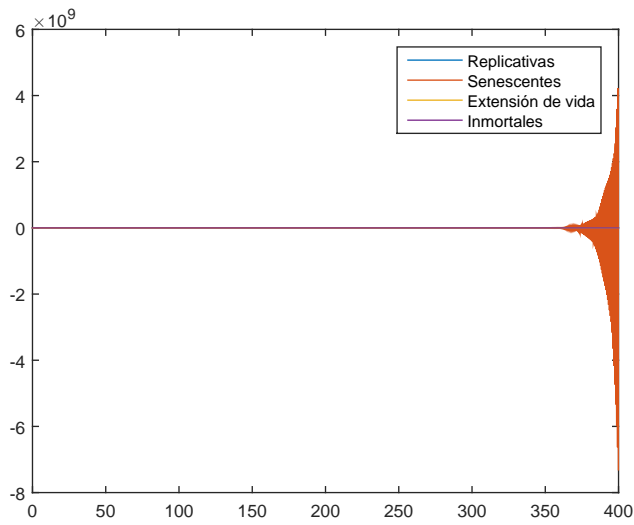


Figura 2.9: Inmortales localmente estable con $h = 0,15$.

Como en la Figura 2.9 se tiene un error de gran magnitud haremos de nuevo lo anterior, 3 figuras con el método Corrector Predictor, pero en este caso para $h = 0,1$.

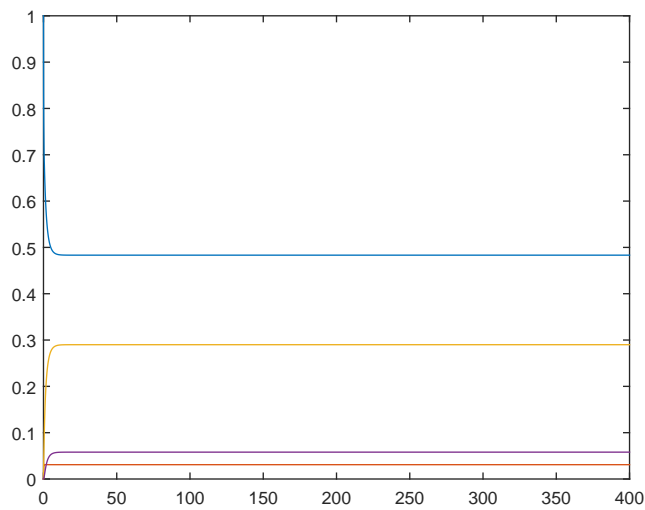


Figura 2.10: Coexistencia localmente estable con $h = 0,1$.

En la Figura 2.10 el error será de $6,6613 \cdot 10^{-16}$

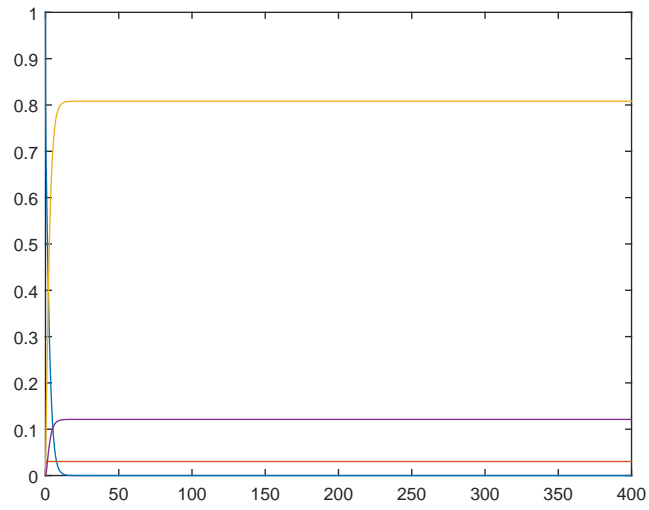


Figura 2.11: No replicativas localmente estable con $h = 0,1$.

En la Figura 2.11 el error será de $1,8574 \cdot 10^{-87}$

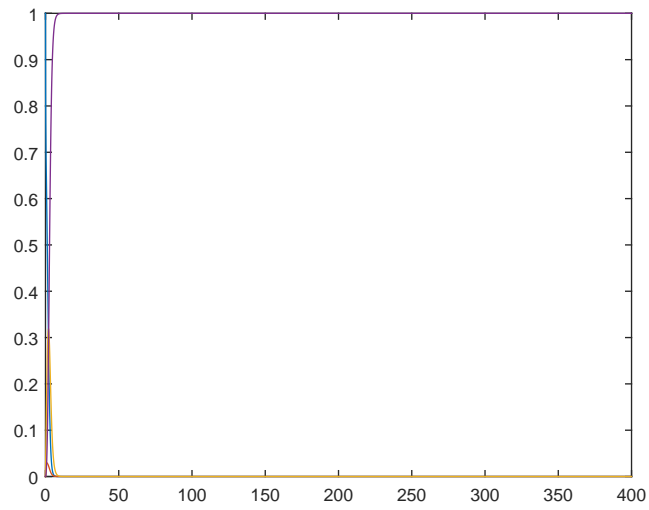


Figura 2.12: Inmortales localmente estable con $h = 0,1$.

En el caso de la Figura 2.12 se tendrá un error de $1,9089 \cdot 10^{-173}$

Tras volver a representar dichas gráficas con un tamaño de paso menor se observa que los errores disminuyen notablemente, y por tanto la solución se asemeja más a la buscada (la solución aproximada se asemeja a la real); eso se debe principalmente a la estabilidad del método.

Bibliografía

- [1] Juan F. Poyatos y Amancio Carnero. Non-neutral role of replicative senescence in tissue homeostasis and tumorigenesis. *Journal of Theoretical Biology*, 230(3):333-341, 2004.
- [2] Richard L. Burden y J. Douglas Faires. *Análisis numérico*. Sexta edición. International Thomson Editores, 2002