

Universidad Católica de Temuco Facultad de Ingeniería Departamento de Ciencias Matemáticas y Física

# Modelamiento matemático de procesos biológicos de la Angiogénesis

Por

Elsa Bernarda Valeria Quezada Aguillón

Profesor Guía

Dr. Stefan Berres

Actividad Formativa Equivalente, para optar al grado de Magíster en Matemáticas Aplicadas

Temuco - 17 de diciembre de 2018

Universidad Católica de Temuco Facultad de Ingeniería Departamento de Ciencias Matemáticas y Física

# COMISIÓN EVALUADORA

Profesor Guía:

Dr. Stefan Berres

Profesor informante:

Dr. Jacobo Hernández

Profesor informante:

Dr. Julio Rojas

Profesor informante:

Dr. Carlos Escudero

Director del Programa (Ministro de fe):

Dr. Emilio Cariaga

Temuco ·····

# Perfil de Egreso

Magíster en Matemáticas Aplicadas. Universidad Católica de Temuco.

El egresado del Magíster en Matemáticas Aplicadas es un profesional posgraduado que posee la competencia de aplicar la matemática al análisis de sistemas y procesos complejos en el ámbito de los fenómenos de transporte. Específicamente

Formula ecuaciones diferenciales como modelos matemáticos, en el ámbito de los fenómenos de transporte, para obtener una relación cuantitativa entre las variables relevantes del sistema.

Resuelve ecuaciones diferenciales como modelos matemáticos, utilizando técnicas numéricas y analíticas, para obtener valores cuantitativos de la variable respuesta del sistema.

Utiliza programas computacionales en la resolución, análisis y aplicación de ecuaciones diferenciales al mejoramiento de sistemas complejos en el ámbito de los fenómenos de transporte.

# Agradecimientos

El trabajo de tesis realizado en la Universidad Católica de Temuco es un esfuerzo en el cual, directa e indirectamente participaron distintas personas.

Es por ello que en primera instancia agradecer a mi profesor guía el Dr. Stefan Berres por haber confiado este trabajo, por su paciencia frente a mi insconsistencia, por su valiosa dirección y apoyo para seguir este camino de tesis y llegar a su conclusión del mismo. Cuya expresiencia ha sido mi fuente de motivación durantes estos años.

Un especial agradecimiento a mis padres por su cariño y amparo que de forma incondicional, que entendieron mis malos momentos.

#### Resumen

The present investigation aims to deduce a mathematical model that describes the process of angiogenesis. The importance of the process is its biological function, responsible for cell regeneration. Focusing on how insulin is capable of inducing angiogenesis. Generating the activation of pro-angiogenic factors, such as the synthesis of nitric oxide and endothelial growth factor.

The formulation of the model consists of the identification of the relevant variables and identifying the processes that derive each of the variables described in the biological process. The system of ordinary differential equations (EDO) that interpret the process must be able to be solved analytically and numerically.

Models are represented by three, five and seven variables, each of them must be analyzed to identify the stability of such system. To see the stability of each of the systems concepts of eigenvalues will be used, the ideal is to have negative eigenvalues and mainly an imaginary part in the discriminating, so stable nodes should be observed.

To evaluate the potential of each of the models, simulations will be carried out with the Matlab software, the simulations show oscillations in each of the simulations. The simulations carried out reflect at a certain point the equilibrium (equal to zero), but in others the periodic evolution is seen.

Finally it is necessary to establish that the models are not validated by experimental data, but the development of this step is pending.

#### Resumen

La presente investigación tiene como objetivo deducir un modelo matemático que describa el proceso del angiogénesis. La importancia del proceso es su función biológica, encargada en la regeneración celular. Enfocándose en como la insulina es capaz de inducir a la angiogénesis. Generando la activación de factores pro-angiogénicos, como la síntesis de óxido nítrico y factor de crecimiento endotelial.

La formulación del modelo consiste en la identificación de las variables relevantes e identificando los procesos que derivan cada una de las variables descritas en el proceso biológico. El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarías (EDO) que interpreten el proceso, debe ser capaz de resolverse de manera analítica y numérica.

Los modelos están representados por tres, cinco y siete variables, cada uno de ellos se deben analizar para identificar la estabilidad de dichos sistema. Para ver la estabilidad de cada uno de los sistemas se utilizarán conceptos de auto valores, lo ideal es que exista auto valores negativos y principalmente una parte imaginaria en el discrimínate, para que se observe nodos estables.

Para evaluar el potencial de cada uno de los modelos, se realizará simulaciones con el software Matlab, las simulaciones presentan oscilaciones en cada uno de las simulaciones. Las simulaciones llevadas a cabo reflejan en un cierto punto el equilibrio (igual a cero), pero en otros se ve la evolución periódica.

Finalmente es necesario establecer que los modelos no se encuentran validados mediante datos experimentales, pero queda pendiente el desarrollo de este paso.

# Índice

| 1        | Introducción  |           |  |  |
|----------|---|-----------|--|--|
| <b>2</b> | Objetivos   | 3         |  |  |
| 3        | Materiales y métodos  | 4         |  |  |
|          | 3.1.1 Contexto de aplicación  | 4         |  |  |
|          | 3.1.2 Identificación de variables   | 46        |  |  |
|          | 3.1.3 Identificación de los procesos  | 7         |  |  |
|          | 3.1.4 Combinación de variables con procesos para distintos modelos  | 8         |  |  |
|          | 3.2 Modelo Matemático   | 12        |  |  |
|          | 3.2.1 Teoría de control: Modelo en función de variables   | 12        |  |  |
|          | 3.3 Modelo linealizado  | 16        |  |  |
|          | 3.4 Modelamiento de biología matemática   | 18        |  |  |
|          | 3.4.1 Modelo de tres variables  | 20        |  |  |
|          | 3.4.2 Modelo con cinco variables  | 20        |  |  |
|          | 3.4.3 Modelo con siete variables  | 21        |  |  |
|          |   |           |  |  |
| 4        | $\begin{array}{c} \text{Resultados} \\ \text{A1}  \text{O1}  \text{i} \\ \text{i} $ | 23        |  |  |
|          | 4.1 Solucion analitica: Analisis de establidad  | 23        |  |  |
|          | 4.1.1 Establidad del modelo con tres variables  | 24<br>24  |  |  |
|          | 4.1.2 Establidad del modelo con cinco variables.  | 24<br>)/  |  |  |
|          | 4.1.4 Linealización del modelo de variables generales   | 24<br>)5  |  |  |
|          | 4.1.5 Linealización del modelo de tres variables  | 25        |  |  |
|          | 4.1.6 Linealización del modelo con cinco variables  | 20        |  |  |
|          | 4.1.7 Linealización del modelo con siete variables  | 27        |  |  |
|          | 4.1.8 Análisis de la estabilidad  | 28        |  |  |
|          | 4.2 Discusión & interpretación de estabilidad   | 35        |  |  |
|          | 4.3 Simulación de Parámetros  | 35        |  |  |
|          | 4.3.1 Caso 1  | 36        |  |  |
|          | 4.3.2 Caso 2  | 38        |  |  |
|          | 4.4 Simulación numérica y computacional   | 39        |  |  |
|          | 4.5 Simulación del modelo de tres variables   | 39        |  |  |
|          | 4.6 Simulación con cinco Variables 4  | 46        |  |  |
|          | 4.7 Simulación del Modelo con Siete Variables   | 59        |  |  |
| <b>5</b> | Discusión 6   | 37        |  |  |
|          | 5.1 Variables relativas y absolutas   | 37        |  |  |
|          | 5.2 Próximos pasos  | 38        |  |  |
| 6        | Conclusión 6  | <b>59</b> |  |  |
| 7        | 'Bibliografía 70  |           |  |  |
|          |   |           |  |  |

| 8 | Ane | 2X0                                       | 72 |
|---|-----|---|----|
|   | 8.1 | Linealización cercana a un punto crítico  | 72 |
|   | 8.2 | Simulación modelo de tres variables       | 73 |
|   | 8.3 | Simulación del modelo con cinco variables | 74 |
|   | 8.4 | Simulación del modelo de siete variables  | 75 |

## 1 Introducción

La utilización de las matemáticas ha significado un gran instrumento o herramienta para describir procesos en diferentes áreas, tales como en la física, biología, químicas y la existencia de diferentes fenómenos. Es por ello que las Matemática Aplicadas, son una herramienta que permite el modelado matemático, lo cual es una meta y una constante motivación para el estudio de las ecuaciones diferenciales.

El desarrollo de la tesis se encuentra enfocado en la interpretación de un proceso biologicos, esta interpretación matemática se llevará cabo mediante la utilización de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO). El proceso biológicos conocido como Angiogénesis, que según [18] consiste en el crecimiento de nuevos capilares a partir de la vasculatura existente, es fundamental para el mantenimiento de la salud y la respuesta a las lesiones, además de ser un componente de muchas enfermedades, siendo un proceso vital para el desarrollo y la reparación del tejido [21].

Según algunos estudios llevados a cabo por EDO, el proceso de angiogénesis se ha estudiado mediante el estudio de tumores, más específicamente, ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) en el caso del modelado de crecimiento tumoral sometido a terapia [9, 13, 14, 15], pero existen algunos estudios recientes que han utilizado un modelo de EDO con cinco variables, para simular las interacciones entre las células normales, las células cancerosas, las células endoteliales, las células inmunitarias y las antiangiogénicas [16, 17]. Por otro lado existen factores que inducen a la formación de angiogénesis mediante la estimulación de factor de crecimiento vascular endotelial inducida por insulina [7, 8], aunque la señalización del factor de crecimiento que son esencialmente imposibles de medir (especialmente en el nivel de proteína), puede en muchos casos, están implicados en el deterioro relacionado con la enfermedad en la respuesta angiogénica [18] y considerado como un factor de pro-angiogénesis [20, 19]. Este factor ha sido modelado por un sistema completo de ecuaciones consiste en EDP (ecuaciones diferenciales parciales) parabólicas acopladas de forma no lineal con un número variable de EDO y ecuaciones algebraicas [11].

Para poder conocer el comportamiento del sistema de EDO es importante estableber un analisis de sensibilidad, estas características del sistema son útiles, no solo para obtener una comprensión amplia del sistema, si no para determinando las propiedades de estabilidad [22]. Es por ello que se requiere la utilización de valores propios, según [23] los autovaolres deben tener fenómenos de oscilación, para representar una estabilidad del sistema, estudio realizado a un modelo de la epidemia.

Lo interesante del modelo EDO es que se está trabajando en base de un modelo no lineal, algunos estudios sobre la aplicación de modelos no lineales [24] ha aplicado el uso de la matriz de linealización de un sistema general de ecuaciones diferenciales ordinarias alrededor del equilibrio 0 con el parámetro de bifurcación, cuya matriz recibe el nombre Jacobiano del sistema, cuyo estudio fue enfocado a problemas sociales, como el consumo de alcohol y drogas se han mencionado en términos de epidemias, otro estudio enfocado a la linealización es [25], que describe estrategias de control óptimo en relación con un modelo matemático conceptual de la transmisión de la malaria, que incluye entre sus características epidemiológicas clave, clases de edad entre niños y adultos, cuyo modelo matemático de transmisión de la malaria está representado por el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales.

Otro aspecto importante es la biología matemática [2, 26, 27, 28] la cual considera la aplicación de las reacción quimicas y la ley de conservación de masa que describe que el producto generado (en terminos de concentración) en una reacción es proporcional a las concentraciones de los productos consumidos, la que ha sido aplicada a el modelamiento de cinética enzimática y utilizada en el área de epidemias, es dicir la ley de acción de masas de la epidemiología, la cual dice que la tasa a la cual una enfermedad se propaga es proporcional al número de individuos susceptibles por el número de individuos infecciosos [26].

Para iniciar con la interpretación del modelo, primero se debe identificar y enumerar cada una de las variables que pueden ser mediadas y encontradas en las mismas concentraciones, es por ello que se identificaron siete variables entre ellas están la insulina, receptores de insulina, vías de MAKP, vías de PI3K, óxido nítrico, factores de crecimiento vascular endotelial y l-arginina, siendo estos últimos factores pro-angiogénicos.

Para entender mejor el modelo se explican tres prototipos del proceso, el primero consiste en mencionar tres variables relevantes entre ellas la insulina, los receptores y las señales que desencadena estas uniones, el siguiente modelo incluye cinco variables de las cuales se suman el óxido nítrico y l-arginina. De manera que el último contiene siete variables.

# 2 Objetivos

## Objetivo general

Generar un modelo matemático que describe el proceso del Angiogénesis.

# Objetivos específicos

- 1. Formular modelos conceptuales del proceso de Angiogénesis.
- 2. Elaborar modelos matemáticos de distintos típos de ecuaciones diferenciales que reflejen los hipótesis de modelos conceptuales.
- 3. Encontrar soluciones analíticas y/o numérica de los respectivos modelos para casos prototípicos (clasificar funciones paramétricas, condiciones iniciales y de borde).

# 3 Materiales y métodos

### 3.1 Modelo conceptual

#### 3.1.1 Contexto de aplicación

El proceso biológico a modelar consiste en Angiogenésis, el cual tiene como principal característica la generación de vasos pero medio de uno pre-existente y es importante en la regeneración a nivel celular. Lo que se desea interpretar en el modelo es como la insulina es capaz de inducir a la formación de este proceso.

La angiogénesis es un fenómeno importante ha modelar debido a su rol. Fenómeno fundamental para cumplir la función regenerativa en los tejidos, y en pacientes o enfermos con problemas como diabetes (es una enfermedad crónica en la cual el cuerpo no puede regular la cantidad de azúcar en la sangre). Esta enfermedad puede ser causada por muy poca producción de insulina, resistencia a la insulina o ambas, impidiendo la generación de Angiogenésis.



Figura 1: Resumen del efecto de insulina, tomado de [1]: El insulina va ingresando y activando los receptores de insulina, activando la cadena de MAPK ( $\beta \rightarrow MEK \rightarrow MAPK$ ) y de potasio (PI3K  $\rightarrow AKT \rightarrow eNOS \rightarrow L$ -arenina)

La Figura 1 es una representación del proceso. La activación del receptor de insulina conduce a la supervivencia, diferenciación y crecimiento de células endoteliales a través de la activación de MAPK (proteína quinasas). Además, la activación del receptor de insulina conduce a la síntesis de óxido nítrico (NO) a través de la activación de PI3K-AKT, que a su vez regula la supervivencia endotelial, la migración, la proliferación y la permeabilidad vascular. Además, el NO puede regular la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), pero los mecanismos moleculares que subyacen a este efecto aún no están claros.

Es por ello que para conocer el desarrollo del proceso de Angiogénesis es necesario la ayuda del grupo de investigadores GRIVAS HEALTH, cuya misión es dilucidar los mecanismos celulares y moleculares de los problemas relacionados con el funcionamiento de los vasos sanguíneos. Así como también se ocupan de la búsqueda de las aplicaciones clínicas y de innovación que se desprenden de dicho conocimiento. Dentro de sus trabajos destacan los siguientes:

- 1. Pro-angiogenic Role of Insulin: From Physiology to Pathology, tomada de [1]: Artículo describe los mecanismos moleculares subyacentes implicados en la regulación del proceso angiogénico por la insulina. Además, enfermedades como la resistencia a la insulina, la obesidad, la diabetes y el cáncer pueden estar asociadas con la desregulación de la angiogénesis mediada por insulina.
- 2. High plasma adenosine levels in overweight/obese pregnant women [31]: La investigación tiene como fin, las mujeres embarazadas con sobrepeso u obesidad tienen niveles plasmáticos elevados de adenosina asociados con un mayor consumo de alimentos ricos en calorías.
- 3. Endothelium trans differentiated from Wharton jelly mesenchymal cells promote tissue regeneration: potential role of soluble pro-angiogenic factors [29]: Investición sobre las células madre mesenquimales tienen una alta capacidad para la diferenciación hacia muchos tipos de células adultas, incluidas las células endoteliales. El tejido feto-placentario, como la gelatina de Wharton, es una fuente potencial de células madre mesenquimales con baja capacidad inmunogénica; Conviértalos en una excelente fuente de células progenitoras con un uso potencial para la reparación de tejidos. Se evaluó si la administración de células endoteliales derivadas de células madre mesenquimáticas aisladas de la gelatina de Wharton puede acelerar la reparación del tejido.
- 4. Proposal of a hybrid approach for tumor progression and tumor-induced angiogenesis [30]: Artículos académicos tiene como fin el diseño experimental racional asociado con el modelado matemático podría proporcionar nuevos conocimientos sobre la progresión del cáncer.

La utilización de sus publicaciones es primordial para el desarrollo del modelo, como es la investigación de Pro-angiogenic Role of Insulin: From Physiology to Pathology, según [1], describe el proceso de Angiogénesis mediado por la insulina, es decir, el objetivo de la investigación es describir el papel de la activación del receptor de la insulina y la insulina en el control de la angiogénesis y cómo estos mecanismos pueden ser desreguladas en las enfermedades humanas.

Para la mejor comprensión del fenómenio biológico distinguimos variables y procesos, anticipando que en el modelo matemático las variables serán cuantificables y los procesos pueden describirse como ecuaciones.

Para la identificación de variables se realizará un análisis documental, una lectura de textos pertinentes [1], [30], [6], [9], [11], que ayudaron a identificar las variables de mayor relevancia en cada uno de los procesos de Angiogenesis.

En estos trabajos no distinguen variables explícitamente solamente describen los procesos. Como variables identificamos conceptos mencionados en los procesos descritos.

#### 3.1.2 Identificación de variables

La metodología llevada a cabo es la identificación de las variables más influyentes o relevantes en cada unos de los procesos, estas variables son identificadas debido a que en la biología pueden ser mediadas de forma cuantitativa, es decir mediantes concentraciones. Es por ello que para entender mejor cada uno de los elementos, se debe definir:

El orden es según priorización de variables por relevancia e importancia.

- 1. **Insulina**: Hormona producida por el páncreas, que se encarga de regular la cantidad de glucosa de la sangre, además induce a la relajación vascular, mejora la absorción y aumenta la supervivencia y migración de la célula.
- 2. Receptores de Insulina : Los receptores tienen una interación directa con la insulina, lo que provoca que la activación de estos receptores se ha relacionado con la migración celular, la proliferación, la supervivencia endotelio, y la expresión del VEGF durante tumor angiogénesis.
- 3. Angiogénesis : Es el proceso por el cual se forma un nuevo vaso sanguíneo de un uno preexistente [1]. Sin embargo, la angiogénesis es sólo uno de los mecanismos responsables de la formación de vasos. La angiogénesis es beneficiosa para el crecimiento y regeneración de tejidos.
- 4. Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF): Es una proteína señalizadora implicada en la vasculogénesis (formación de novo del sistema circulatorio embrionario) y en la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos provenientes de vasos preexistentes). Como su propio nombre indica, las acciones del VEGF han sido estudiadas en las células del endotelio vascular.
- 5. Óxido nítrico (NO): Es un gas que regula la expresión de Factor de crecimiento vascular endotelial y es un factor pro-angiogénesis.
- 6. L-Arginina: Es un aminoácido semi-esencial precursor del NO por medio de la enzima óxido nítrico sintetasa.
- 7. Vía de MAPK: En las células endoteliales, la activación mediada por la insulina de MAPK se ha asociado con la estimulación de la captación de l-arginina y la síntesis de NO.
- 8. Vía de PI3K: La vía PI3K son caracterizados por su influencia en insulina, que activa muchas de las funciones metabólicas de esta hormona. En el campo vascular, la insulina mediada por la activación de PI3K en células endoteliales conduce a óxido nítrico producción potenciada (NO) a través de tanto la estimulación l-arginina.

#### 3.1.3 Identificación de los procesos

Las interacciones entre las variables generan procesos, de los cuales son activados en forma secuencial, es por ello que se requiere la identificadas definen los procesos, donde se transforman las cantidades de la variables, es decir, según [1] se pueden definir algunos procesos mas relevantes:

- 1. Proceso 1: El proceso inicia con la activación de los receptores inducidos por la hormona insulina.
- 2. Proceso 2: Los receptores de insulina desencadenan las activación de las vías de Mark y de PI3K.
- 3. Proceso 3: De forma paralela la insulina induce a el aminoácido l-arginina (este Aminoácido se encuentra de forma interna y de forma externa mediantes alimentos, tales como el pescado).
- 4. Proceso 4: Los procesos anteriores (proceso 2 y proceso 3) actúan de forma que generan la síntesis de óxido nítrico.
- 5. Proceso 5: Este proceso es influenciado por el proceso 2 provocando la migración de las celulas endoteniales (VEGF).
- 6. Proceso 6: Tanto la formación de VGEF y síntesis de óxido nítrico generan la formación de la Angiogénesis, pero solo podemos trabajar con concentraciones.

Para poder comprender mejor cada unas de las variables y sus procesos secuenciales al momento de la introducción de la insulina, se puede considerar el siguiente esquema donde se interpreta este proceso:



Considerando lo anterior se puede realizar una interpretación del proceso mediante la identificación de las variables y relacionar una varaible con respecto a otro se abreviara los elementos de flujo, como en los siguientes:

- 1. I: Insulina.
- 2. R: Receptores de insulina.
- 3. M: Vías de MAPK.
- 4. P: Vías de PI3K.
- 5. N: Óxido Nítrico.
- 6. V: Factor de crecimiento vascular endotelial.
- 7. L: L-arginina.

#### 3.1.4 Combinación de variables con procesos para distintos modelos

La metodología consiste en definir las variables y la identificación de cada unos de los procesos que desencaden en forma secuencial.

Tendiendo variables y procesos identificados, podemos determinar cuales son las variables que contribuyen a cada proceso, donde cada procesos describe el cambio de cierta variable.

#### Modelo con tres variables:

Según lo utilizado en [2], se pude aplicar un modelo a través de ecuaciones con reacción química, pero es necesario identificar que estamos presentes a una reacción reversible, para ello se debe considerar la influencia de la insulina y sus receptores, como se genera la interacción entre ellos.

Descripción del modelo con tres variables y sus interacciones entre variables:

- 1. I-I: Se debe considerar el consumo de insulina.
- 2. I-R: La interacción entre Insulina y Receptores genera un efecto importante.
- 3. I-A y R-A: Es el efecto que produce la interacción entre insulina y la activación de los receptores, la interacción entre ellos puede desencaderar un señal que puede ser la sintesis óxido nítrico, Factor de crecimiento vascular endotelial o l-arginina.

En tabla 1 se visualizan los procesos en el modelo de tres variables.

| Variable y proceso | Insulina | Receptores | A (Interacción) |
|--------------------|----------|------------|-----------------|
| Insulina           | х        | х          | х               |
| Receptores         | х        |            | х               |
| A (Interacción)    | х        | x          |                 |

Tabla 1: Modelo con tres variables: Filas con variables, columnas con procesos.

La Figura 2 representa la interacción considerando el modelo de tres variables:



Figura 2: Representación del modelo de tres variables, el proceso inicia con la reacción entre la insulina y receptores de insulina lo que provoca una señalización o activación de los factores pro-angiogenicos.

#### Modelo con cinco variables:

La idea consiste en agregar dos variables atraves de una reacción biológica y que afecte a todo el modelo, es por ello que se incorporara el óxido nítrico y l-arginina en el sistema (según la comunicación privada con DR. Carlos Escuderos el proceso se debe desvincular la relación entre el Óxido Nítrico y Factor de crecimiento vascular endotelial, debido a que no existe estudio que indique una interacción entre variables).

Descripción del modelo con cinco variables y sus interacción entre variables:

- 1. I-I: Se debe considerar el consumo de insulina.
- 2. I-R: La interacción entre insulina y receptores genera un efecto importante.
- 3. V-I y L-I: Generación de recirculación de la insulina.

La tabla 2 se pude visualizar las interacción entre las variables y sus procesos.

| Variable y proceso     | Insulina | Receptores | L-Arginina | VEGF | Óxido Nítrico |
|------------------------|----------|------------|------------|------|---------------|
| Insulina               | х        | х          | х          | х    | х             |
| Receptores de insulina | х        |            |            | х    | x             |
| L-arginina             | х        |            |            |      | х             |
| VEGF                   | х        | x          |            |      |               |
| Óxido Nítrico          | х        |            | x          |      |               |

Tabla 2: Modelo con cinco variables: Filas con variables, columnas con procesos.

La Figura 3 representa la interacción considerando el modelo de cinco variables:



Figura 3: Representación del modelo de cinco variables, el proceso inicia con la reacción entre la insulina y receptores de insulina lo que provoca la activación de uno de los factores pro-angiogenicos llamado VEGF, en forma en paralela inicia la activación del otro factor pro-angiogenicos llamado óxido nítrico, generada por la insulina y l-arginina.

#### Modelo con siete variables

Para el desarrollo del modelo con siete variables es necesario incorporar dos variables al modelamiento, las cuales son vías de MARK y PI3K.

- 1. I-I: Se debe considerar el consumo de insulina.
- 2. I-V y R-V: La insulina se ha demostrado que regulan la migración de células endoteliales
- 3. M-N Y P-N: Aumentan la síntesis de óxido Nítrico, conduce al crecimiento de células endoteniales, migración, proliferación y permeabilidad vascular.
- 4. L-N: Aumenta las concentraciones de Óxido Nítrico.

Tabla resumen de datos

La tabla 3 se pude visualizar las interacción entre las variables y sus procesos.

La Figura 4 representa la interacción considerando el modelo de siete variables:

| Variable y<br>proceso | Insulina | Receptore<br>de insu- | s VEGF | MARK | PI3K | Óxido<br>nítrico | L-<br>arginina |
|-----------------------|----------|-----------------------|--------|------|------|------------------|----------------|
| T 1.                  |          | IIIIa                 |        |      |      |                  |                |
| Insulina              | х        | х                     | х      |      |      | х                | х              |
| Receptores            | х        |                       | х      |      |      |                  |                |
| de insulina           |          |                       |        |      |      |                  |                |
| Óxido                 | х        |                       |        | х    | x    |                  | x              |
| nítrico               |          |                       |        |      |      |                  |                |
| VEGF                  | х        | х                     |        |      |      |                  |                |
| L-arginina            | х        |                       |        |      |      | х                |                |
| MARK                  |          |                       |        |      |      | х                |                |
| PI3K                  |          |                       |        |      |      | х                |                |

Tabla 3: Modelo con siete variables: Filas con variables, columnas con procesos.



Figura 4: Representación del modelo de siete variables, el proceso inicia con la reacción entre la insulina y receptores de insulina lo que provoca la activación de uno de los factores proangiogenicos llamado VEGF, en forma en paralela inicia la activación del otro factor proangiogenicos llamado óxido nítrico, generada por la insulina y l-arginina, apoyados de las vías de MARK y PI3K.

#### 3.2 Modelo Matemático

Un modelo matemático consiste en una lista de variables que describen la situación dada, junto con una o más ecuaciones que relacionen esas variables que se conocen o que se asume que son ciertas. Es pero ello que se requiere identificar la influencia de cada una de las variables:

#### 3.2.1 Teoría de control: Modelo en función de variables

Para poder definir el concepto de teoría de control, primero se debe considerar los siguientes elementos, los conceptos básicos de sistemas de control, según [32] y [33]:

- 1. Proceso: es una operación progresivamente continua, caracterizada por una serie de cambios graduales con tendencia a producir un resultado final de un objetivo determinado.
- 2. Sistema: es el conjunto de elementos interconectados y organizados en iteración dinámica operando con un objetivo determinado.
- 3. Entrada: se entiende como entrada o estímulo una señal de excitación que se aplica a un sistema de control. Las hay de referencia y de perturbación.
- 4. Salida: se define como la respuesta de un sistema a un estímulo dado (variable controlada).
- 5. Control: desde el punto de vista de ingeniería se define como la regulación en forma predeterminada de la energía suministrada al sistema, buscando un comportamiento deseado del mismo.
- 6. Control realimentado: El control realimentado se refiere a una operación que, en presencia de perturbaciones, tiende a reducir la diferencia entre la salida de un sistema y alguna entrada de referencia, y lo realiza tomando en cuenta esta diferencia. Aquí sólo se especifican con este término las perturbaciones impredecibles, ya que las perturbaciones predecibles o conocidas siempre pueden compensarse dentro del sistema.

Es por ello que cuando se habla de Teoría de control se refiera a un proceso que esta definidos por variables de entrada y salida, donde el sistema es influenciado por una o varias variables que regulan o controlan las perturbaciones. Un ejemplo de este tipo puede ser un sistema empresarial está formado por muchos grupos. Cada tarea asignada a un grupo representará un elemento dinámico del sistema. Para la correcta operación de este sistema deben establecerse métodos de realimentación para informar de los logros de cada grupo, cuyo buen diseño del mismo reducirá el control administrativo requerido. Obsérvese que las perturbaciones en este sistema pueden ser la falta de personal o de materiales, la interrupción de las comunicaciones, los errores humanos, etc. [33]

Ahora para poder identificar bien el modelo se debe considerar los elementos de estado, es decir:

- 1. Estado. El estado de un sistema dinámico es el conjunto de variables más pequeño (llamadas variables de estado). Concepto de estado no está limitado a sistemas físicos. Es aplicable a sistemas biológicos, sistemas económicos, sistemas sociales y otros.
- 2. Variables de estado: Las variables de un sistema dinámico son las variables que constituyen el menor conjunto de variables que determinan el estado del sistema dinámico. Si al menos se necesitan n variables  $x_1, x_2, ..., x_n$  para describir completamente el comportamiento de un sistema dinámico.
- 3. Vector de estado: Si se necesitan n variables de estado para describir completamente el comportamiento de un sistema dado, entonces esas n variables de estado se pueden considerar como las n componentes de un vector x.
- 4. Ecuaciones en el espacio de estados: En el análisis en el espacio de estados se centra la atención en los tres tipos de variables que aparecen en el modelado de los sistemas dinámicos; las variables de entrada, las variables de salida y las variables de estado.

Sea un sistema de múltiples entradas-múltiples salidas con n integradores. Supóngase también que hay r entradas  $u_1(t), u_2(t), ..., u_r(t)$  y m salidas  $y_1(t), y_2(t), ..., y_m(t)$ . Se definen las nsalidas de los integradores como variables de estado:  $x_1(t), x_2(t), ..., x_n(t)$ . Entonces el sistema se puede describir mediante

$$\dot{x}_1(t) = f_1(x_1, x_2, \dots, x_n; u_1, u_2, \dots, u_r; t)$$
$$\dot{x}_2(t) = f_2(x_1, x_2, \dots, x_n; u_1, u_2, \dots, u_r; t)$$
$$\vdots$$
$$\dot{x}_n(t) = f_n(x_1, x_2, \dots, x_n; u_1, u_2, \dots, u_r; t)$$

Las salidas  $y_1(t), y_2(t), \ldots, y_m(t)$  del sistema se obtienen mediante

$$y_1(t) = g_1(x_1, x_2, \dots, x_n; u_1, u_2, \dots, u_r; t)$$
  

$$y_2(t) = g_1(x_1, x_2, \dots, x_n; u_1, u_2, \dots, u_r; t)$$
  

$$\vdots$$
  

$$y_1(t) = g_m(x_1, x_2, \dots, x_n; u_1, u_2, \dots, u_r; t)$$

Si se define

$$x(t) = \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix}, \qquad f(x, u, t) = \begin{bmatrix} f_1(x_1, x_2, \dots, x_n; u_1, u_2, \dots, u_r; t) \\ f_2(x_1, x_2, \dots, x_n; u_1, u_2, \dots, u_r; t) \\ \vdots \\ f_n(x_1, x_2, \dots, x_n; u_1, u_2, \dots, u_r; t) \end{bmatrix}$$

$$y(t) = \begin{bmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \\ \vdots \\ y_m(t) \end{bmatrix}, \qquad g(x, u, t) = \begin{bmatrix} g_1(x_1, x_2, \dots, x_m; u_1, u_2, \dots, u_r; t) \\ g_2(x_1, x_2, \dots, x_m; u_1, u_2, \dots, u_r; t) \\ \vdots \\ g_m(x_1, x_2, \dots, x_m; u_1, u_2, \dots, u_r; t) \end{bmatrix} \qquad u(t) = \begin{bmatrix} u_1(t) \\ u_2(t) \\ \vdots \\ u_r(t) \end{bmatrix}$$

Cuyas ecuaciones se convierten en:

$$\dot{x} = f(x, u, t) \tag{1}$$

$$y = g(x, u, t) \tag{2}$$

donde la Ecuación (1) es la ecuación de estado y la Ecuación (2) es la ecuación de la salida. Si las funciones vectoriales f y/o g no involucran explícitamente el tiempo t, el sistema se denomina sistema variante con el tiempo.

Si se linealizan las Ecuaciones (1) y (2) alrededor del estado de operación, se tienen las siguientes ecuaciones de estado y de salida linealizadas:

$$\dot{x} = Ax(t) + Bu(t),\tag{3}$$

$$y = Cx(t). \tag{4}$$

donde A se denomina matriz de estado, B matriz de entrada, C matriz de salida.

Por otro lado existen dos conceptos importantes a integrar, los cuales son controlabilidad y observabilidad.

Se dice que un sistema es controlable en el tiempo  $t_0$  si se puede transferir desde cualquier estado inicial  $x(t_0)$  a cualquier otro estado, mediante un vector de control sin restricciones, en un intervalo de tiempo finito. Se dice que un sistema es observable en el tiempo  $t_0$  si, con el sistema en el estado  $x(t_0)$ , es posible determinar este estado a partir de la observación de la salida durante un intervalo de tiempo finito. Kalman introdujo los conceptos de controlabilidad y observabilidad, que juegan un papel importante en el diseño de los sistemas de control en el espacio de estados. Si el sistema es de estado completamente controlable, entonces, dado cualquier estado inicial x(0), satisfacerse la ecuación

$$\Gamma = [B, AB, A^2B, \dots, A^{n-1}B]$$
<sup>(5)</sup>

Esto requiere que el rango de la matriz nxn se conoce comúnmente como matriz de controlabilidad.

Se dice que un sistema es completamente observable si el estado  $x(t_0)$  se determina a partir de la observación de y(t) durante un intervalo finito  $t_0 \leq t \leq t_1$ , el sistema es completamente observable si todas las transiciones de estado afectan eventualmente a todos y cada una de las variables de salidas o al vector de salida.

El sistema es completamente observable si cumple con la condición necesaria y suficiente para la matriz de observabilidad  $\Omega$ , cuyo rango es n, no es singular y tiene la siguiente forma:

$$\Omega = \begin{bmatrix} C \\ CA \\ CA^2 \\ \vdots \\ CA^{n-1} \end{bmatrix}$$

Ahora los conceptos anteriores su pueden aplicar al modelo no lineal describe en la Figura 5 que representa la caja negra.

Por ejemplo, si tenemos 3 variables del estado y 2 variables de control, un control no-lineal solamente de insulina se describe por

$$h(u_1, u_2) = \begin{pmatrix} u_1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix},$$



Figura 5: Diagrama de Recirculación

que tiene la linealización

$$B = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Supuestamente si tenemos dos posibles observadores para un modelo de tres variables, y un observador corresponde a la insulina

$$g(x_1, x_2, x_3) = \begin{pmatrix} x_1 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

que tiene la linealización

$$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Los estados no observables se encuentran en el núcleo  $\operatorname{Ker}(\Omega)$ . Con el *controlador* 

$$u(t) = Kx(t) + v(t),$$

con una matriz estable A + BK se puede re-dirigir el sistema

$$\dot{x} = (A + BK)x + Bv.$$

Esta re-dirección se puede realizar sin conocer los variables del estado, sino por un *estimador* que utiliza la observaciones como retroalimantación:

$$\frac{d\hat{x}}{dt} = A\hat{x} + Bv + L(y - C\hat{x}).$$

En este caso hay que monitorear la estabilidad de A - LC.

#### 3.3 Modelo linealizado

El método de variable de estado se utiliza para describir, con un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden, a un sistema lineal o no lineal variante o invariante en el tiempo. Este método ha sido utilizado desde hace mucho tiempo en la descripción de sistemas dinámicos. Se denomina variable de estado al conjunto linealmente independiente de variables que se utiliza para especificar el estado de un sistema cuyo estado se describe mediante un número finito de variables de estado, este sistema se conoce como sistema finito. La ecuación de estado debe formularse de tal modo que si se obtiene el valor del sistema en un instante dado (condición inicial) junto con los valores de las variables de entrada para ese momento y para toda t, entonces la disposición del sistema y de estas variables se podrá determinar su valor para cualquier otro momento t, la solución del sistema. La forma matricial de la ecuación de estado es y es aplicado a la linealización del modelo: (1) tiene la forma

$$\dot{x} = Ax + Bu,\tag{6}$$

$$y = Cx. (7)$$

Donde

x: Es el vector de estado. A: Matriz de coeficientes de n x m.

- u: Es el vector de entrada o de excitación.
- $B:\ {\rm Matriz}$  de distribución <br/>n x m.
- $C: {\rm Matriz}$  de distribución <br/>n x m

El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con coeficentes constantes

 $\dot{x} = Ax.$ 

Si tenemos las matrices A, B, C entonces se podrán estudiar imágenes y núcleos.

#### Signos de Parámetros

En Tabla 4 se discute cuales son los signos razonables de los parámetros, o sea que podrán significar los distintos signos. Puedes ser que ambos signos son razonables, con distinta interpretación.

| i | $k_i > 0$     | $k_i < 0$               |
|---|---------------|-------------------------|
| 1 | si, razonable | Cuando es razonable,    |
|   |               | depende de la interpre- |
|   |               | tación                  |
| 2 | si, razonable | Cuando es razonable,    |
|   |               | depende de la interpre- |
|   |               | tación                  |
| 3 | si, razonable | Cuando es razonable,    |
|   |               | depende de la interpre- |
|   |               | tación                  |
| 4 | si, razonable | Cuando es razonable,    |
|   |               | depende de la interpre- |
|   |               | tación                  |
| 5 | si, razonable | Cuando es razonable,    |
|   |               | depende de la interpre- |
|   |               | tación                  |

Tabla 4: Los signos depende de la representación de la reacción química, dado que cuando existe un consumo los parámetros se interpretaran con signo negativo pero cuando sea positivo, la interpretación será de generación.

#### 3.4 Modelamiento de biología matemática

Según [2, 26, 27, 28], los aspectos a los cuales se orientaron en el desarrollo del modelamiento y en la literatura de biologá matemática. En continuación resumimos unos conceptos básicos para la posterior adaptación.

Para el desarrollo de la tesis se debe considerar herramientas de Cinética química [2], que describe la ley de acción masa que es las velocidades de reacción (a temperatura constante) son proporcionales a los productos de las concentraciones.

Obtendremos ecuaciones diferenciales ordinarias basadas en la cinética de acción de masas. Sin embargo, es importante identificar varios puntos:

- 1. Si el medio no está bien mezclado, la cinética de acción masa podría no ser válida.
- 2. Si el número de moléculas es pequeño, se debe usar un modelo probabilístico.
- 3. Solo son válidos como promedios cuando se trata de grandes cantidades de partículas en un volumen pequeño.
- 4. Si se requiere un catalizador para que se produzca una reacción.

Se utilizará las letras mayúsculas como ejemplo A y B, para nombres de sustancias químicas, y minúscula para sus concentraciones correspondientes. Hay una forma sistemática de anotar ecuaciones para reacciones químicas, usando una descripción gráfica de las reacciones y fórmulas para los diferentes términos cinéticos. Discutimos este enfoque sistemático más tarde, pero por ahora consideramos algunas reacciones muy simples, para las cuales podemos escribir ecuaciones directamente. Simplemente usamos el principio de acción masa para cada reacción por separado y sumamos todos los efectos.

En cualquier caso, la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración: si tenemos el doble de la cantidad de sustancia X en un cierto volumen, entonces, por (pequeña) unidad de tiempo, una cierto de la sustancia en este volumen desaparecerá, lo que significa que la concentración disminuyen a medida que pasa el tiempo. Luego se produce un número correspondiente de las nuevas sustancias, por unidad de tiempo. Por ejemplo: Entonces, la decadencia  $X \xrightarrow{k}$  le da al ODE (k positivo indica que se esta generando una nueva variable, pero a la vez se esta consumiendo X, lo que en la EDO se representa como negativo):

$$\frac{dx}{dt} = -kx$$

Una transformación  $X \xrightarrow{k} Y$  da:

$$\frac{dx}{dt} = -kx, \qquad \frac{dy}{dt} = kx,$$

y una reacción de disociación (reacción de separación, usualmente reversible, de una sustancia pura en constituyentes más simples)  $Z \xrightarrow{k} X + Y$  da:

$$\frac{dx}{dt} = kz, \qquad \frac{dy}{dt} = kz, \qquad \frac{dz}{dt} = -kz.$$

Una reacción bimolecular  $X + Y \xrightarrow{k+} Z$  da (como se puede observar en la reacción se tiene un k+ o k-, lo principal se refiere a que exite una reacción reversible por ende hay que diferenciar entre las reacción de izquierda a derecha o de derecha a izquierda):

$$\frac{dx}{dt} = -k_+xy, \qquad \frac{dy}{dt} = -k_+xy, \qquad \frac{dz}{dt} = kxy,$$

y si la reacción inversa  $Z \xrightarrow{k_-} X + Y$ también tiene lugar:

$$\frac{dx}{dt} = -k_+ xy + k_- z, \qquad \frac{dy}{dt} = -k_+ xy + k_- z, \qquad \frac{dz}{dt} = k_+ xy - k_- z.$$

Por cierto, otra forma de simbolizar las dos reacciones  $X + Y \xrightarrow{k_+} Z$  y  $Z \xrightarrow{k_-} X + Y$  es como sigue:

$$X + Y \leftrightarrow Z$$

Aquí hay un último ejemplo:  $X + Y \xrightarrow{k} Z$  y  $Z \xrightarrow{k'} X + Y$  da:

$$\frac{dx}{dt} = -k_+xy + k'z \qquad \qquad \frac{dy}{dt} = -k_+xy + k'z \qquad \qquad \frac{dz}{dt} = k_+xy - k'z$$

Las leyes de conservación a menudo son muy útiles para simplificar el estudio de las reacciones químicas. Dado que cada reacción tiene una forma específica se modelara de acuerdo a una base de este tipo de EDO. Se puede observar que los procesos existen condiciones negativas que dan como resultado el consumo que existe entre las variables en el procesos de reacción química.

#### 3.4.1 Modelo de tres variables

Para realizar un modelo Matemático se deben incorporar como base a la investigación realizada por el grupo Grivas, en que ellos describen el papel de la activación del receptor de la insulina y su dinámica, es por ello que como se dijo anteriormente se debe asociar una reacción química reversible:

$$I + R \leftrightarrow I \cdot R$$

Dado que la reacción es reversible se deben considerar dos reacciones, por lo que se genera un cambio de variable, es decir a la interacción  $I \cdot R = A$ :

$$I + R \to A$$
$$A \to I + R$$

La primera EDO representa una reacción más simple, es decir, es aquella en la que se puede degradar o decaer la insulina atraves del tiempo.

$$\frac{dI}{dt} = -k_1 IR + k_2 A.$$

La reacción que se provoca la transformación en la interacción insulina y la activación de los receptores.

$$\frac{dR}{dt} = -k_1 IR.$$

Luego se produce un número correspondiente de las nuevas sustancias, es decir la interacción causada por la insulina y los receptores, por unidad de tiempo.

$$\frac{dA}{dt} = 2k_1 IR - k_2 A$$

Para finalizar las EDO que reflejan el modelo con tres variables son:

$$\frac{dI}{dt} = -k_1 IR + k_2 A$$
$$\frac{dR}{dt} = -k_1 IR$$
$$\frac{dA}{dt} = 2k_1 IR - k_2 A.$$

#### 3.4.2 Modelo con cinco variables

En el proceso descrito con cinco variables se deben considerar que existen dos reacciones que ocurren en paralelo, es decir la insulina y receptores generan el Factor de crecimiento vascular endotelial:

$$I + R \leftrightarrow V$$

y la interacción que tiene la insulina con el aminoácido l-arginina que provocan la síntesis de óxido nítrico.

$$I + L \leftrightarrow N$$

Dejando la interpretación de las ecuaciones diferenciales como las siguientes: La primera ecuación esta relacionada por el consumo y la generación de la insulina por medio de la recirculación del flujo.

$$\frac{dI}{dt} = -k_1 IR + k_2 V - k_3 IL + k_4 N.$$

La activación de los receptores esta directamente relacionda con la insulina, es por ello que la dinámica que ocurren entre las variables esta descrita por:

$$\frac{dR}{dt} = -k_1 RI.$$

La expresión funcional de receptores de insulina y sus vías de señalización ha sido descrita en las células endoteliales y pericitos, tanto de las principales células implicadas en la formación y maduración de los vasos. El estado proangiogénica mediada por la insulina se potencia por la generación de factores de crecimiento vasculares, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular

$$\frac{dV}{dt} = 2k_1RI - k_2V.$$

En el campo vascular, la insulina mediada por la activación de vías en células endoteliales conduce a óxido nítrico producción potenciada (NO) a través de tanto la estimulación de la captación y la fosforilación de la NO.

$$\frac{dN}{dt} = 2k_3IL - k_4N.$$

La interacción descrita entre el aminoacido L-arginina y insulina se describe en la siguiente EDO

$$\frac{dL}{dt} = -k_3 IL$$

Las EDO que reflejan el modelo con 5 variables son:

$$\frac{dI}{dt} = -k_1 IR + k_2 V - k_3 IL + k_4 N$$
$$\frac{dR}{dt} = -k_1 RI$$
$$\frac{dV}{dt} = 2k_1 RI - k_2 V$$
$$\frac{dN}{dt} = 2k_3 IL - k_4 N$$
$$\frac{dL}{dt} = -k_3 IL.$$

#### 3.4.3 Modelo con siete variables

Según lo planteado en la publicación del el papel proangiogénico de la insulina: de la fisiología a Patología [1], establece que la insulina, como una hormona implicada en el crecimiento del tejido y la recuperación después de la lesión, está involucrado en el control de la angiogénesis, por ello que se decirde a establecer la siguiente ecuación de reación que describe el proceso

completo, es decir se incorporan las variables de las vías de señalización intracelular que implica PI3K (representadas por la letra P) y MAPK (respresentada por la letra M) y la interacción que tiene la insulina con el aminoacido l-arginina que provocan la síntesis de óxido nítrico.

$$I + L \leftrightarrow N \leftarrow P + M$$
$$I + R \leftrightarrow V$$

El proceso de biológico inicia con la introducción de la insulina y la interacción con los receptores. Incluyendo el ciclo de recirculación del proceso que es afectado por el consumo de la insulina.

$$\frac{dI}{dt} = -k_1 IR + k_2 V - k_3 IL + k_4 N.$$

La disminución de la insulina a medida que es consumida provoca que los receptores se vean afectados

$$\frac{dR}{dt} = -k_1 RI.$$

La insulina se une al receptor de insulina provocando A, la insulina puede activar ambas familias de receptores con diferentes afinidades, las cuales son IR-A (se expresa ampliamente en todo el cuerpo y es hasta reguladas durante el desarrollo prenatal y en las células tumorales) y B-IR (e expresa en tejidos sensibles a la insulina, como el hígado, el músculo y adipocitos esquelético). Cabe señalar que ambos receptores se expresan en las células endoteliales.

$$\frac{dV}{dt} = 2k_1RI - k_2V.$$

La vía PI3K (P) es uno de los efectores corriente abajo más caracterizados de la insulina y activa muchas de las funciones metabólicas de esta hormona. En resumen, la unión de la insulina a IR desencadena su fosforilación y activación de la actividad quinasa intrínseca, que a su vez conduce a la fosforilación de tirosina de proteínas sustrato receptor de insulina (IRS).

$$\frac{dP}{dt} = -k_5 PM$$

La activación mediada por la insulina de la vía MAPK se ha relacionado con diversas funciones celulares, incluyendo la diferenciación, la proliferación, la transformación, la supervivencia y la muerte.

$$\frac{dM}{dt} = -k_5 M P.$$

En el campo vascular, la insulina mediada por la activación de las vías en células endoteliales conduce a óxido nítrico (NO). La activación del receptor de insulina conduce a la supervivencia, diferenciación y crecimiento de células endoteliales a través de la activación de MAPK. Además, la activación del receptor de insulina conduce a la síntesis de óxido nítrico (NO) a través de la activación de PI3K-AKT, que a su vez regula la supervivencia endotelial, la migración, la proliferación y la permeabilidad vascular.

$$\frac{dN}{dt} = 2k_5PM - k_4N + 2k_3IL.$$

El aminoácidos L-arginina tiene efectos pro-angiogénicos lo que provoca exista síntesis de óxido nítrico, influenciada por insulina.

$$\frac{dL}{dt} = -k_3 IL$$

Las EDO que representan las relaciones entre variables son:

$$\frac{dI}{dt} = -k_1 IR + k_2 V - k_3 IL + k_4 N$$
$$\frac{dR}{dt} = -k_1 RI$$
$$\frac{dV}{dt} = 2k_1 RI - k_2 V$$
$$\frac{dN}{dt} = 2k_5 PM - k_4 N + 2k_3 IL$$
$$\frac{dL}{dt} = -k_3 IL$$
$$\frac{dP}{dt} = -k_5 PM$$
$$\frac{dM}{dt} = -k_5 MP.$$

## 4 Resultados

#### 4.1 Solución analítica: Análisis de estabilidad

Se puede entender la estabilidad como la capacidad del cuerpo de mantener el equilibrio o de evitar ser desequilibrado. Se trata de un concepto relativo; no es una característica invariable para un mismo objeto, sino que se puede modificar en un rango desde muy inestable hasta muy estable. Cada modelo debe tener el siguiente criterio para que sea estable:

$$u_{total} = u_1 + u_2 + u_3 + \dots + u_n$$
$$u_{total} = C$$

donde C es una constante, lo que provoca que al momento de determinar la tasa con respecto al tiempo se obtenga:

$$\frac{d}{dt}u_{total} = 0$$

Considerando lo anterior se puede asumir que el origen es un punto de equilibrio. Por ejemplo: si se tiene  $u_1$  y  $u_2$  se tiene:

$$\frac{d}{dt}(u_1 + u_2) = 0$$

Por lo tanto se debe considerar y asumir que

$$\frac{dx_1}{dt} + \dots + \frac{dx_n}{dt} = 0$$

Implica la conservación de masa

$$x_1(t) + \dots + x_n(t) = C.$$

Considerando que se esta trabajando con aspectos de reacciones químicas y que cada una de las variables estan en unidades de concetraciones es importante considerar los aspectos de balance de masas. Variantes:

$$\frac{dx_1}{dt} + \dots + \frac{dx_n}{dt} \le 0$$

(donde tenemos pérdida de masa) junto con

$$x_1(t),\ldots,x_n(t) \ge -M$$

#### 4.1.1 Estabilidad del modelo con tres variables

Para predecir la estabilidad por parte del modelo con tres variables se debe considerar la sumatoria de las EDO para establecer estabilidad, es decir la suma de cada una de ella debe ser cero para que exista conservación de las masas:

$$\frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} + \frac{dA}{dt} = -k_1 IR + k_2 A + -k_1 IR + 2k_1 IR - k_2 A = 0.$$

Lo que en conclusión predice la estabilidad del modelo matemático.

#### 4.1.2 Estabilidad del modelo con cinco variables.

Para poder estudiar la estabilidad del sistema de ecuaciones diferenciales ordiarias con cinco variables se debe realizar la suma de todas las ecuaciones:

$$\frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} + \frac{dA}{dt} + \frac{dV}{dt} + \frac{dN}{dt} = 0.$$
  
-k<sub>1</sub>IR + k<sub>2</sub>V - k<sub>3</sub>IL + k<sub>4</sub>N - k<sub>1</sub>RI + 2k<sub>1</sub>RI - k<sub>2</sub>V + 2k<sub>3</sub>IL - k<sub>4</sub>N - k<sub>3</sub>IL = 0

. .

Como se puede comprobar la igualdad las ecuaciones estan balanceadas. Ahora se debe determinar el polinomio característicos para encontrar la establidad.

#### 4.1.3 Estabilidad del modelo con siete variables.

Para predecir la estabilidad del sistema de ecuaciones diferenciales ordinariarias con siete variables es necesario que la sumatorias den resultado igual a cero.

$$\frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} + \frac{dP}{dt} + \frac{dM}{dt} + \frac{dN}{dt} + \frac{dN}{dt} + \frac{dL}{dt} + \frac{dV}{dt} = 0$$

 $-k_1IR + k_2V - k_3IL + k_4N - k_1RI - k_5MP - k_5MP + 2k_5PM - k_4N + 2k_3IL + 2k_1RI - k_2V - k_3IL = 0.$ 

#### 4.1.4 Linealización del modelo de variables generales

Dada la definición anterior del modelo:

$$\frac{du}{dt} = f(u)$$

Considerando las ecuaciones anteriores y considerando la formulación de Taylor, se debe establecer que el punto crítico, el primer paso para entender los sistemas autónomos generales consiste en caracterizar los puntos críticos de sistemas lineales:

$$f(u^*) = 0$$

donde  $u^*$  esta definida por:

$$u^* = \begin{bmatrix} 0\\0\\0 \end{bmatrix}$$

Por lo que el sistema linealizado queda como:

$$f(u) = f(u^*) + J(u^*)(u - u^*).$$

Reemplazando que por las definiciones anteriores y estableciendo que  $v = (u - u^*)$  es un valor residual pequeño, se tiene

$$f(u) = 0 + J(u^*)v.$$

Para así establecer que el sistema linealizado queda como

$$\frac{dv}{dt} = J(u^*)v.$$

#### 4.1.5 Linealización del modelo de tres variables

Donde el f(v) representa la igualdades de cada ecuación del sistema, es decir cada una de las variables esta representada por:

$$v = \begin{pmatrix} I \\ R \\ A \end{pmatrix}, \qquad f \begin{pmatrix} I \\ R \\ A \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 IR + k_2 A \\ -k_1 IR \\ 2k_1 IR - k_2 A \end{pmatrix}$$

Cuya matriz Jacobiana estará representada por  $J_0$ :

$$\frac{dv}{dt} = J_0 \cdot v = \begin{bmatrix} -k_1 R & -k_1 I & k_2 \\ -k_1 R & -k_1 I & 0 \\ 2k_1 R & 2k_1 I & -k_2 \end{bmatrix}$$

•

Para poder comprender la base de la matriz Jacobiana, se tiene:

$$J_{0,base} = < \left\{ \begin{bmatrix} -1 & -1 & 1 \\ -1 & -1 & 0 \\ 2 & 2 & 1 \end{bmatrix} \right\} > .$$

Para encontrar la base escalonada de la matriz Jacobiana se obtiene:

$$J_{0,base} = < \left\{ \begin{bmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & -1 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \right\} > .$$

Obteniendo las dim $(Im(J_{0,base})) = 2$  y dim $(Ker f(J_{0,base})) = 1$ , lo que genera que las filas sean linealmente independiente.

#### 4.1.6 Linealización del modelo con cinco variables

Determinar los valores propios, es decir se debe definir:

$$\frac{du}{dt} = f(u).$$

Donde el f(u) representa la igualdades de cada ecuación del sistema, es decir cada una de las variables esta representada por:

$$u = \begin{pmatrix} I \\ R \\ V \\ N \\ L \end{pmatrix}, \quad f \begin{pmatrix} I \\ R \\ V \\ N \\ L \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 IR + k_2 V - k_3 IL + k_4 N \\ -k_1 IR \\ 2k_1 IR - k_2 V \\ 2k_3 IL - k_4 N \\ -k_3 IL \end{pmatrix}.$$

Cuya matriz Jacobiana es:

$$\frac{du}{dt} = J_0 \cdot u = \begin{bmatrix} -k_1 R - k_3 L & -k_1 I & k_2 & k_4 & -k_3 I \\ -k_1 R & -k_1 I & 0 & 0 & 0 \\ 2k_1 R & 2k_1 I & -k_2 & 0 & 0 \\ 2k_3 L & 0 & 0 & -k_4 & 2k_3 I \\ -k_3 L & 0 & 0 & 0 & -k_3 I \end{bmatrix}$$

Para poder comprender la base de la matriz Jacobiana, se tiene:

$$J_{0,base} = < \left\{ \begin{bmatrix} -1 & -1 & 1 & 1 & 0 \\ -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & 2 & -1 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 0 & -1 & 2 \\ -1 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix} \right\} >$$

Cuya base obtenida es :

$$J_0^{base} = < \left\{ \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & -0.5 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & -0.5 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & -0.5 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -0.5 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \right\} >$$

Lo que se obtine que dim $(\text{Im}(J_0^{base})) = 4$  y que dim $(\text{Ker}f(J_0^{base})) = 1$ , lo que genera que las filas sean linealmente independiente.

#### 4.1.7 Linealización del modelo con siete variables

Considerando lo anterior se debe encontrar el f(v):

$$f\begin{pmatrix} I\\ R\\ V\\ N\\ L\\ M\\ P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1IR + k_2V - k_3IL + k_4N \\ -k_1RI \\ 2k_1RI - k_2V \\ 2k_5PM - k_4N + 2k_3IL \\ -k_3IL \\ -k_5MP \\ -k_5MP \end{pmatrix}$$

Lo que deja que la matriz Jacobiana quede como:

$$\frac{du}{dt} = J_0 \cdot u = \begin{bmatrix} -k_1 R - k_3 L & -k_1 I & k_2 & k_4 & -k_3 I & 0 & 0 \\ -k_1 R & -k_1 I & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2k_1 R & 2k_1 I & -k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2k_3 L & 0 & 0 & -k_4 & 2k_3 I & 2k_5 M & 2k_5 P \\ -k_3 L & 0 & 0 & 0 & -k_3 I & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_5 M & -k_5 P \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_5 M & -k_5 P \end{bmatrix}$$

Para poder encontrar la base y identificar si las filas son linealmente independietes o linealmente dependientes:

$$J_{0,base} = < \left\{ \begin{bmatrix} -1 & -1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & 2 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 0 & -1 & 2 & 2 & 2 \\ -1 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & -1 \end{bmatrix} \right\} >$$

Lo que se obtine que dim $(Im(J_{0,base})) = 4$  y que dim $(Kerf(J_{0,base})) = 1$ , lo que genera que las filas sean linealmente independiente.

#### 4.1.8 Análisis de la estabilidad

También se utilizara conceptos de autovalores propios para predecir la estabilidad de sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, es por ello que se debe considerar [3], lo ideal es que en las soluciones predominen las condiciones de autovalores complejos (negativos), es decir que las soluciones se tenga como lo siguiente Nodo impropio estable, Nodo estable o punto espiral y Punto espiral estable.

| Eigenvalores $\lambda_1$ , $\lambda_2$ para un | Tipos de puntos críticos del   |
|--|--------------------------------|
| sistema linealizado                            | sistema casi lineal            |
| $\lambda_1 < \lambda_2 < 0$                    | Nodo impropio estable          |
| $\lambda_1 = \lambda_2 < 0$                    | Nodo estable o punto espiral   |
| $\lambda_1 < 0 < \lambda_2$                    | Punto silla inestable          |
| $\lambda_1 = \lambda_2 > 0$                    | Nodo inestable o punto espiral |
| $\lambda_1 > \lambda_2 > 0$                    | Nodo impropio inestable        |
| $\lambda_1, \lambda_2 = a \pm bi \ (a < 0)$    | Punto espiral estable          |
| $\lambda_1, \lambda_2 = a \pm bi \ (a > 0)$    | Punto espiral inestable        |
| $\lambda_1, \lambda_2 = \pm bi$                | Centro o punto espiral, esta-  |
|  | ble o inestable                |

Tabla 5: Clasificación de puntos críticos en un sistema casi lineal [3].

Para el cálculo de cada uno de los autovalores es necesario utilizar software Maxima, cuya caractística principal es un sistema de álgebra computacional, siendo capaz de la manipulación de expresiones simbólicas y numéricas, que incluyen diferenciación, integración, series de Taylor, transformadas de Laplace, ecuaciones diferenciales ordinarias, sistemas de ecuaciones lineales, polinomios, conjuntos, listas, vectores, matrices y tensores.

#### Análisis de estabilidad para Polinomio grado 3

Considerando que la matriz Jacobiana del modelo de tres variables, se puedo encontrar el polinomio característico:

$$P(\lambda) = k_1 k_2 (R - I)\lambda - (k_1 (R + I) + k_2)\lambda^2 - \lambda^3.$$

Los valores propios del polinomio característico son las siguientes:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2},$$
  
$$\lambda_3 = 0.$$

La solución preodominante en  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  en la parte  $\mathbb{R}$  se caracteriza por ser negativa lo que provoca que los valores propios sean negativos y  $Re(\lambda) < 0$  (el punto fijo es estable si para
todos los valores propios  $Re(\lambda) < 0$ , dando estabilidad al sistema

$$k_1(R+I) + k_2 \ge 0$$

siempre es válido por  $k_1,k_2>0$  y  $R,I\geq 0$ o sea

$$R+I \ge \frac{-k_1}{k_2}.$$

# Análisis de estabilidad para Polinomio grado 5

El polinomio característico de grado cinco queda:

$$P(\lambda) = a\lambda + b\lambda^2 + c\lambda^3 + d\lambda^4 - \lambda^5.$$

Debido que el polimonio es demasiado extenso se debe acortar a lo siguiente:

1. 
$$a = k_1 k_2 k_3 k_4 (IR + IL - I^2).$$
  
2.  $b = -k_1 k_3 k_4 (IR + IL - I^2) + k_1 k_2 k_3 (IR - IL - I^2) + k_2 k_4 (k_1 R + k_3 L - k_3 I - k_1 I).$   
3.  $c = -k_1 k_3 (IR - IL - I^2) - k_1 k_4 (R + I) + k_1 k_2 (R - I) + k_3 k_4 (L - I) - k_2 k_3 (L + I) - k_2 k_4$   
4.  $d = -k_1 (R + I) - k_3 (L + I) - k_4 - k_2.$ 

Debido a que el polinomio tiene una gran extensión es dificil encontrar los valores propios, es por ello que se realizara un estudio, donde se encontraran algunos casos:

Caso 1: Asumiendo que  $k_1 = 0$ , el cambio en la matriz Jacobiana es :

$$\frac{du}{dt} = J_0 u = \begin{bmatrix} -k_3 L & 0 & k_2 & k_4 & -k_3 I \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -k_2 & 0 & 0 \\ 2k_3 L & 0 & 0 & -k_4 & 2k_3 I \\ -k_3 L & 0 & 0 & 0 & -k_3 I \end{bmatrix}$$

Cuyo polinomio característico queda como:

$$P(\lambda) = k_2 k_3 k_4 (L-I) \lambda^2 + (k_3 k_4 (L-I) + k_2 k_3 (-L-I) - k_2 k_4) \lambda^3 + (-k_3 L - k_3 I - k_4 - k_2) \lambda^4 - \lambda^5.$$

Donde los valores propios son los siguientes:

$$\begin{split} \lambda_{1,2} &= \frac{-k_3(L+I) - k_4 \pm \sqrt{k_3^2(L+I)^2 + 2k_3k_4(3L-I) + k_4^2}}{2}, \\ \lambda_3 &= -k_2, \\ \lambda_4 &= \lambda_5 = 0. \end{split}$$

La solución predominante en  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$  en la parte  $\mathbb{R}$  se caracteriza por ser negativa lo que provoca que los valores propios sean negativos y  $Re(\lambda) < 0$ , dando estabilidad al sistema. Dando estabilidad al sistema

$$k_3(L+I) + k_4 \ge 0$$

Siempre es válido por  $k_3,k_4>0,\,k2\geq 0$  y  $L,I\geq 0$ o sea

$$L+I \ge \frac{-k_4}{k_3}.$$

Caso 2: Asumiendo que  $k_2 = 0$  Cuya matriz Jacobiana es:

$$\frac{du}{dt} = J_0 \cdot u = \begin{bmatrix} -k_1 R - k_3 L & -k_1 I & 0 & k_4 & -k_3 I \\ -k_1 R & -k_1 I & 0 & 0 & 0 \\ 2k_1 R & 2k_1 I & 0 & 0 & 0 \\ 2k_3 L & 0 & 0 & -k_4 & 2k_3 I \\ -k_3 L & 0 & 0 & 0 & -k_3 I \end{bmatrix}$$

Obteniendo el siguiente polinomio característico:

.

$$P(\lambda) = a\lambda + b\lambda^2 + c\lambda^3 + d\lambda^4 - \lambda^5.$$

1. 
$$a = -2k_1^2k_3k_4I^2R$$
.  
2.  $b = k_1I(-2k_1R(k_3I + k_4) + k_3k_4(-R + L - I))$ .  
3.  $c = k_1k_3(-IR - IL - I^2) + k_1k_4(-R - I) - 2k_1^2IR + k_3k_4(L - I)$ .  
4.  $d = k_1(-I - R) - k_3(L - I) - k_4$ .

Debido a la gran expansión del polinomio no es posible encontrar una solución. Caso 3: asumiendo que  $k_3 = 0$ , el cambio en la matriz Jacobiana es:

$$\frac{du}{dt} = J_0 \cdot u = \begin{bmatrix} -k_1 R & -k_1 I & k_2 & k_4 & 0\\ -k_1 R & -k_1 I & 0 & 0 & 0\\ 2k_1 R & 2k_1 I & -k_2 & 0 & 0\\ 0 & 0 & 0 & -k_4 & 0\\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Obteniendo el siguiente polinomio característico:

$$P(\lambda) = k_1 k_2 k_4 (R-I)\lambda^2 + (-k_1 k_4 (R+I) + k_1 k_2 (R-I) - k_2 k_4)\lambda^3 + (-k_1 (R-I) - k_4 - k_2)\lambda^4 - \lambda^5.$$

Las soluciones del polonomio característico son:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2},$$
  
$$\lambda_3 = -k_4,$$
  
$$\lambda_4 = \lambda_5 = 0.$$

. La solución predominante en  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$  en la parte  $\mathbb{R}$  se caracteriza por ser negativa lo que provoca que los valores propios sean negativos y  $Re(\lambda) < 0$ , dando estabilidad al sistema.

dando estabilidad al sistema

$$k_1(R+I) + k_2 \ge 0$$

siempre es válido por  $k_1,k_2>0$  ,  $k_4\geq 0$  y  $R,I\geq 0$ o sea

$$R+I \ge \frac{-k_1}{k_2}.$$

Caso 4: Asumiendo que  $k_4 = 0$ , la matriz Jacobiana queda:

$$\frac{du}{dt} = J_0 \cdot u = \begin{bmatrix} -k_1 R - k_3 L & -k_1 I & k_2 & 0 & -k_3 I \\ -k_1 R & -k_1 I & 0 & 0 & 0 \\ 2k_1 R & 2k_1 I & -k_2 & 0 & 0 \\ 2k_3 L & 0 & 0 & 0 & 2k_3 I \\ -k_3 L & 0 & 0 & 0 & -k_3 I \end{bmatrix}$$

Dejando el polinomio característico:

$$P(\lambda) = a\lambda^2 + b\lambda^3 + c\lambda^4 - \lambda^5.$$
1.  $a = k_1k_2k_3(IR - IL - I^2).$ 
2.  $b = -k_1k_3(IR + IL + I^2) + k_1k_2(R - I) - k_2k_3(L + I).$ 
3.  $c = -k_1(R + I) - k_3(L + I) - k_2.$ 

Debido a la gran expansión del polinomio no es posible encontrar una solución.

# Análisis de estabilidad para Polinomio grado 7

Polinimio característico queda como:

$$P(\lambda) = a\lambda^2 + b\lambda^3 + c\lambda^4 + d\lambda^5 + e\lambda^6 - \lambda^7.$$

$$\begin{array}{l} 1. \ a = k_1 k_2 k_3 k_4 k_5 I(P+M)(R+L-I). \\ 2. \ b = k_1 k_3 k_5 I(P+M) \left[ k_4 (L-I-R) + k_2 (R-L+I) + k_2 k_4 (R-I) + k_2 k_4 (R+L-I) + k_2 k_4 (L-I) \right]. \\ 3. \ c = (-R-L-I) k_1 k_3 I(k_5 (P-M) + k_4 + k_2) + (P+M) k_1 k_5 (-k_4 (R+I) + k_2 ((R-I) - k_3 (L+I) - k_4)) + k_1 k_2 k_4 (R-I) + (L-I) k_3 k_4 (k_5 (L+M+k_2)). \\ 4. \ d = k_5 (P+M) (-k_1 (R+I) - k_3 (L+I) - k_4 - k_2) - k_1 k_3 I(R+L+I) - (R+I) + k_1 k_2 (R-I) + k_3 k_4 (L-I) - k_2 k_3 (L+I) - k_2 k_4. \end{array}$$

5. 
$$e = k_1(-R-I) + k_5(-P-M) + k_3(-L-I) - k_4 - k_2.$$

Dado que el polinomio es demasiado extenso se debe estudiar casos:

Caso 1: Asumiendo que  $k_1=0,$  entonces la matriz Jacobiana queda:

Obteniendo el siguiente polinomio:

$$P(\lambda) = a\lambda^3 + b\lambda^4 + c\lambda^5 + d\lambda^6 - \lambda^7.$$
1.  $a = k_2k_3k_4k_5(LP - IP + LM - IM).$ 
2.  $b = k_5(P + M)\left[(L - I)k_3(k_4 - k_2) - k_2k_4\right] + k_2k_3k_4(L - I).$ 
3.  $c = -k_3k_5(P - M)(L + I) + (P + M)(-k_4k_5 - k_2k_5) + k_3k_4(L - I) - k_2k_3(L + I) - k_2k_4.$ 
4.  $d = -k_5(M + P) - k_3L - k_4 - k_2 - k_3I.$ 

Cuya soluciones son:

$$\begin{split} \lambda_1 &= -k_5(P+M),\\ \lambda_{2,3} &= \frac{-k_3(L+I) - k_4 \pm \sqrt{k_3^2(L+I)^2 + 2k_3k_4(3L-I) + k_4^2}}{2},\\ \lambda_4 &= -k_2,\\ \lambda_5 &= \lambda_6 = \lambda_7 = 0. \end{split}$$

dando estabilidad al sistema

$$k_3(L+I) + k_4 \ge 0$$

siempre es válido por  $k_3,k_4>0$  ,  $k_2\geq 0$  ,  $(P+M)>0 \mathrm{y}\ L,I\geq 0$ o sea

$$L+I \ge \frac{-k_4}{k_3}.$$

Caso 2: Asumiendo que  $k_2 = 0$  la matriz Jacobiana resultante es:

$$\frac{du}{dt} = J_0 \cdot u = \begin{bmatrix} -k_1 R - k_3 L & -k_1 I & 0 & k_4 & -k_3 I & 0 & 0 \\ -k_1 R & -k_1 I & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2k_1 R & 2k_1 I & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2k_3 L & 0 & 0 & -k_4 & 2k_3 I & 2k_5 M & 2k_5 P \\ -k_3 L & 0 & 0 & 0 & -k_3 I & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_5 M & -k_5 P \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_5 M & -k_5 P \end{bmatrix}$$

Obteniendo el siguiente polinomio característico:

$$P(\lambda) = a\lambda^3 + b\lambda^4 + c\lambda^5 + d\lambda^6 - \lambda^7.$$

- 1.  $a = k_1 k_3 k_4 k_5 I(P(-R+L-I) + M(L-I-M)).$
- 2.  $b = k_1 k_3 k_5 I(P+M)(-R-L-I) k_1 k_4 k_5 (R+I)(P+M) k_1 k_3 k_4 I(-R-L-I) + k_3 k_4 k_5 (P+M)(L-I).$
- 3.  $c = -k_1k_5(R+I)(P+M) k_1k_3I(R+L+I) k_1k_4(R+I) k_3k_5(P+M)(IL) k_4k_5(P+M) + k_3k_4(L+I).$

4. 
$$d = -k_1(R+I) - k_5(P+M) - k_3(L+I) - k_4.$$

Debido a lo extenso del polinomio no es posible encontrar las soluciones.

Caso 3: Asumiendo que  $k_3 = 0$ , la matriz Jacobiana queda:

Cuyo polinomio característico es:

$$P(\lambda) = a\lambda^3 + b\lambda^4 + c\lambda^5 - \lambda^7.$$

1. 
$$a = k_1 k_2 k_4 k_5 (R - I)(P + M).$$
  
2.  $b = (R + I)(P + M)(-k_1 k_4 k_5 + k_1 k_2 k_5) + k_1 k_2 k_4 (R - I) - k_2 k_4 k_5 (P + M).$   
3.  $c = -k_1 k_5 (P + M)(R + I) - k_1 k_4 (R + I) + k_1 k_2 (R - I) + (P + M)(-k_4 k_5 - k_2 k_5) - k_2 k_4.$   
4.  $d = -k_5 (P + M) - k_1 (R + I) - k_4 - k_2.$ 

Los valores propios obtenidos del polinomio característico son:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2},$$
  

$$\lambda_3 = -k_5(P+M),$$
  

$$\lambda_4 = -k_4,$$
  

$$\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0.$$

dando estabilidad al sistema

$$k_1(R+I) + k_2 \ge 0$$

siempre es válido por  $k_1,k_2>0$  ,  $k_4\geq 0$  ,  $(P+M)>0 {\rm y}\ R,I\geq 0$ o sea

$$R+I \ge \frac{-k_2}{k_1}.$$

Caso 4: asumiendo que  $k_4=0$ 

$$\frac{du}{dt} = J_0 \cdot u = \begin{bmatrix} -k_1 R - k_3 L & -k_1 I & k_2 & 0 & -k_3 I & 0 & 0 \\ -k_1 R & -k_1 I & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2k_1 R & 2k_1 I & -k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2k_3 L & 0 & 0 & 0 & 2k_3 I & 2k_5 M & 2k_5 P \\ -k_3 L & 0 & 0 & 0 & -k_3 I & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_5 M & -k_5 P \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -k_5 M & -k_5 P \end{bmatrix}$$

El polinomio característico queda:

$$P(\lambda) = a\lambda^3 + b\lambda^4 + c\lambda^5 + d\lambda^6 - \lambda^7.$$

- 1.  $a = k_1 k_2 k_3 k_5 I(P+M)(R-L-I).$
- 2.  $b = (P + M) [-k_1 k_3 k_5 I((R + L) + P(L + I)) + k_1 k_2 k_5 (R + I) k_2 k_3 k_5 (L + I)] + k_1 k_2 k_3 I(R L I).$
- 3.  $c = -k_1k_5(R+I)(P+M) k_1k_3I(R+L+I) + k_1k_2(R+I) k_3k_5(L+I)(P+M) k_2k_5(P+M) k_2k_3(L+I).$

4. 
$$d = -k_1(R+I) - k_5(P+M) - k_3(L+I) - k_2$$
.

Debido a que el polinomio es muy extenso la solución no se encuentra.

Caso 5: Asumeindo que  $k_5 = 0$ , la matriz Jacobiana queda:

$$\frac{du}{dt} = J_0 \cdot u = \begin{bmatrix} -k_1 R - k_3 L & -k_1 I & k_2 & k_4 & -k_3 I & 0 & 0 \\ -k_1 R & -k_1 I & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2k_1 R & 2k_1 I & -k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2k_3 L & 0 & 0 & -k_4 & 2k_3 I & 0 & 0 \\ -k_3 L & 0 & 0 & 0 & -k_3 I & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Entonces el polinomio queda:

$$P(\lambda) = -\lambda^{\prime} + d\lambda^{6} + c\lambda^{5} + b\lambda^{4} + a\lambda^{5}.$$
1.  $a = k_{1}k_{2}k_{3}k_{4}(IR + IL - I^{2}).$ 
2.  $b = -k_{1}k_{3}k_{4}(IR - IL + I^{2}) + k_{1}k_{2}k_{3}(IR - IL - I^{2}) + k_{1}k_{2}k_{4}(R - I) + k_{2}k_{3}k_{4}(L - I).$ 
3.  $c = k_{1}k_{3}(IR - IL - I^{2}) + (R - I)(-k_{1}k_{4} + k_{1}k_{2}) + (L - I)(k_{3}k_{4} - k_{2}k_{3}) - k_{2}k_{4}.$ 
4.  $d = -k_{1}(R + I) - k_{3}(L + I) - k_{4} - k_{2}.$ 

-- 6 - 5 - - 1

. 9

Solución excesivamente larga.

### 4.2 Discusión & interpretación de estabilidad

\_ /. \

-

Segun el Modelo de siete variables en el caso 3 (del mismo modo como el caso 1) es un modelo prototípo, con una interpretación clara de la estabilidad, debido a los resultados de los autovalores negativos o a sus respectivas condiciones.

Los autovalores  $\lambda_1, \lambda_2$  son tipicamente complejos (si el valor bajo de la raíz es negativo) con parte real negativa si

$$k_1(R+I) + k_2 > 0,$$

entonces correspondientes a un punto espiral estable, lo que es esperable porque  $k_1, k_2 > 0$  y R, I > 0. Los autovalores  $\lambda_3, \lambda_4$  corresponden a nodos estables si

$$k_5(P+M) > 0$$

lo que es esperable porque  $k_5 > 0$  y P, M > 0. Además contamos con un triple autovalor  $\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0$ .

# 4.3 Simulación de Parámetros

Las soluciones entregadas por el Sofware Maxima se debe analizar según el modelo de más generalizado, es decir el modelo de siete variables.

### 4.3.1 Caso 1

Se tiene la siguiente solución con sus respectivos parámetros  $k_3$  y  $k_4$  del respectivo  $\lambda_{2,3}$ 

$$\lambda_{1} = -k_{5}(P + M)$$

$$\lambda_{2,3} = \frac{-k_{3}(L + I) - k_{4} \pm \sqrt{k_{3}^{2}(L + I)^{2} + 2k_{3}k_{4}(3L - I) + k_{4}^{2}}}{2}$$

$$\lambda_{4} = -k_{2}$$

$$\lambda_{5} = \lambda_{6} = \lambda_{7} = 0$$

Tenemos la forma

$$\lambda_{2,3} = \frac{C(L,I) \pm \sqrt{D(L,I)}}{2}$$

con discriminante  $\sqrt{D(L,I)}$ .

Tenemos que  $\operatorname{Re}(\lambda_{2,3}) < 0$  para cualquier  $k_3, k_4, L, I > 0$ . Considerando el discriminante se tiene de las soluciones  $\lambda_{1,2}$ :

$$D(L,I) = k_3^2 (L+I)^2 + 2k_3 k_4 (3L-I) + k_4^2.$$

Cambio de variable I = cR

$$D(L) = k_3^2 (L + cL)^2 + 2k_3 k_4 (3L - cL) + k_4^2$$
  
=  $k_3^2 L^2 (1 + c)^2 + 2k_3 k_4 L (3 - c) + k_4^2$ 

Distinguimos los casos

$$D(L) \begin{cases} > 0 & \text{intervalo con } \operatorname{Im}(\lambda_{23}) \neq 0, \\ = 0 & \lambda_2 = \lambda_3 \in \mathbf{R}, \\ < 0 & \operatorname{Im}(\lambda_{23}) \equiv 0. \end{cases}$$

Se puede observar que tiene características de una función cuadratica y para encontrar sus soluciones se pude realizar: (calculamos los ceros de D(L))

$$L = \frac{-2k_3k_4(3-c) \pm \sqrt{(2k_3k_4(3-c))^2 - 4k_3^2k_4^2(1+c)^2}}{2k_3^2(1+c)^2}$$
$$= \frac{-k_4(3-c) \pm k_4\sqrt{8(1-c)}}{k_3(1+c)^2}$$

Considerando lo anterior se tiene

$$D(L) \begin{cases} > 0 & \text{si } c < 1 \\ = 0 & \text{si } c = 1 \\ < 0 & \text{si } c > 1. \end{cases}$$

En el caso c < 1 tenemos un intervalo donde  $\text{Im}(\lambda_{12}) \neq 0$  especificado por

$$L \in [L_0, L_1] = \Big[\frac{-k_4(3-c) - k_4\sqrt{8(1-c)}}{k_3(1+c)^2}, \frac{-k_4(3-c) + k_4\sqrt{8(1-c)}}{k_3(1+c)^2}\Big].$$

En los casos  $c \ge 1$  tenemos siempre  $\text{Im}(\lambda_{23}) = 0$ . Para representar la condición cuando c < 1



Figura 6: condición c < 1

En la Figura 6 se puede observar que las soluciones entregadas por la condición c < 1 se cumplen debido a que existen dos puntos en la que solución sea igual a cero, para realizar la simulación de debe considerar que las condiciones de los parametros  $k_3 = k_4 = 1$  y que la variable L inicie de un valor -3 hasta 1, mientras que I esta en función de la variable L, es decir I = 0.5L.

#### 4.3.2 Caso 2

Las soluciones presentes en el caso 2 son:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_5(P+M)$$
$$\lambda_4 = -k_4$$
$$\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0$$

Se tiene la siguiente solución con sus respectivos parametros  $k_1$  y  $k_2$ 

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2},$$
  
$$\lambda_3 = 0.$$

Tenemos la forma

$$\lambda_{1,2} = \frac{C(R,I) \pm \sqrt{D(R,I)}}{2}$$

con discriminante  $\sqrt{D(R,I)}$ .

Tenemos que  $\text{Re}(\lambda_{1,2}) < 0$  para cualquier  $k_1, k_2, R, I > 0$ . Considerando el discriminante se tiene de las soluciones  $\lambda_{1,2}$ :

$$D(R,I) = k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2.$$

Cambio de variable I = cR

$$D(R) = k_1^2 (R + cR)^2 + 2k_1 k_2 (3R - cR) + k_2^2$$
  
=  $k_1^2 R^2 (1 + c)^2 + 2k_1 k_2 R (3 - c) + k_2^2$ 

Distinguimos los casos

$$D(R) \begin{cases} > 0 & \text{intervalo con } \operatorname{Im}(\lambda_{12}) \neq 0, \\ = 0 & \lambda_1 = \lambda_2 \in \mathbf{R}, \\ < 0 & \operatorname{Im}(\lambda_{12}) \equiv 0. \end{cases}$$

Se puede observar que tiene características de una función cuadratica y para encontrar sus soluciones se pude realizar: (calculamos los ceros de D(R))

$$R = \frac{-2k_1k_2(3-c) \pm \sqrt{(2k_1k_2(3-c))^2 - 4k_1^2k_2^2(1+c)^2}}{2k_1^2(1+c)^2}$$
$$= \frac{-k_2(3-c) \pm k_2\sqrt{8(1-c)}}{k_1(1+c)^2}$$

Considerando lo anterior se tiene

$$D(R) \begin{cases} > 0 & \text{si } c < 1 \\ = 0 & \text{si } c = 1 \\ < 0 & \text{si } c > 1. \end{cases}$$

En el caso c < 1 tenemos un intervalo donde  $\text{Im}(\lambda_{12}) \neq 0$  especificado por

$$R \in [R_0, R_1] = \Big[\frac{-k_2(3-c) - k_2\sqrt{8(1-c)}}{k_1(1+c)^2}, \frac{-k_2(3-c) + k_2\sqrt{8(1-c)}}{k_1(1+c)^2}\Big].$$

En los casos  $c \ge 1$  tenemos siempre  $\operatorname{Im}(\lambda_{12}) = 0$ .



Figura 7: condición c < 1

En la Figura 7 tiene como fin representar la condición cuando c < 1 y demostrar que existen dos puntos en que el intervalo se hace cero.

# 4.4 Simulación numérica y computacional

Las simulaciones se realizaron en el entorno del software matemático MATLAB, el cual desarrolla un lenguaje de programación propio, que describe el proceso de biológico Angiogénesis. Cosiderando que los modelos desarrollados son tres, el tres, cinco y siete variables. Cada uno de ellos serán simulados mediante la utilización del entorno ode23, que contempla la utilización del métodos de Runge-Kutta, cuyo método es caracterizado por ser iterativos, explícitos e implícitos, de resolución numérica de ecuaciones diferenciales, consiste en ir aproximando la solución de la ecuación. Cada modelo será simulado y se identificaran condiciones iniciales para cada problema, para luego tener una versión grafica de cada simulación.

# 4.5 Simulación del modelo de tres variables

La simulación del modelo de tres variables involucra a las insulina, receptores de insulina y la señalización de los factores pro-angiogénicos, es decir puede ser el factor de crecimiento endotenial y sintesís de óoxido nítrico, cabe señalar que el modelo de tres variables omite algunos de los procesos que ocurren de forma intermedia y solo entrega un modelo que explica de forma mas simple la angiogénesis. A continuación la Tabla 6 que muestra las simulaciones realizadas en el modelo con tres variables, como se puede observar la cantidad de simulaciones realizadas con el modelo es de cuatro. Para el calculo de los valores propios se consideraron las condiciones iniciales y los valores de los parámetros, donde dichos datos entregaron una solución.

| Simulación | Variables | Parámetros | Valores propios                          |
|------------|-----------|------------|--|
| 1          | I(0) = 0  | $k_1 = 10$ | $\lambda_1 = \frac{-11 - \sqrt{161}}{2}$ |
|            | R(0) = 1  | $k_2 = 3$  | $\lambda_2 = \frac{-11 + \sqrt{161}}{2}$ |
|            | A(0) = 1  |            | $\lambda_3 = 0$                          |
| 2          | I(0) = 0  | $k_1 = -1$ | $\lambda_1 = \frac{-2 - i\sqrt{8}}{2}$   |
|            | R(0) = 1  | $k_2 = 3$  | $\lambda_2 = \frac{-2 + i\sqrt{8}}{2}$   |
|            | A(0) = 1  |            | $\lambda_3 = 0$                          |
| 3          | I(0) = 1  | $k_1 = 4$  | $\lambda_1 = \frac{-15}{2}$              |
|            | R(0) = 1  | $k_2 = -1$ | $\lambda_2 = \frac{-1}{2}$               |
|            | A(0) = 1  |            | $\lambda_3 = 0$                          |
| 4          | I(0) = 1  | $k_1 = 4$  | $\lambda_1 = -6$                         |
| ÷          | R(0) = 1  | $k_2 = -4$ | $\lambda_2 = -2$                         |
|            | A(0) = 1  |            | $\lambda_3 = 0$                          |

Tabla 6: Resumen de Resultados.

# Simulación 1: Modelo de tres Variables

Para dar inicio al estudio analítico de esta investigación se considera el modelo de tres variables, en donde para realizar la simulación se ha considerado un tiempo t = 6 con las condiciones iniciales tanto para variables y parámetros que se pueden observar en la Tabla 7,

cada condición es positiva, lo que se esperaria que la solución entregada fuera positiva.

| Variable          | $I(x_0)$ | $R(x_0)$ | $A(x_0)$ | $k_1$ | $k_2$ |
|-------------------|----------|----------|----------|-------|-------|
| Condición inicial | 0        | 1        | 1        | 10    | 1     |

Tabla 7: Condiciones iniciales.

Como se puede observar en la Figura 8 la simulación llevada a cabo fue considerando un tiempo igual a 6 en donde las variables de receptores de insulina y señalización tienden a un equilibrio igual a cero, pero la insulina tiende a crecer a medida que pasa el tiempo.



Figura 8: Simulación del modelo con tres variables con t = 6

Considerando las condiciones iniciales (Tabla 7) es posible determinar las soluciones de los valores propios para  $\lambda_{1,2}$ :

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_{1,2} = \frac{-11 \pm \sqrt{161}}{2}.$$

Se puede observar que las soluciones entregadas en la primera solución (considerando condiciones iniciales de Tabla 7), tiene una solución de  $\lambda_3 = 0$  y las soluciones entregadas por  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  la parte real de la solución es negativa, lo que generando estabilidad en la solución.

#### Simulación 2: Modelo de tres Variables

Para identificar las convergencia entre las variables se simula de nuevo con un cambio en las condiciones iniciales del sistema reflejada en la Tabla 8, pero principalmente se realizan cambios a los parámetros del problema es decir a  $k_1 = -1$  y  $k_2 = 3$ . los cuales son mostrados en la siguiente tabla:

En la Figura 9, se puede observar la simulación realizada a las variables de insulina, receptores de insulina y a la señalización, considerando un tiempo igual a 15, estas variables tienden a

| Variable          | $I(x_0)$ | $R(x_0)$ | $A(x_0)$ | $k_1$ | $k_2$ |
|-------------------|----------|----------|----------|-------|-------|
| Condición inicial | 0        | 1        | 1        | -1    | 3     |

Tabla 8: Condiciones iniciales.

un equilibrio, pero la insulina y la señalización tienden a un equilibrio igual a cero, mientras que los receptores de insulina tienden a un equilibrio igual a dos. Por otro lado la Figura 9 presenta oscilaciones dando estabilidad sistema al sistema de tres variables.



Figura 9: Simulación del modelo con tres variables con t = 15.

Para identificar la convergencia y estabilidad entre las variables del sistema, cada variable será representada con otra, es decir la insulina v/s receptores, insulina v/s señalización y receptores de insulina v/s señalización.



Figura 10: Simulación del modelo con tres variables con t = 15.

En la figura 10 se puede observar que existe un nodo estable o convergente, es decir todas las trayectorias se aproximan al punto crítico, el cual es cero, es decir se encuentra frente a una estabilidad del sistema.

Para ver la interacción de las variables es mejor graficar de forma 3D, cuya representación se encuentra en la Figura 11



Figura 11: Simulación del modelo con tres variables con t = 15.

Se debe considerar que las Figuras 10 , 9 y 11, fueron consideradas mediantes las mismas condiciones iniciales.

Considerando las condiciones iniciales de Tabla 8 es posible determinar las soluciones de los valores propios para  $\lambda_{1,2}$ :

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_{1,2} = \frac{-2 \pm i\sqrt{8}}{2}.$$

Las condiciones iniciales de la Tabla 8 se utilizaron para determinar los valores propios, considerando que  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  tiene una parte real negativa y una parte imaginaria, se debe considerar que la solución entregada en esta simulación es un punto espiral estable.

#### Simulación 3: Modelo de tres Variables

La Tabla 9 muesta las condiciones iniciales con las cuales se realizo la simulación 3 y se puede observar que se considera un tiempo igual a 5.

Variable
$$I(x_0)$$
 $R(x_0)$  $A(x_0)$  $k_1$  $k_2$ Condición inicial1104-1

Tabla 9: Condiciones iniciales.

Como se puede ver en la Figura 12 existe un cambio con respecto a las variables que tienden al equilibrio igual a cero, es decir ahora las variables que siguen esas condicione son la insulina y la señalización.



Figura 12: Simulación del modelo con tres variables con t = 5.

Considerando las condiciones iniciales de Tabla 9 es posible determinar las soluciones de los valores propios para  $\lambda_{1,2}$ :

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_{1,2} = \frac{-8 \pm 7}{2}.$$

Se puede observar que las soluciones de los valores propios entregadas por las condiciones iniciales de la simulación (Tabla 9), donde  $\lambda_1$  tienen una parte real negativa y una parte imaginaria (punto espiral estable), mientras que  $\lambda_2$  tienen una parte real negativa pero una raíz positiva, siendo ambas soluciones negativas.

### Simulación 4: Modelo de tres Variables

Para realizar la última simulación del modelo de tres variables se consideran las condiciones iniciales de la Tabla 10, con un tiempo igual a 4, se tiene la siguiente:

| Variable          | $I(x_0)$ | $R(x_0)$ | $A(x_0)$ | $k_1$ | $k_2$ |
|-------------------|----------|----------|----------|-------|-------|
| Condición inicial | 1        | 1        | 0        | 4     | -4    |

Tabla 10: Condiciones iniciales.



Figura 13: Simulación del modelo con tres variables con t = 4.

La Figura 13 muestra mayor cantidad de oscilaciones que las Figura 12, debido a que existe un cambio en el parámetro  $k_2$ , es decir disminuyo su valor en esta simualción.

Para representar mejor la interacción entre las variables se procede a representar cada una de ellas en la Figura 14.



Figura 14: Simulación del modelo con tres variables con t = 4.

El nodo estable en la Figura 14 muestra que las variables con estas condiciones inciales tienen a un equilibrio igual a cero.

Considerando las condiciones iniciales de Tabla 10 es posible determinar las soluciones de los valores propios para  $\lambda_{1,2}$ :

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_{1,2} = -4 \pm 2.$$

Como se puede observar las soluciones entregadas por las condiciones inciales (Tabla 10) para  $\lambda_{1,2}$  son solucines negativas.

# 4.6 Simulación con cinco Variables

La simualción con cinco variables involucra a la insulina, receptores de insulina, L-arginina, el factor de crecimiento endotenial y la síntesis de óxido nítrico, del proceso de angiogénesis. Cada simulación realizada para el modelo de cinco variables se puede observar en las tablas resumen Tabla 11 y Tabla 12.

| Simulación | Variables | Parámetro    | Valores propios                        |
|------------|-----------|--------------|--|
|            | I(0) = 0  | $k_1 = 1$    | $\lambda_1 = \frac{-1 - i\sqrt{7}}{2}$ |
|            | R(0) = 2  | $k_2 = 1$    | $\lambda_1 = \frac{-1+i\sqrt{7}}{2}$   |
| 1          | V(0) = 1  | $k_3 = -1$   | $\lambda_3 = -1$                       |
|            | N(0) = 0  | $k_4 = 2$    | $\lambda_4 = \lambda_5 = 0$            |
|            | L(0) = 1  |              |  |
|            | I(0) = 0  | $k_1 = 1$    | $\lambda_1 = \frac{-1 - i\sqrt{7}}{2}$ |
|            | R(0) = 1  | $k_2 = 1$    | $\lambda_1 = \frac{-1-i\sqrt{7}}{2}$   |
| 2          | V(0) = 1  | $k_{3} = -1$ | $\lambda_3 = -1$                       |
|            | N(0) = 0  | $k_4 = 2$    | $\lambda_4 = \lambda_5 = 0$            |
|            | L(0) = 1  |              |  |
|            | I(0) = 0  | $k_1 = 1$    | $\lambda_1 = -6$                       |
|            | R(0) = 2  | $k_2 = -1$   | $\lambda_2 = -1$                       |
| 3          | V(0) = 1  | $k_{3} = 1$  | $\lambda_3 = -1$                       |
|            | N(0) = 0  | $k_4 = 6$    | $\lambda_4 = \lambda_5 = 0$            |
|            | L(0) = 1  |              |  |
|            | I(0) = 0  | $k_1 = 3$    | $\lambda_1 = \frac{-7 - \sqrt{97}}{2}$ |
|            | R(0) = 2  | $k_2 = 1$    | $\lambda_2 = \frac{-7 + \sqrt{97}}{2}$ |
| 4          | V(0) = 1  | $k_{3} = 4$  | $\lambda_3 = -4$                       |
|            | N(0) = 0  | $k_4 = 3$    | $\lambda_4 = \lambda_5 = 0$            |
|            | L(0) = 1  |              |  |
|            | I(0) = 0  | $k_1 = 1$    | $\lambda_1 = \frac{-i\sqrt{24}}{2}$    |
|            | R(0) = 2  | $k_2 = 1$    | $\lambda_2 = \frac{+i\sqrt{24}}{2}$    |
| 5          | V(0) = 1  | $k_{3} = -1$ | $\lambda_3 = \lambda_3$                |
|            | N(0) = 0  | $k_4 = 2$    | $\lambda_4 = \lambda_5 = 0$            |
|            | L(0) = 2  |              | -                                      |

Tabla 11: Caso 1: Resumen de Resultado

| Simulación | Variables | Parámetro   | Soluciones valores propios              |
|------------|-----------|-------------|---|
|            | I(0) = 0  | $k_1 = 1$   | $\lambda_1 = \frac{-3 - \sqrt{17}}{2}$  |
|            | R(0) = 2  | $k_2 = 1$   | $\lambda_2 = \frac{-3 + \sqrt{17}}{2}$  |
| 1          | V(0) = 1  | $k_3 = -1$  | $\lambda_3 = -2$                        |
|            | N(0) = 0  | $k_4 = 2$   | $\lambda_4 = \lambda_5 = 0$             |
|            | L(0) = 1  |             |   |
|            | I(0) = 0  | $k_1 = 1$   | $\lambda_1 = \frac{-2 - \sqrt{8}}{2}$   |
|            | R(0) = 1  | $k_2 = 1$   | $\lambda_2 = \frac{-2 \pm \sqrt{8}}{2}$ |
| 2          | V(0) = 1  | $k_3 = -1$  | $\lambda_3 = -2$                        |
|            | N(0) = 0  | $k_4 = 2$   | $\lambda_4 = \lambda_5 = 0$             |
|            | L(0) = 1  |             |   |
|            | I(0) = 0  | $k_{1} - 1$ | $\lambda_1 = -\frac{i\sqrt{7}}{2}$      |
|            | I(0) = 0  | $n_1 = 1$   | $\lambda_1 = \frac{2}{\sqrt{2}}$        |
| 3          | R(0) = 2  | $k_2 = -1$  | $\lambda_2 = \frac{i\sqrt{7}}{2}$       |
|            | V(0) = 1  | $k_{3} = 1$ | $\lambda_3 = -6$                        |
|            | N(0) = 0  | $k_4 = 6$   | $\lambda_4 = \lambda_5 = 0$             |
|            | L(0) = 1  |             |   |
|            | I(0) = 0  | $k_1 = 3$   | $\lambda_1 = \frac{-7 - \sqrt{72}}{2}$  |
|            | R(0) = 2  | $k_2 = 1$   | $\lambda_2 = \frac{-7 + \sqrt{72}}{2}$  |
| 4          | V(0) = 1  | $k_{3} = 4$ | $\lambda_3 = -3$                        |
|            | N(0) = 0  | $k_4 = 3$   | $\lambda_4 = \lambda_5 = 0$             |
|            | L(0) = 1  |             |   |
|            | I(0) = 0  | $k_1 = 1$   | $\lambda_1 = \frac{-3 - \sqrt{17}}{2}$  |
|            | R(0) = 2  | $k_2 = 1$   | $\lambda_2 = \frac{-3 + \sqrt{17}}{2}$  |
| 5          | V(0) = 1  | $k_3 = -1$  | $\lambda_3 = -2$                        |
|            | N(0) = 0  | $k_4 = 2$   | $\lambda_4 = \lambda_5 = 0$             |
|            | L(0) = 2  |             |   |

Tabla 12: Caso 2: Resumen de Resultado

### Simulación 1: Modelo de cinco Variables

Para llevar a cabo la primera simulación se considero un tiempo igual a 50 y las condiciones iniciales utilizadas estan presentes en la Tabla 13.

| Variable          | $I(x_0)$ | $R(x_0)$ | $v(x_0)$ | $N(x_0)$ | $L(x_0)$ | $k_1$ | $k_2$ | $k_3$ | $k_4$ |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|-------|-------|-------|
| Condición inicial | 0        | 2        | 1        | 0        | 1        | 1     | 1     | -1    | 2     |

| Tabla 10. Condiciones intenates | Tabla | 13: Co | ondicione | s inicia | les |
|---------------------------------|-------|--------|-----------|----------|-----|
|---------------------------------|-------|--------|-----------|----------|-----|

En la Figura 15 se puede observar que bajos las condiciones iniciales todas las variables pueden generar oscilaciones pero no alcanzar un punto de equilibrio y se considera un tiempo igual a 50. Pero si existe una evolución periódica considerandos las condiciones del sistema, lo que se puede aplicar la Teoría de Strange Attractor, el cual estipula que una trayectoria del sistema dinámico en el atractor no tiene que satisfacer ninguna restricción especial, excepto



Figura 15: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50

permanecer en el atractor, hacia adelante en el tiempo, cuya trayectoria puede ser periódica o caótica.



Figura 16: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50

En la Figura 16 se puede observar la dinamica que existe entre las variables con respecto a la insulina, se puede observar sus trayectorias caóticas entre sus interacciones..

Ahora se puede realizar un grafico 3D con las variables que tienen mayor cantidad de oscilaciones, las cuales son los receptores de insulina, la insulina y el factor de crecimiento endotenial., cuya Figura 17 refleja la acción de dicha simualción.

En la Figura 17 se puede observar que los valores no tienen hacia un equilibrio pero se puede aplicar un concepto de Strange Attractor que indica que que existen un conjunto de valores de los cuales cada uno de ellos tienen a evolucionar y donde las trayectorias de las figuras presentes pueden ser de forma periódica o caótica. Se pude observar la Figura 18 en un ángulo diferente.

En el grafico a continuación se puede observar que la Figura 19 considera a las variables de insulina, receptores de insulina y la L-arginina.



Figura 17: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50



Figura 18: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50



Figura 19: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50

Considerando las condiciones iniciales de la Tabla 13, se pueden determinar cada uno de las soluciones de los valores propios, para el caso 1:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_3(L+I) - k_4 \pm \sqrt{k_3^2(L+I)^2 + 2k_3k_4(3L-I) + k_4^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_2$$
$$\lambda_4 = \lambda_5 = 0$$

Considerando lo anterior se tiene:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-1 \pm i\sqrt{7}}{2}$$
$$\lambda_3 = -1$$

Valores propios para el caso 2:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_4$$
$$\lambda_4 = \lambda_5 = 0$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{-3 \pm \sqrt{17}}{2}$$

Considerando las soluciones en el caso 1 (Tabla 11) se pude observar que predominan soluciones negativas, pero en  $\lambda_{1,2}$  muestra en la parte real negativa y en la raíz muestra una parte imaginaria. En el caso 2 (tomado de Tabla 12) se observa que la soluciones predominante es negativa.

### Simulación 2: Modelo de cinco Variables

Ahora si se cambia la condición inicial que se muestran en Tabla 14, asumiendo que se encuentra en un tiempo igual a 50.

Variable
 
$$I(x_0)$$
 $R(x_0)$ 
 $v(x_0)$ 
 $N(x_0)$ 
 $L(x_0)$ 
 $k_1$ 
 $k_2$ 
 $k_3$ 
 $k_4$ 

 Condición inicial
 0
 1
 1
 0
 1
 1
 -1
 2



El pequeño cambio ocasina mas eventos que tienden a evolucionar en el tiempo y que ocasionan situaciones caóticas, como se puede observar en las Figuras 20, 21 y 22.



Figura 20: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50



Figura 21: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50



Figura 22: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50

Para realizar una comparación con las figuras anteriores, se calcularon los valores propios, considerando las condiciones iniciales de la Tabla 14:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_3(L+I) - k_4 \pm \sqrt{k_3^2(L+I)^2 + 2k_3k_4(3L-I) + k_4^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_2$$
$$\lambda_4 = \lambda_5 = 0$$

Caso 1, se tiene:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-1 \pm i\sqrt{7}}{2}$$
$$\lambda_3 = -1$$

Valores propios para el caso 2:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_4$$
$$\lambda_4 = \lambda_5 = 0$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{-2 \pm \sqrt{8}}{2}$$
$$\lambda_3 = -2$$

Se puede observar que en el caso 1, existen valores propios que tienen una parte imaginaria, lo que se puede comparar con las figuras realizadas en la simulación, donde predominan las oscilaciones.

#### Simulación 3: Modelo de cinco Variables

Para realizar la tercera simulación del modelo de cinco variables se debe considerar las condiciones iniciales presentes en la Tabla 15 y considerando un tiempo de t = 140:



Tabla 15: Condiciones iniciales.

Entregando la siguiente Figura 23



Figura 23: Simulación del modelo con cinco variables con t = 140

En la Figura 23 se puede observar que existen tres variables que tienden a un equilibrio igual a cero, de las cuales son la insulina, el óxido nítrico y el factor de crecimiento endotenial. Pero las otras variables como l-arginina tiende a un equilibrio cercano a 1,5 mientras que los receptores de insulina se acercan a equilibrio cercano a tres. Cabe señalar que las variables en esta simulación presentan oscilaciones.



Figura 24: Simulación del modelo con cinco variables con t = 140

La representación de la Figura 24 muestra como las variables interactúan con las insulina y como cada una de las representaciones tienden hacia un equilibrio igual a cero.



Figura 25: Simulación del modelo con cinco variables con t = 140

Considerando que las tres variables que tienden al equilibrio igual a cero se pueden ver en la Figura 25 en grafico en tres dimensiones.

Para realizar el calculo de los auto valores propios es necesario establecer valores o condiciones de referencias, es por ello que se utilizaron los datos de Tabla 14, para los siguientes:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_3(L+I) - k_4 \pm \sqrt{k_3^2(L+I)^2 + 2k_3k_4(3L-I) + k_4^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_2$$
$$\lambda_4 = \lambda_5 = 0$$

Caso 1, se tiene:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-7 \pm \sqrt{25}}{2}$$
$$\lambda_3 = -1$$

Valores propios para el caso 2:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_4$$
$$\lambda_4 = \lambda_5 = 0$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{\pm i\sqrt{7}}{2}$$
$$\lambda_3 = -6$$

En la determinación de los autovalores para el caso dos se observa que el discriminante es imaginario, lo que significa que existe estabilidad en el sistema.

## Simulación 4: Modelo de cinco Variables

Para la cuarta simulación del modelo con cinco variables se consideran las condiciones iniciales de la Tabla 16, considerando un tiempo igual a 5. Destacando que tanto las variables como parámetros tienen condiciones positivas.





Tabla 16: Condiciones iniciales.

Figura 26: Simulación del modelo con cinco variables con t = 5

Como se puede observar los cambios en las condiciones iniciales no son muy significativos, debido a que estas condiciones dan soluciones posivas para representarlas en los graficos a continuación.

Considerando que los valores propios (datos obtenidos de Tabla 16):

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_3(L+I) - k_4 \pm \sqrt{k_3^2(L+I)^2 + 2k_3k_4(3L-I) + k_4^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_2$$
$$\lambda_4 = \lambda_5 = 0$$

Caso 1, se tiene:



Figura 27: Simulación del modelo con cinco variables con t = 5

$$\lambda_{1,2} = \frac{-7 \pm \sqrt{97}}{2}$$
$$\lambda_3 = -4$$

Valores propios para el caso 2:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_4$$
$$\lambda_4 = \lambda_5 = 0$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{-7 \pm \sqrt{72}}{2}$$
$$\lambda_3 = -3$$

# Simulación 5: Modelo de cinco Variables

Para la simulación número cinco se realizando pequeños cambios en las condiciones inciales se tiene la siguiente tabla 17.

Variable
$$I(x_0)$$
 $R(x_0)$  $v(x_0)$  $N(x_0)$  $L(x_0)$  $k_1$  $k_2$  $k_3$  $k_4$ Condición inicial0210211-12

Tabla 17: Condiciones iniciales.

Obteniendo la siguiente Figura 28 siguiendo con las consistencia de un sistema que tiende a la evalución constante y periódica.



Figura 28: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50.

La Figura 29 muestra la relación que existe entre la insulina y las demas variables, es decir la interacción en insuina v/s receptores de insulina, insulina v/s factor de crecimiento endotenial, insulina v/s óxido nítrico y insulina v/s l-arginina, donde se puede observar su dinámica y interacción.



Figura 29: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50.

Las Figuras 30 y Figura 31 tienen como característica principal ser una gráfica 3D y para representar esta simulación se considerando las variables de insulina, óxido nítrico y factor de crecimiento endotelial, donde se pueden observar que sus formas se encuentran en diferentes ángulos, las variables fueron seleccionadas debido a que en la Figura 28 presentan gran cantidad de oscilaciones.

Para ver si se encuentra frente a un modelo caótico es posible graficar tres variables del modelo como la insulina, el factor de crecimiento endotenial y el óxido nítrico, se pude observar en la Figura 30, 31 y 32.



Figura 30: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50.



Figura 31: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50.



Figura 32: Simulación del modelo con cinco variables con t = 50.

Considerando que los valores propios son (datos obtenidos de Tabla 17):

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_3(L+I) - k_4 \pm \sqrt{k_3^2(L+I)^2 + 2k_3k_4(3L-I) + k_4^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_2$$
$$\lambda_4 = \lambda_5 = 0$$

Caso 1, se tiene:

$$\lambda_{1,2} = \frac{\pm i\sqrt{24}}{2}$$
$$\lambda_3 = -1$$

Valores propios para el caso 2:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_4$$
$$\lambda_4 = \lambda_5 = 0$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{-3 \pm \sqrt{17}}{2}$$
$$\lambda_3 = -2$$

# 4.7 Simulación del Modelo con Siete Variables

Para llevar a cabo la simulación con siete variables se consideran las variables de insulina, receptores de insulina, Factor de crecimiento endotenial, óxido nítrico y la l-arginina, las variables que se adicionan son vías de MARK y PI3K.

A continuación la Tabla 18 muestra las simulaciones realizadas con el modelo de siete variables y las condiciones iniciales que se utilizaron para determinar los valores propios.

| Variables | Parámetro   | Caso 1:  | Caso 2:  |
|-----------|---|--|--|
| I(0) = 2  | $k_1 = 1$   | $\lambda_1 = -2$   | $\lambda_1 = -2$                                     |
| R(0) = 1  | $k_2 = -2$  | $\lambda_2 = -20$  | $\lambda_2 = 1$                                      |
| V(0) = 0  | $k_3 = 8$   | $\lambda_3 = -8$   | $\lambda_3 = -2$                                     |
| L(0) = 1  | $k_4 = 0$   | $\lambda_4 = 2$  | $\lambda_4 = 0$                                      |
| M(0) = 1  | $k_{5} = 1$   | $\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0$  | $\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0$              |
| P(0) = 1  |   |  |  |
| I(0) = 2  | $k_1 = 1$   | $\lambda_1 = -4$   | $\lambda_1 = \frac{-1 - \sqrt{15}}{2}$               |
| R(0) = 1  | $k_2 = -4$  | $\lambda_2 = -16$  | $\lambda_2 = \frac{-1 + \sqrt{15}}{2}$               |
| V(0) = 1  | $k_3 = 8$   | $\lambda_3 = -8$   | $\lambda_3 = -8^{-5}$                                |
| L(0) = 0  | $k_4 = 0$   | $\lambda_4 = 4$  | $\lambda_4 = 0$                                      |
| M(0) = 3  | $k_{5} = 1$   | $\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0$  | $\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0$              |
| P(0) = 1  |   |  |  |
| I(0) = 1  | $k_1 = 1$   | $\lambda_1 = -2$   | $\lambda_1 = \frac{-1 - \sqrt{15}}{2}$               |
| R(0) = 1  | $k_2 = -5$  | $\lambda_2 = -\frac{31}{2}$  | $\lambda_2 = \frac{-1 + \sqrt{15}}{2}$               |
| V(0) = 1  | $k_{3} = 2$   | $\lambda_3 = -i\frac{\overline{17}}{2}$  | $\lambda_3 = -8^{2}$                                 |
| L(0) = 0  | $k_4 = 3$   | $\lambda_4 = -3$   | $\lambda_4 = 0$                                      |
| M(0) = 1  | $k_{5} = 1$   | $\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0$  | $\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0$              |
| P(0) = 1  |   |  |  |
|           | Variables<br>I(0) = 2<br>R(0) = 1<br>V(0) = 0<br>L(0) = 1<br>M(0) = 1<br>P(0) = 1<br>I(0) = 2<br>R(0) = 1<br>L(0) = 0<br>M(0) = 3<br>P(0) = 1<br>I(0) = 1<br>R(0) = 1<br>L(0) = 0<br>M(0) = 1<br>P(0) = 1<br>P(0) = 1 | VariablesParámetro $I(0) = 2$ $k_1 = 1$ $R(0) = 1$ $k_2 = -2$ $V(0) = 0$ $k_3 = 8$ $L(0) = 1$ $k_4 = 0$ $M(0) = 1$ $k_5 = 1$ $P(0) = 1$ $k_2 = -4$ $V(0) = 1$ $k_3 = 8$ $L(0) = 0$ $k_4 = 0$ $M(0) = 3$ $k_5 = 1$ $P(0) = 1$ $k_1 = 1$ $R(0) = 1$ $k_2 = -5$ $V(0) = 1$ $k_3 = 2$ $L(0) = 0$ $k_4 = 3$ $M(0) = 1$ $k_5 = 1$ $P(0) = 1$ $k_5 = 1$ | $\begin{array}{rrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrrr$ |

Tabla 18: Resumen de resultado.

### Simulación 1: Modelo de siete Variables

La Tabla 19 muestra las condiciones iniciales a las que se llevo a cabo la simulación, considerando un tiempo igual a 40:

Variable
$$I(x_0)$$
 $R(x_0)$  $V(x_0)$  $N(x_0)$  $L(x_0)$  $M(x_0)$  $P(x_0)$  $k_1$  $k_2$  $k_3$  $k_4$  $k_5$ Condición inicial2101111-2801

Tabla 19: Condiciones iniciales.

Considerando las condiciones iniciales aneriores se pude generar la Figura 33, la que se pude observar que existen tres variables que tienen oscilaciones en el sistema las cuales son la insulina, receptores de insulina y factor de crecimiento endotenial.



Figura 33: Simulación del modelo con siete variables con t = 40

En la Figura 34 se puede observar las variables que fueron nombradas anteriormente y que tienen características de estabilidad.



Figura 34: Simulación del modelo con siete variables con t = 50

Entonces considerando que las condiciones iniciales se puede determinar los valores propios (datos obtenidos de Tabla 19):

Caso 1:

$$\lambda_{1} = -k_{5}(P + M)$$

$$\lambda_{2,3} = \frac{-k_{3}(L + I) - k_{4} \pm \sqrt{k_{3}^{2}(L + I)^{2} + 2k_{3}k_{4}(3L - I) + k_{4}^{2}}}{2}$$

$$\lambda_{4} = -k_{2}$$

$$\lambda_{5} = \lambda_{6} = \lambda_{7} = 0$$

Encontrando las soluciones de  $\lambda_1$ ,  $\lambda_{2,3}$ ,  $\lambda_4 = -k_2$  se tiene:

$$\lambda_{2,3} = \frac{-24 \pm \sqrt{256}}{2}$$
$$\lambda_1 = -2$$
$$\lambda_4 = 2$$
$$\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0$$

Caso 2:

Se tiene las siguientes soluciones de valores propios:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_5(P+M)$$
$$\lambda_4 = -k_4$$
$$\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0$$

Para las soluciones de  $\lambda_{1,2},\,\lambda_3,\,\lambda_4$  y  $\lambda_5$ 

$$\lambda_{1,2} = \frac{-1 \pm \sqrt{15}}{2}$$
$$\lambda_3 = -8$$
$$\lambda_4 = 0$$

# Simulación 2: Modelo de siete Variables

En la Tabla 20 se puede observar las condiciones iniciales que se consideraron para la simualción dos del modelo de siete variables, con un tiempo de t = 40.

Variable
$$I(x_0)$$
 $R(x_0)$  $V(x_0)$  $N(x_0)$  $L(x_0)$  $M(x_0)$  $P(x_0)$  $k_1$  $k_2$  $k_3$  $k_4$  $k_5$ Condición inicial21130311-4801

Tabla 20: Condiciones iniciales.



Figura 35: Simulación del modelo con siete variables con t = 50

En la Figura 35 se puede observar que existen tres variables que tienen una evolución periódica, las cuales son insulina, receptores de insulina y factor de crecimiento endotenial. Se pude representar en una figura de tres dimensiones como en lo siguiente.



Figura 36: Simulación del modelo con siete variables con t = 50

Entonces considerando que las condiciones iniciales se puede determinar los valores propios (datos obtenidos de Tabla 20):

Caso 1:

$$\lambda_{1} = -k_{5}(P + M)$$

$$\lambda_{2,3} = \frac{-k_{3}(L + I) - k_{4} \pm \sqrt{k_{3}^{2}(L + I)^{2} + 2k_{3}k_{4}(3L - I) + k_{4}^{2}}}{2}$$

$$\lambda_{4} = -k_{2}$$

$$\lambda_{5} = \lambda_{6} = \lambda_{7} = 0$$

Encontrando las soluciones de  $\lambda_1$ ,  $\lambda_{2,3}$ ,  $\lambda_4 = -k_2$  se tiene:

$$\lambda_{2,3} = \frac{-24 \pm \sqrt{64}}{2}$$
$$\lambda_1 = -4$$
$$\lambda_4 = 4$$

Caso 2:

Se tiene las siguientes soluciones de valores propios:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_5(P+M)$$
$$\lambda_4 = -k_4$$
$$\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0$$

Para las soluciones de  $\lambda_{1,2},\,\lambda_3,\,\lambda_4$  y  $\lambda_5$ 

$$\lambda_{1,2} = \frac{-1 \pm 3}{2}$$
$$\lambda_3 = -2$$
$$\lambda_4 = 0$$

# Simulación 3: Modelo de siete Variables

Para la tercera simulación del modelo de siete variables se utilizaron las condiciones iniciales de la Tabla 21, con un tiempo t = 6.

| Variable          | $I(x_0)$ | $R(x_0)$ | $V(x_0)$ | $N(x_0)$ | $L(x_0)$ | $M(x_0)$ | $P(x_0)$ | $k_1$ | $k_2$ | $k_3$ | $k_4$ | $k_5$ |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Condición inicial | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1     | -5    | 2     | 3     | 1     |

Tabla 21: Condiciones iniciales.


Figura 37: Simulación del modelo con siete variables con t = 6.



Figura 38: Simulación del modelo con siete variables con t = 6.

Entonces considerando que las condiciones iniciales (Tabla 21) se puede determinar los valores propios:

Caso 1:

$$\lambda_{1} = -k_{5}(P + M)$$

$$\lambda_{2,3} = \frac{-k_{3}(L + I) - k_{4} \pm \sqrt{k_{3}^{2}(L + I)^{2} + 2k_{3}k_{4}(3L - I) + k_{4}^{2}}}{2}$$

$$\lambda_{4} = -k_{2}$$

$$\lambda_{5} = \lambda_{6} = \lambda_{7} = 0$$

Encontrando las soluciones de  $\lambda_1$ ,  $\lambda_{2,3}$ ,  $\lambda_4 = -k_2$  se tiene:

$$\lambda_{2,3} = \frac{-24 \pm 7}{2}$$
$$\lambda_1 = -2$$
$$\lambda_4 = -3$$

## Caso 2:

Se tiene las siguientes soluciones de valores propios:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-k_1(R+I) - k_2 \pm \sqrt{k_1^2(R+I)^2 + 2k_1k_2(3R-I) + k_2^2}}{2}$$
$$\lambda_3 = -k_5(P+M)$$
$$\lambda_4 = -k_4$$
$$\lambda_5 = \lambda_6 = \lambda_7 = 0$$

Para las soluciones de  $\lambda_{1,2},\,\lambda_3,\,\lambda_4$  y  $\lambda_5$ 

$$\lambda_{1,2} = \frac{-1 \pm 3}{2}$$
$$\lambda_3 = -2$$
$$\lambda_4 = 0$$

### 5 Discusión

Tomando el modelo de teoría de control como referencial, falta identificar las matrices  $B \ge C$ . La matriz A tenemos, falta desglosar su imagen y núcleo, idealmente para la solución analítica.

Los modelos matemáticos se basaron en la literatura de matemática biológica (principalmente en EDO de reacciones químicas y reacciones enzimáticas) y de modelos realizados en base a epidemias, que utilizan las mismas notaciones de la biología matemática.

Un aspecto importante a mencionar es la falta de datos experimentales para la validación de los modelos de tres, cinco y siete variables. Entonces las simulaciones realizadas para cada uno de los modelos fueron realizadas de forma aleatoria y estimando valores para que existieran oscilaciones, que predijeran los puntos de equilibrio (comúnmente igual a cero) o que tendieran a una evolución periódica. Las figuras mostraron nodos de convergencia hacia una estabilidad en cada uno de los modelos propuestos. Cabe señalar que los modelos no fueron comparados con datos o gráficos que realizaron la agrupación Grivas.

#### 5.1 Variables relativas y absolutas

En el trabajo hemos tomado el origen como punto crítico. De manera complementaria resultan en valores negativos en la solución. La idea es trasladar la solución tal que toda la solución permanece positiva. La traslación de las variables de solución implica un cambio del punto crítico. Queremos re-interpretar las variables como variables relativas  $\tilde{u}$  al punto crítico  $u^*$ (tipicamente distinto al origen) y definir nuevos variables absolutas trasladadas como

$$u(t) = \tilde{u}(t) + u^*, \tag{8}$$

o sea

$$\tilde{u}(t) = u(t) - u^*. \tag{9}$$

Por ejemplo con

$$I(t) = I^* + \tilde{I}(t), \qquad R(t) = R^* + \tilde{R}(t),$$
 (10)

o sea

$$\tilde{I}(t) = I(t) - I^*, \qquad \tilde{R}(t) = R(t) - R^*,$$
(11)

y con la ecuación re-interpretado en variables relativas

$$\frac{d\tilde{R}}{dt} = -k_1 \tilde{R}\tilde{I} \tag{12}$$

tenemos

$$\frac{d(R-R^*)}{dt} = -k_1(R-R^*)(I-I^*),$$
(13)

lo que se simplifica por

$$\frac{dR}{dt} = -k_1 R I + k_1 R^* I + k_1 I^* R - k_1 R^* I^*.$$
(14)

### 5.2 Próximos pasos

- Que valores de parámetros y variables son realistas (con respecto al signo, al rango, al orden de magnitud, a valores referenciales)
- Con valores referenciales de parámetros y variables, determinar los tipos de nodos (a través de los autovalores)
- Deducir un modelo lineal
- Con un modelo revisado podemos caracterizar la observabilidad y lograbilidad

# 6 Conclusión

Se formularon modelos conceptuales del proceso biológico de angiogénesis, identificando dos aspectos importantes. Uno de ellos es la identificación de las variables, que son capaces de impulsar el proceso de angiogénesis, estas variables se identificaron mediante la interpretación de la publicación realizada por la agrupación Grivas y la ayuda de sus integrantes, es decir la elección de cada una de las variables se debe que se pueden medir en las mismas concentraciones. Otro aspecto a considerar son los procesos en que cada una de las variables interactúa con el resto. Cabe señalar que la angiogénesis solo se puede medir en unidades de área, dado que es un proceso que genera vasos de uno pre-existentes, es por ello que las variables y proceso que incitan a la angiogénesis son factor de crecimiento endotelial y la síntesis de óxido nítrico. Los modelos conceptuales que incitan a la formación de angiogénesis, están clasificados por tres, de tres, cinco y siete variables.

Se elaboraron modelos matemáticos basados en la hipótesis de los modelos conceptuales definidos, con distintos tipos de ecuaciones diferenciales ordinarias. El modelo de tres variables, está definido por la insulina, los receptores de insulina y la señalización. El modelo de cinco variables está definido por la insulina, receptores de insulina, VEGF, óxido nítrico y l-arginina. El último modelo matemático está definido por la insulina, receptores de insulina, receptores de insulina, VEGF, óxido nítrico, l-arginina, vías de Mark y PI3K. En cada uno de los modelos se determinó la estabilidad, mediante la utilización del software Máxima para determinar los auto valores, lo que proporciono información sobre la estabilidad de cada uno de los modelos propuestos.

Se encontraron soluciones analíticas mediante la aplicación de teoría de control, es decir la utilización de la matriz Jacobiana y los cálculos de cada uno de los autovalores propios de los diferentes modelos matemáticos. Para encontrar soluciones numéricas y comparar con las soluciones analíticas se simulo con el método de Runge-Kutta (utilizado el entorno matlab), método utilizado para modelos no lineales. Para iniciar las simulaciones se estableciendo condiciones iniciales para cada una de las variables y parámetros del modelos, estas condiciones iniciales de manejaron de forma forzada para que existieron oscilaciones o existieron convergencia entre las variables.

La aplicación que se puede dar al estudio realizado es a un nivel de experimentación, debido a que el modelo se encuentra a nivel celular, donde el fenómeno de estudio es el factor de crecimiento endotelial y la síntesis óxido nítrico, estos factores impulsan la angiogénesis, es decir estos elementos se miden en concentraciones y mediante una validación del modelo se podría optimizar y predecir concentraciones para impulsar la generación de angiogénesis, minimizando los experimentos realizado por el grupo de investigadores Grivas.

#### 7 Bibliografía

## Referencias

- CARLOS A. ESCUDERO, KURT HERLITZ, FELIPE TRONCOSO, KATHERINE GUEVARA, JESENIA ACURIO, CLAUDIO AGUAYO, ALEJANDRO S. GODOY, Y MARCELO GONZÁLEZ, Pro-angiogenic Role of Insulin: From Physiology to Pathology, 8, (2017), 204.
- [2] EDUARDO D. SONTAG, Lecture Notes on Mathematical Systems Biology, Rutgers University, 18, (2015), 88–103.
- [3] C. HENRY EDWARDS, DAVID E. PENNEY, *Ecuaciones Diferenciales y problemas con valores en la frontera*, The University of Georgia, **18**, (2008), 393–400.
- [4] HEBERTT SIRA-RAMÍREZ, RICHARD MÁRQUEZ, FRANCKLIN RIVAS-ECHEVERRÍA Y ORESTES LLANES-SANTIAGO, Control de Sistema No Lineales, 18, (2005), 50–130.
- [5] CUMSILLE P., CORONEL A., CONCA C., QUININAO C., ESCUDERO C., Propuesta de un enfoque híbrido para la progresión tumoral y la angiogénesis inducida por tumores. Theor. Biol. Medicina. Modelo., 13, (2015), 12:13.
- [6] Z., OPLAND DM, CAMINO KJ, UEKI K., BODYAK N., KANG PM, ET AL, Regulación de la expresión vascular endotelial factor de crecimiento y la vascularización en el miocardio por receptor de la insulina y las vías PI3K / Akt en resistencia a la insulina y la isquemia, 28, (2006), 787–793.
- [7] SUZUKI, T., MINERVA, D., NISHIYAMA, K., KOSHIKAWA, N., CHAPLAIN, M.A.J., Study on the tumor-induced angiogenesis using mathematical models, **109**, (2018), 15–23.
- [8] GOULD, R., BASSEN, D.M., CHAKRABARTI, A., VARNER, J.D., BUTCHER, J., Population Heterogeneity in the Epithelial to Mesenchymal Transition Is Controlled by NFAT and Phosphorylated Sp1, 12, (2016), art. no. e1005251.
- [9] AGUR, Z., ARAKELYAN, L., DAUGULIS, P., GINOSAR, Y., HOPF point analysis for angiogenesis models Discrete and Continuous Dynamical Systems 1, 12, (2004), 29–38.
- [10] GALAKHOV, E., SALIEVA, O., TELLO, J.I., Boundedness in a parabolicelliptic chemotaxis-growth system under a critical parameter condition Journal of Differential Equations, 261, (2016), 4631–4647.
- [11] SUN, S., WHEELER, M.F., OBEYESEKERE, M., PATRICK JR., C., Multiscale angiogenesis modeling using mixed finite element methods Multiscale Modeling and Simulation, 4, (2005), 1137–1167.
- [12] ALKAMA, M., LARRACHE, A., RACHIK, M., ELMOUKI, I., ptimal duration and dosage of BCG intravesical immunotherapy: A free final time optimal control approach Mathematical Methods in the Applied Sciences, 41, (2018), 2209-2219.
- [13] W. LIU, H.I. FREEDMAN, A mathematical model of vascular tumour treatment by chemotherapy Math. Comput. Modelling, 42, (2005), 1089-1112.

- [14] P. MAGNI, M. SIMEONI, I. POGGESI, M. ROCCHETI, G. DE NICOLAO, A mathematical model to study the effects of drugs administration on tumour growth dynamics, 220, (2006), 127-151.
- [15] A. D'ONOFRIO, A. GANDOLFI, Tumour eradication by anti-angiogenic therapy: analysis and extensions of the model by Hahnfeldt et al, 191, (2004), 159-184.
- [16] PINHO, S.T.R. AND BACELAR, F.S. AND ANDRADE, R.F.S. AND FREEDMAN, H.I, A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy, 14, (2013), 815-828.
- [17] SHI, X. AND HE, X. AND OU, X., A mathematical model and analysis of the anti-Angiogenic and tumor immunotherapy, 14, (2016), 1549-1553.
- [18] CLEGG, L.E. AND MAC GABHANN, F., A computational analysis of in vivo VEGFR activation by multiple co-expressed ligands, 13, (2017).
- [19] GABHANN, MAC., POPEL AS, Systems biology of vascular endothelial growth factors. Microcirculation, 8, (2008), 715–38.
- [20] KOCH S, CLAESSON-WELSH L, Signal Transduction by Vascular Endothelial Growth Factor Receptors., 7, (2012).
- [21] CARPIO, A. AND DURO, G. AND NEGREANU, M., Constructing solutions for a kinetic model of angiogenesis in annular domains., 45, (2016), 303-322.
- [22] DE PILLIS, L.G. AND RADUNSKAYA, A.E., Modeling tumor-immune dynamics, 107, (2014), 59–108.
- [23] PAN, D. AND SHI, H. AND HUANG, M. AND YUAN, D., Stability Analysis of Susceptible-Infected-Recovered Epidemic Model, 32, (2015), 1013-1018.
- [24] WHITE, E. AND COMISKEY, C., Heroin epidemics, treatment and ODE modelling, 208, (2007), 312-324.
- [25] MWANGA, G.G. AND HAARIO, H. AND CAPASSO, V., Optimal control problems of epidemic systems with parameter uncertainties: Application to a malaria two-age-classes transmission model with asymptomatic carriers, 261, (2015), 1-12.
- [26] GARDUÑO, F. MIRAONTES, P. GUTIÉRRES, J. COCHO, G. ALDAMA, A. FALCONI, M. ESTEVA, L. LARA, M., Clásicos de la biología matemática, 1, (2002), 1-30.
- [27] SHONKWILER, R. HEROD, J., Mathematical Biology An Introduction with Maple and Matlab, 1, (2009), 229-280.
- [28] CHASNOV, J., Mathematical Biology, The Hong Kong University of Science and Technology Department of MathematicsClear Water Bay, Kowloon Hong Kong, (2009), 89-102.
- [29] AGUILERA, V. BRICEÑO, L. CONTRERAS, H. LAMPERTI, L. SEPÚLVEDA, E. DÍAZ, F. LEÓN, M. VEAS, C. MAURA, R. TOLEDO, J. FERNÁNDEZ, P. COVARRUBIA, A. ZUÑIGA, F. AGUAYO, C., Endothelium Trans Differentiated from Wharton's Jelly Mesenchymal Cells Promote Tissue Regeneration: Potential Role of Soluble Pro-Angiogenic Factors, 2014.

- [30] CUMSILLE, P. CORONEL, A. CONCA, C. QUIÑINAO, C. ESCUDERO, C., Proposal of a hybrid approach for tumor progression and tumor-induced angiogenesis, 2015.
- [31] BADILLO, P. SALGADO, P. BRAVO, P. GUEVARA, K. ACURIO, J. GONZALEZ, M. OYARZUN, C. SAN MARTIN, R. ESCUDERO, C., High plasma adenosine levels in overweight/obese pregnant women., 2017 13, 479-488.
- [32] CARRILLO, A, Sistemas Automáticos de Control Fundamentos Básicos de Análisis y Modelado, 2011, 49-100.
- [33] OGATA, KATSUHIKO, Ingeniería de control moderna, 2010, 15-100.

## 8 Anexo

#### 8.1 Linealización cercana a un punto crítico

Segun [2] la fórmula de Taylor para funciones de dos variables implica que si la función f(x, y) es continua y derivable cerca de un punto fijo  $(x_0, y_0)$ 

$$f(x_0 + u, y_0 + v) = f(x_0, y_0) + f_x(x_0, y_0)u + f_y(x_0, y_0)v + r(u, v)$$

donde el término del residuo r(u, y) satisface la condición

$$\lim_{(u,v)\to(0,0)}\frac{r(u,v)}{\sqrt{u^2+v^2}}=0$$

En este sentido, r(u, u) consiste de una parte no lineal de la función  $f(x_0 + u, y_0 + v)$  de u y v.

Si se aplica la fórmula de Taylor tanto para f como para g anteriormente, y se asume que  $(x_0, y_0)$  es un punto crítico aislado de tal manera que  $f(x_0, y_0) = g(x_0, y_0) = 0$ , el resultado es

$$\frac{du}{dt} = f_x(x_0, y_0)u + f_y(x_0, y_0)v + r(u, v)$$
$$\frac{dv}{dt} = g_x(x_0, y_0)u + g_y(x_0, y_0)v + s(u, v)$$

donde r(u, v) f el término residuo análogo s(u, v) de g satisfacen la condición

$$\lim_{(u,v)\to(0,0)} \frac{r(u,v)}{\sqrt{u^2 + v^2}} = \lim_{(u,v)\to(0,0)} \frac{s(u,v)}{\sqrt{u^2 + v^2}} = 0$$

Entonces, cuando los valores de  $u \ge v$  son pequeños, los términos residuo  $r(u, y) \ge s(u, y)$  son muy pequeños (incluso en comparación con  $u \ge v$ ). Si se desprecian los términos no lineales presumiblemente pequeños  $r(u, y) \ge s(u, y)$  el resultado es el sistema lineal

$$\frac{du}{dt} = f_x(x_0, y_0)u + f_y(x_0, y_0)v$$
$$\frac{dv}{dt} = g_x(x_0, y_0)u + g_y(x_0, y_0)v$$

cuyos coeficientes constantes (de las variables  $u \neq v$ ) son los valores  $f_x(x_0, y_0), f_y(x_0, y_0) \neq g_x(x_0, y_0), g_y(x_0, y_0)$  de las funciones  $f \neq g$  en el punto crítico  $(x_0, y_0)$ . Debido a que es equivalente al sistema original (y generalmente) no lineal  $u' = f(x_0 + u, y_0 + v), v' = g(x_0 + u, y_0 + v)$  dado que el sistema linealizado anteriormente se aproxima estrechamente al sistema no lineal dado cuando (u, v) está cerca de (0, 0).En este caso, su linealización en  $(x_0, y_0)$  es el sistema lineal dado. En resumen, esta linealización es el sistema lineal u' = Ju (donde  $u = \begin{bmatrix} u & v \end{bmatrix}^T$  cuya matriz de coefi cientes se llama matriz jacobiana

$$J(x_0, y_0) = \begin{bmatrix} f_x(x_0, y_0) & f_y(x_0, y_0) \\ g_x(x_0, y_0) & g_y(x_0, y_0) \end{bmatrix}$$

#### 8.2 Simulación modelo de tres variables

Para llevar a cabo la simulación se ha utilizado el siguiente codigo el cual tiene una rutina principal:

```
clear all
global k1 k2
global e1 e2
C=[10 1];
E=[2 2];
k1=C(1); k2=C(2);
tspan = [0 5];
x0 = [0 \ 1 \ 1];
odefun ='f'
[T,X] = ode23(odefun,tspan,x0)
figure(1);clf
%plot(T,X)
I=X(:,1); R=X(:,2); A=X(:,3);
plot(T,I,'k-'); hold on;
plot(T,R,'k--');
plot(T,A,'k-.');
legend('Insulina', 'Receptores', 'A (Interacci\'on)');
xlabel('Tiempo');
ylabel('Variables');
```

%plot(I,A,'k-')
%plot(I,R,'k--')
%xlabel('Insulina');
ylabel('Variables');

Con su determinada sub-rutina

```
function [FF] = f(T,U)
global k1 k2
global e1 e2
I=U(1);
R=U(2);
A=U(3);
F1=-k1*I* R + k2*A;
F2= -k1*I*R;
F3= 2*k1*I*R - k2*A;
FF=[F1; F2; F3];
```

end

#### 8.3 Simulación del modelo con cinco variables

Considerando la rutina principal que es la que se muestra a continuación:

```
clear all
global k1 k2 k3 k4
global e1 e2
C=[4 \ 1 \ 2 \ 10];
E=[10 10];
k1=C(1); k2=C(2); k3=C(3); k4=C(4);
tspan = [0 5];
% tspan = [0 2];
x0 = [1 \ 1 \ 1 \ 0 \ 1];
odefun ='t'
[T,X] = ode23(odefun,tspan,x0)
figure(1); clf
I=X(:,1); R=X(:,2); V=X(:,3); N=X(:,4); L=X(:,5);
plot(T,I,'k-'); hold on;
plot(T,R,'k--');
plot(T,V,'k-.');
```

```
plot(T,N,'k:');
plot(T,L,'k-o');
legend('Insulina','Receptores','VEGF', 'NO', 'L-arginina');
xlabel('Tiempo');
ylabel('Variables');
```

Con su respectiva sub-rutina:

```
function [FF] = t(T,U)
global k1 k2 k3 k4
global e1 e2
I=U(1);
R=U(2);
V=U(3);
N=U(4);
L=U(5);
F1=-k1*I*R + k2*V -k3*I*L+k4*N;
F2=-k1*R*I;
F3=2*k1*R*I - k2*V;
F4=2*k3*I*L - k4*N;
F5=-k3*I*L;
FF=[F1; F2; F3; F4; F5];
end
```

#### 8.4 Simulación del modelo de siete variables

Al igual que las simulaciones anteriores se debe realizar una rutina para poder utilizar matlab:

```
clear all
global k1 k2 k3 k4 k5
global e1 e2
C=[2 -7 3 0, 09 0];
E=[10 10];
k1=C(1); k2=C(2); k3=C(3); k4=C(4); k5=C(5);
tspan = [0 6];
% tspan = [0 2];
x0 = [1 3 0 0 1 1 1];
odefun ='m'
[T,X] = ode23(odefun,tspan,x0)
figure(1); clf
I=X(:,1); R=X(:,2); V=X(:,3); N=X(:,4); L=X(:,5); M=X(:,6); P=X(:,7);
plot(T,I,'b-'); hold on;
plot(T,R,'k-');
plot(T,V,'b-.');
```

```
plot(T,N,'k:');
plot(T,L,'b:');
plot(T,P,'k--');
plot(T,M,'b--');
legend('Insulina', 'Receptores', 'VEGF', '\'oxido N\'itrico', 'L-Arginina', 'PI30', 'MAKP')
xlabel('Tiempo');
ylabel('Variables');
Con su respectiva sub-rutina
function [FF] = j(T,U)
global k1 k2 k3 k4 k5
global e1 e2
I=U(1);
R=U(2);
V=U(3);
N=U(4);
L=U(5);
M=U(6);
P=U(7);
F1=-k1*R*I-k2*V-k3*I*L+k4*N;
F2=-k1*R*I;
F3=2*k1*R*I-k1*V;
F4=2*k3*I*L + 2*k5*P*M+k4*N;
F5=-k3*L*N;
F6=-k5*P*M;
F7=-k5*M*P;
FF=[F1; F2; F3; F4; F5; F6; F7];
end
```

A continuación se presentan los eventos en que se presentó el tema de trabajo de título:

- 1. Asistencia y ponencia en Workshop GRIVAS, se puede ver el certificado en Figura 39.
- 2. Asistencia y ponencia en Seminario de Jornada de Matemática de la Zona Sur , se puede ver el certificado en Figura 40 (presentando un poster en la parte de ponencia , se puede ver el Poster en Figura 41).

| Certificado  |  |
|--|--|
| Se confiere a:<br>Elsa Quezada Aguillón<br>En calidad de Asistente en el III Workshop GRIVAS desarrollado en la<br>Universidad de Concepción, sede Concepción, el día 22 de Enero de 2018. |  |
|  | Inorth<br>Inorth                       |
| Carlos Escudero<br>Presidente GRIVAS ONG   | Marcelo González<br>Comité Organizador |

Figura 39: Certificado Workshop GRIVAS



XXXI Jornada de Matemática de la Zona Sur 25, 26 y 27 de abril de 2018, Valdivia, Chile



CERTIFICADO

Felipe Poblete Grandón, Presidente del Comité Organizador de la XXX Jornada de Matemática de la Zona Sur, y Oro González Mallo, Presidente del Comité Permanente de la Jornada de Matemática de la Zona Sur

Certifican que

∃sa Quezada

Ha asistido a la XXXI Jornada de Matemática de la Zona Sur realizada los días 25, 26 y 27 de abril de 2018 en Valdivia y ha presentado la ponencia

Modelamiento matemático de procesos biológicos del Angiogénesis (Poster)

Felipe Poblete Grandón Presidente del Comité Organizador

XXXI JMZS 2018

nzález Mallo,

Presidente del Comité Permanente JMZS

Figura 40: Certificado XXXI Jornada de Matemática de la Zona Sur



Figura 41: Poster presentado XXXI Jornada de Matemática de la Zona Sur