UTFSM - Primer semestre 2024
MAT–437 - Modelos Biomatemáticos
PROFESOR: PABLO AGUIRRE

Respuestas CERTAMEN

1. Cuando las bacterias, virus, hongos y parásitos aprenden a resistir los efectos de los medicamentos antimicrobianos (antibióticos) destinados a tratarlos, se produce un fenómeno conocido como resistencia a los antimicrobianos (AMR, por su sigla en inglés). El siguiente modelo adimensionalizado representa el fenómeno de AMR en el cual dos cepas de bacterias compiten por los recursos limitados siguiendo el enfoque básico de Lotka-Volterra. A su vez, cada una de estas cepas se divide además en sensibles y resistentes a los antibióticos. Suponemos que cada cepa puede existir independientemente en estado susceptible o resistente a un antimicrobiano, sin verse influenciada por el estado de la otra cepa. En consecuencia, surgen cuatro categorías distintas de bacterias: x e y denotan bacterias sensibles y resistentes de la primera cepa, respectivamente, mientras que u y v representan bacterias sensibles y resistentes de la segunda cepa, respectivamente:

$$\begin{cases} \dot{x} = \beta_{s_1} x[1-(x+y)-b_1(u+v)] - (\alpha_1+\gamma)x - qx - d_1 xy, \\ \dot{y} = \beta_{r_1} y[1-(x+y)-b_1(u+v)] + qx + d_1 xy - \gamma y, \\ \dot{u} = \beta_{s_2} u[1-(u+v)-b_2(x+y)] - (\alpha_2+\gamma)u - qu - d_2 uv, \\ \dot{v} = \beta_{r_2} v[1-(u+v)-b_2(x+y)] + qu + d_2 uv - \gamma v, \\ (x(0),y(0),u(0),v(0)) \in \mathbb{R}^4_+, \end{cases}$$

Demuestre que el modelo está bien planteado, es decir, todas las soluciones a partir de las condiciones iniciales en $\mathbb{R}^4_+$ permanecen no negativas y acotadas para todo $t > 0$. Asuma que todos los parámetros son positivos.

Se debe verificar que las órbitas con condiciones iniciales no negativas permanezcan dentro del espacio realista $\mathbb{R}^4_+$. Para lograr esto, evaluamos la dirección a la que apunta el campo vectorial definido por el sistema en la frontera de $\mathbb{R}^4_+$. Si el campo vectorial no apunta hacia afuera desde $\mathbb{R}^4_+$, entonces las soluciones siguen siendo no negativas. De hecho, tenemos

$$\dot{x}|_{x=0} = \dot{u}|_{u=0} = 0,\ \dot{y}|_{y=0} = qx \geq 0 \text{ and } \dot{v}|_{v=0} = qu \geq 0.$$

Por tanto, las soluciones del sistema no son negativas.

Ahora debemos verificar que las soluciones estén acotadas. Para ello, definimos $X = x+y+u+v$. Como las variables y los parámetros son todos no negativos, tenemos:

$$\begin{aligned} \dot{X} &\leq \beta_{s_1} x(1-x) + \beta_{r_1} y(1-y) + \beta_{s_2} u(1-u) + \beta_{r_2} v(1-v) \\ &\quad -\gamma(x+y+u+v) \\ &\leq \tfrac{1}{4}(\beta_{s_1}+\beta_{r_1}+\beta_{s_2}+\beta_{r_2}) - \gamma(x+y+u+v). \end{aligned}$$

Por lo tanto, existe $M > 0$ tal que $\dot{X} \leq M - \gamma X$. Mediante el teorema de comparación, se deduce que $\limsup_{t\to\infty} X(t) \leq M/\gamma$, es decir, las soluciones del modelo son uniformemente acotadas.

2. Considere un modelo muy simple de malaria donde H representa la cantidad de humanos infectados, y M es la cantidad de mosquitos vectores de la enfermedad:

$$\begin{cases} \dot{H} = \beta_1 M S_H - (\mu_1 + \alpha + \sigma) H, \\ \\ \dot{M} = \beta_2 S_M H - \mu_2 M. \end{cases}$$

Los humanos infectados son producidos por la infección de humanos susceptibles (S_H) a manos de un mosquito infectado con eficacia β_1. Asumimos que los humanos mueren con una tasa de muerte natural μ_1, mueren a causa de la infección a una tasa σ y se recuperan de la infección a una tasa α. Los mosquitos infectados son producidos cuando los mosquitos susceptibles (S_M) pican a humanos infectados. Asumimos que este proceso tiene una eficacia β_2 y suponemos que los mosquitos infectados solo pueden abandonar el compartimento infectado al morir naturalmente a una tasa μ_2.

Ocupando el método de la matriz de la próxima generación, determine el número básico de reproducción $\mathcal{R}_0$ del modelo e interprete el resultado sugiriendo la implementación de políticas de salud.

Para este sistema lineal hallamos que

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} 0 & \beta_1 S_H \\ \beta_2 S_M & 0 \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad \mathbf{S} = \begin{pmatrix} \mu_1 + \alpha + \sigma & 0 \\ 0 & \mu_2 \end{pmatrix}.$$

Dado que $\det \mathbf{S} \neq 0$ podemos determinar $\mathbf{S}^{-1}$:

$$\mathbf{S}^{-1} = \frac{1}{\mu_2(\mu_1 + \alpha + \sigma)} \begin{pmatrix} \mu_2 & 0 \\ 0 & \mu_1 + \alpha + \sigma \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\mu_1 + \alpha + \sigma} & 0 \\ 0 & \frac{1}{\mu_2} \end{pmatrix}.$$

Luego tenemos:

$$\mathbf{T}\mathbf{S}^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \beta_1 S_H \\ \beta_2 S_M & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{\mu_1 + \alpha + \sigma} & 0 \\ 0 & \frac{1}{\mu_2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta_1 S_H}{\mu_2} \\ \frac{\beta_2 S_M}{\mu_1 + \alpha + \sigma} & 0 \end{pmatrix}.$$

El polinomio característico viene dado por:

$$\det(\mathbf{T}\mathbf{S}^{-1} - \lambda \mathbf{I}) = \det \begin{pmatrix} -\lambda & \frac{\beta_1 S_H}{\mu_2} \\ \frac{\beta_2 S_M}{\mu_1 + \alpha + \sigma} & -\lambda \end{pmatrix} = \lambda^2 - \frac{\beta_1 \beta_2 S_H S_M}{\mu_2(\mu_1 + \alpha + \sigma)}.$$

Luego,

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\beta_1 \beta_2 S_H S_M}{\mu_2(\mu_1 + \alpha + \sigma)}}.$$

En base a este valor de $\mathcal{R}_0$, es posible disminuir la propagación de la enfermedad al decrecer las tasas de infección β_1 y β_2 y al bajar la cantidad de humanos susceptibles iniciales S_H, ya sea porque han desarrollado inmunidad o por la ingesta de medicamentos preventivos o vacunas. Un efecto similar se lograría al disminuir la cantidad de mosquitos susceptibles iniciales S_M (uso de insecticidas, etc). Por otro lado, políticas de salud que propicien el aumento de la tasa de mortalidad de los mosquitos μ_2 (de nuevo, uso de insecticidas u otro medio de control) y de la implementación de tratamientos más eficientes en el tiempo (i.e., aumento de α) redundarán en una mejor contención y manejo sanitario de la enfermedad.

3. Considere el siguiente modelo cualitativo para la propagación de una cantidad biológica $u = u(x,t) \geq 0$ en el espacio:

$$u_t = \sin(\pi u) + u_{xx}, \quad x \in \mathbb{R},\ t > 0.$$

Demuestre que existe una cantidad infinita de soluciones de onda viajera.

Notemos que $u = 0$ y $u = 1$ son equilibrios de la ecuación cinética $u_t = \sin(\pi u)$. Busquemos soluciones del sistema tal que $0 \leq u \leq 1$ y que representen una invasión o polarización o un efecto similar, de manera que u se incrementa de 0 a 1 a medida que pasa la onda.

Definamos la variable de onda $z = x + ct$, con c constante. Aquí, la onda se propaga a la izquierda si $c > 0$, o a la derecha si $c < 0$. En lo que sigue, supongamos que $c > 0$. Tenemos

$$cu' = \sin(\pi u) + u'',$$

donde $u(z) \to 0$, si $z \to -\infty$ y $u(z) \to 1$, si $z \to \infty$.

Si denotamos $v = u'$, obtenemos el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{cases} \dfrac{du}{dz} = v; \\ \dfrac{dv}{dz} = -\sin(\pi u) + cv. \end{cases} \tag{1}$$

Los puntos de equilibrio de (1) son $(0,0)$ y $(1,0)$. Buscamos una órbita heteroclínica conectando estos dos equilibrios. La matriz jacobiana de (1) es

$$J(u,v) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -\pi\cos(\pi u) & c \end{pmatrix},$$

con $\mathrm{tr}J(u,v) = c$, $\det J(u,v) = \pi\cos(\pi u)$, $\Delta = c^2 - 4\pi\cos(\pi u)$.

Notemos que se tiene:

$$\sin(0) = \sin(\pi) = 0, \quad \sin(\pi u) > 0, 0 < u < 1,$$
$$\pi\cos(0) = \pi > 0, \quad \pi\cos(\pi) = -\pi < 0.$$

Luego, la ecuación es monoestable. Por lo tanto, imponemos que $c \geq 2\sqrt{\pi}$ de manera que el origen sea un nodo inestable. Además, $(1,0)$ es un punto silla.

Sea la región $D = \{(u,v) :\ 0 < u < 1, 0 < v < m\sin(\pi u)\}$, donde m es una constante por determinar. Mostraremos que D es un conjunto negativamente invariante, i.e., invariante para $z < 0$. En el eje u tenemos $v' < 0$; luego, ninguna órbita abandona D por el eje u para $z < 0$.

Sea $\Phi(u,v) = v - mf(u) = 0$ la ecuación que determina la otra componente de ∂D. Buscamos que $\nabla\Phi \cdot X > 0$ en el conjunto de nivel $\Phi = 0$, donde X denota el campo de vectores (1). La condición $\nabla\Phi \cdot X > 0$ significa que las trayectorias están abandonando la región D para $z > 0$. La condición $\nabla\Phi \cdot X$ queda de la forma

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial\Phi}{\partial u}u' + \frac{\partial\Phi}{\partial v}v'\right)|_{\Phi=0} &= v' - m\pi\cos(\pi u)u' \\ &= -\sin(\pi u) + cv - m\pi\cos(\pi u)v \\ &\geq \left(-\frac{1}{m} + c - m\pi\right)v > 0, \end{aligned}$$

lo cual se satisface si y solo si $c > \frac{1}{m} + m\pi$. En particular, tomando

$$m = \frac{1}{\sqrt{\pi}},$$

entonces $c > 2\sqrt{\pi}$ (velocidad de onda mínima). Finalmente, aplicando el teorema de Poincaré-Bendixson, podemos argumentar que una rama de la variedad estable $W^s(1,0)$ debe converger para $z \to -\infty$ al origen $(0,0)$ formando la conección heteroclínica buscada.

Por último, debido a la periodicidad de la función $\sin(\pi u)$ en cada intervalo $k < u < k+2$, $k = 0, 1, 2, \ldots$, (i.e., de período 2) se concluye que existe una cantidad infinita de ondas viajeras.

4. Considere el sistema lineal

$$\mathbf{v}_t = J\mathbf{v} + D\mathbf{v}_{xx},$$

donde

$$J = \begin{pmatrix} 2 & 13 \\ -1 & -3 \end{pmatrix}, \qquad D = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 9 \end{pmatrix}.$$

Analice la aparición de patrones de Turing en este modelo:

a) Muestre que la solución estacionaria trivial es estable.

b) Considere la EDP en el dominio $0 < x < \pi$ con condiciones de borde Neumann homogéneas. ¿Existe algún modo espacial inestable para este problema? Si es así, ¿Cuáles?

(a) Se tiene $\mathrm{tr}J = -1 < 0$ y $\det J = 7 > 0$. Por lo tanto, la solución estacionaria $\mathbf{v} = \mathbf{0}$ es estable.

(b) Las condiciones para la generación de patrones espaciales en el sistema son:
$df_u + g_v > 0$, $(df_u + g_v)^2 - 4d(f_u g_v - f_v g_u) > 0$.
En nuestro caso: $d = 9$, $f_u = 2, f_v = 13, g_u = -1, g_v = -3$. Luego:

$$df_u + g_v = 15 > 0, \quad (df_u + g_v)^2 - 4d(f_u g_v - f_v g_u) = -27 < 0.$$

Por lo tanto, la solución estacionaria $\mathbf{v} = \mathbf{0}$ no pierde estabilidad por difusión y no pueden aparecer patrones de Turing.