



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Ciencias Matemáticas

Escuela Profesional de Computación Científica

**Estabilidad de un modelo matemático de la obesidad
con factor genético-ambiental**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Computación
Científica

AUTOR

Rubén Dario VÁSQUEZ ALVAREZ

ASESOR

Roxana LÓPEZ CRUZ

Lima, Perú

2018



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA

FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS

Escuela Profesional de Computación Científica

ACTA DE SUSTENTACION DE TESIS PARA OBTENER EL TITULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN COMPUTACIÓN CIENTÍFICA

En la Ciudad Universitaria, Facultad de Ciencias Matemáticas, siendo las ^{17:00} hrs. del martes 3 de julio del 2018 se reunieron los miembros del Jurado Evaluador:

Mg. Santiago César Rojas Romero	Presidente
Dr. Jorge Alberto Coripaco Huarcaya	Miembro
Dra. Roxana López Cruz	Miembro Asesor

para la sustentación de la Tesis intitulada «ESTABILIDAD DE UN MODELO MATEMÁTICO DE LA OBESIDAD CON FACTOR GENÉTICO-AMBIENTAL», presentada por el bachiller RUBÉN DARIO VÁSQUEZ ALVAREZ, para obtener el Título Profesional de Licenciado en Computación Científica.

Luego de la exposición de la Tesis, el Presidente invitó al expositor a dar respuesta a las preguntas formuladas.

Realizada la evaluación correspondiente por los miembros del jurado, el expositor mereció la aprobación *Sobresaliente*..... con un calificativo promedio de *18. (Dieciocho)*..... (números y letras).

A continuación los miembros del jurado, dan manifiesto que el bachiller RUBÉN DARIO VÁSQUEZ ALVAREZ, en virtud de haber aprobado la sustentación de su tesis, será propuesto para que se le otorgue el Título Profesional de Licenciado en Computación Científica.

Siendo las *18:05* horas, se levantó la Sesión, firmando para constancia la presente Acta en tres (3) copias originales.

Mg. Santiago César Rojas Romero
Presidente

Dr. Jorge Alberto Coripaco Huarcaya
Miembro

Dra. Roxana López Cruz
Miembro Asesor

ESTABILIDAD DE UN MODELO MATEMÁTICO DE LA OBESIDAD
CON FACTOR GENÉTICO-AMBIENTAL

Rubén Dario Vásquez Alvarez

Tesis presentada a consideración del Cuerpo Docente de la Facultad de Ciencias Matemáticas, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, como parte de los requisitos para obtener el Título Profesional de Licenciado en Computación Científica.

Aprobada por:



.....
Mg. Santiago César Rojas Romero
Presidente



.....
Dr. Jorge Alberto Coripaco Huarcaya
Miembro



.....
Dra. Roxana López Cruz
Miembro Asesor

Lima - Perú
Julio-2018

FICHA CATALOGRÁFICA

VÁSQUEZ ALVAREZ RUBÉN DARIO

Estabilidad de un modelo matemático genético-ambiental de la obesidad, (Lima) 2018.

ix, 102 p., 29,7 cm, (UNMSM, Licenciado, Computación Científica, 2018).

Tesis, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Matemáticas 1. Computación Científica. UNMSM/FdeCM II. Título (Serie).

Dedicatoria

Gracias a Dios por estar presente en cada momento de mi vida, permitirme estar en el buen camino y sobre todo por nunca dejarme solo.

A mis padres, quienes siempre confiaron en mi, siempre fueron mi soporte, sobre todo por que me orientaron para ser un buen hombre y cumplir mis sueños.

A mi hermano Abel Ulises Vásquez Alvarez, como muestra de ejemplo de superación personal.

Agradecimientos

Agradezco en primer lugar a Dios por permitirme terminar este trabajo y contribuir a la sociedad con todo lo he aprendido en el transcurso de mi carrera. A mi familia que siempre me apoyó en todo momento, por hacerme creer que si puedo ser un hombre de ciencia.

En segundo lugar agradezco mi asesora Roxana López Cruz, quien me enseñó que cada persona puede superarse si se lo propone, al profesor Christopher Kribs por brindarme información acerca del tema, al profesor Ignacio Barradas quien me apoyo en la discusión del trabajo, a los profesores Santiago César Rojas Romero y Jose A. Coripaco Huarcaya quienes me apoyaron en la revisión de este trabajo.

Por último quisiera agradecer a mi amigo Julio César Villegas Coblenz, quien influyó a terminar este hermoso trabajo, Ronald Mesahuanca Huaman, Luis Fernando Soto Ugaldi que apoyaron en la discusión de este trabajo.

Rubén Dario Vásquez Alvarez

RESUMEN

ESTABILIDAD DE UN MODELO MATEMÁTICO DE LA OBESIDAD CON FACTOR GENÉTICO-AMBIENTAL

RUBÉN DARIO VÁSQUEZ ALVAREZ

JULIO - 2018

Orientador: PhD. Roxana López Cruz
Título obtenido: Licenciado en Computación Científica

.....

En la actualidad hay ciertas enfermedades que no se transmiten por contagio directo. Una de estas enfermedades es la obesidad, la cual se presenta en muchos países causando estragos en la salud, y es una causa para generación de otras enfermedades tales como la diabetes, hipertensión, cáncer, etc. Muchas investigaciones estudian a esta enfermedad desde un punto de vista genético-ambiental, de esta forma el modelo propuesto en este trabajo consiste en observar cuales son los efectos que produce tanto el factor genético y el factor ambiente. Se esta considerando 3 grupos en cierta población. Personas que comen saludable, personas que no comen saludable y personas obesas a estos se subdividen por sus genotipos. En cuanto al factor ambiente se refiere cuando las personas con malos hábitos de alimentación influyen en otras (buenos hábitos) y viceversa.

El modelo fue propuesto por Hong F, Kelley V, Molina-Serrano K, Rhodes D, Burkow D, Paredes M; el cual fue elaborado en el Mathematical and Theoretical Biology Institute (MTBI). Sin embargo en el análisis matemático de este modelo se encontró con casos en donde no se pudo decir nada acerca del comportamiento de ciertos puntos de equilibrio. En este trabajo se pretende dar respuesta a uno de los casos aplicando la teoría de la variedad central.

Adicionalmente se propone una implementación computacional en un ambiente web. La cual permitirá una interacción con el usuario de manera muy amigable y remota.

PALABRAS CLAVES: OBESIDAD
GENÉTICO-AMBIENTAL
VARIEDAD CENTRAL
AMBIENTE WEB

ABSTRACT

STABILITY OF A MATHEMATICAL MODEL OF OBESITY WITH A
GENETIC-ENVIRONMENTAL FACTOR

RUBÉN DARIO VÁSQUEZ ALVAREZ

JULY - 2018

Advisor: PhD. Roxana López Cruz
Obtained Title: Degree in Scientific Computing

.....

Nowdays there are certain diseases which are not transmit by direct contagion. One of them is the obesity that remains in some many countries, causing plenty of problems in the health so this also can cause to raise others diseases such as diabetes, hypertension, cancer, etc. There are some investigations which study this disease from a point of view genetic-environmental so the proposed model in this work consist to observe what effects the genetics and environment factors could produce in the obesity. We consider 3 groups in certain population: people who eat healthly, people who do not eat healthly and obesity people. Thoses were divided by their genotypes. When we refer to environment factor we mean that people with appalling habits who influence to others (good habits) and vice versa. The model was proposed by Hong F, Kelley V, Molina-Serrano K, Rhodes D, Burkow D, Paredes M, which was elaborated in the MTBI. However when we analysed mathematically we found with some cases where we could not say anything about behaviour of certain critial points. In this work we pretend to give answer to one of the cases, applying the central manifold theory. In addition we prepose an implementation computational in the web site which allows a splendid interplay with the user.

KEYWORDS: OBESITY
GENETIC-ENVIRONMENTAL
MANIFOLD CENTRAL
WEB SITE

Glorsario

- **Genotipo.**- colección de genes de un individuo. También se refiere a los dos alelos heredados de un gen particular [1].
- **Locus.**-es el lugar específico del cromosoma donde está localizado un gen u otra secuencia de ADN, como su dirección genética. Un conjunto de locus se llama loci [1].
- **Fenotipo.**-cualquier característica observable de un organismo ejemplo: peso, talla, presión sanguínea, tipo de sangre, color de ojos, etc [2].
- **Gen.**-la unidad física básica de la herencia [1].
- **Polimorfismo.**-significa literalmente muchas formas, así pues, el polimorfismo genético, cromosómico o de secuencia del ADN es el responsable de la gran variabilidad existente entre los individuos de una misma especie [3].
- **SNP's.**-son un tipo de polimorfismo que producen una variación en un solo par de bases[1].
- **Alelos.**-es cada una de las dos o más versiones de un gen. Un individuo hereda dos alelos para cada gen, uno del padre y el otro de la madre[1].
- **Fitness.**-es un concepto que involucra la probabilidad de sobrevivir hasta reproducir (y para las especies que cuidan sus hijos, hasta que los hijos sean independientes).
- **Diploide.**-es una célula u organismo que tiene cromosomas emparejados, uno de cada progenitor. En los humanos, todas las células aparte de las sexuales son diploides y tienen 23 pares de cromosomas. Las células sexuales humanas (óvulos y espermatozoides) contienen un solo juego de cromosomas y se conocen como haploides[1].
- **Variedad (topológica).**-es un conjunto el cual localmente tiene una estructura de un espacio euclidiano[4]. En las aplicaciones las variedades a menudo se encuentran como m-superficies dimensionales incrustados en \mathbb{R}^n [5].
- **C^r variedad diferenciable.**- como un tipo especial de variedad topologica que se puede extender a nociones de cálculo diferencial[4].

Índice general

1. Conceptos Básicos	6
1.1. Poblaciones genéticas	6
1.2. Teoría Ecuaciones diferenciales	11
1.2.1. Cambio de coordenadas para sistemas lineales	13
1.2.2. Subespacios estables, inestables y centrales de un sistema lineal	16
1.2.3. Variedad Estable, inestable y central para puntos críticos de sistemas no lineales	17
2. Modelos Matemáticos	24
2.1. Modelos previos	24
2.1.1. Modelo SIR	24
2.1.2. Modelo SEIR	25
2.1.3. Modelo básico de poblaciones genéticas	28
3. Modelo matemático genético-ambiental de la obesidad	30
3.1. Modelo completo	30
3.1.1. Diagrama de Flujo	32
3.1.2. Modelo Simplificado	34
3.2. Escenarios	37
3.2.1. Factor genético, con razón de nacimiento constante en los alelos	37
3.2.2. Factor genético, con razón de nacimiento no-constante en los alelos	43
3.2.3. Factor genético-ambiental, con razón de nacimiento no-constante en los alelos	59
4. Simulación	77
4.1. Resultados	80
4.1.1. Intefaz web	80
4.1.2. Factor genético, con razón de nacimiento constante en los alelos	85
4.1.3. Factor genético, con razón de nacimiento no-constante en los alelos	86
4.1.4. Factor genético-ambiental, con razón de nacimiento no-constante en los alelos	87
5. Conclusiones	88
A. Código fuente de los lenguajes de programación	89

B. Otros Resultados	99
Bibliografía	99

Introducción

En la actualidad se están manifestando enfermedades que con el transcurso del tiempo podrían volverse mundiales; tal es caso de la obesidad. El predominio de la obesidad se ha incrementado dramáticamente en los últimos años; y el riesgo tiende incluso a elevarse aún más en los países desarrollados, quienes ya cuentan con campañas de prevención [6].

Según la OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) define a la obesidad «Como el exceso de peso en los habitantes, que presentan riesgos en su salud por la alta porción de grasa en su cuerpo»[7].

Recientes reportes de la OECD, indican que en 10 países de OECD, la obesidad no ha detenido su incremento, sin embargo, estas variaciones han sido pequeñas en comparación de años anteriores [8].

En el caso de Perú esta enfermedad se ha extendido de manera alarmante y está afectando más a la población infantil. Este es un tema muy preocupante debido a que pone a este grupo etario en un rango de alto riesgo de contraer otras enfermedades relacionadas tales como la diabetes, hipertensión, complicaciones psicológicas, etc [9].

Por otro lado, en el 2015 la obesidad afectó al 17,8 % de la población de 15 y más años de edad que tienen un IMC (índice de masa corporal) mayor que 30. Según su área de residencia hay una diferencia de 12,1 puntos porcentuales entre la población urbana (21,9 %) y rural (9,8 %) que es obesa [10].

Adicionalmente se reportó que el departamento de Tacna el 30,4 % de su población sufre de obesidad, le siguen Tumbes e Ica con 26,2 % cada una, Moquegua 25,7 % y la Provincia Constitucional del Callao 25,4 %. Por el contrario, Huancavelica 7,6 %, Apurímac 8,9 % y Cajamarca 9,5 % presentan menores porcentajes [10].

A nivel mundial, por ejemplo; el riesgo relativo de contraer enfermedades debido a la obesidad fue estimado en 6.74 % para hombres y 12.41 % en mujeres para diabetes de tipo II, 1.84 % en hombres y 2.42 % en mujeres por hipertensión, 1.72 % en hombres y 3.10 % en mujeres por complicaciones arteriales al corazón, 4.20 % en hombres y 1.96 %

mujeres por presencia de osteoporosis, 1.82 % en hombres y 2.64 % en mujeres por cáncer de riñón y 3.22 % por presencia de cáncer endometrial [6].

Segun Wolf y Colditz, 1998. El costo del tratamiento de la obesidad en los Estados Unidos ha tenido un inversión aproximada de 99 billones de USD (dolares americanos) en el año 1995. 52 billones de USD fueron asociados directamente a costos médicos. En Canadá en 2001 el costo fue de 4.3 billones de CAD (dólares Canadienses) de los cuales 1.6 billones de CAD fueron costos directos y 2.7 billones de CAD fueron indirectos. Por otro lado en el Reino Unido fue estimado que, el rango del costo relacionado a la obesidad iba desde 448 millones GBP (libra esterlina britanica) en 1998 a 1.1 billon de GBP en 2004 [6].

Existen dos multicentros de estudios cuya función es la de obtener datos y compararlos. Uno de estos multicentros llamado HELENA (España) que fue fundado en el sexto «framework programme »y el otro multicentro IDEFICS (Alemania).

El multicentro HELENA tiene 4 diferentes proyectos. Los más relevantes con relación a los adolescentes fueron: a) Evaluación transversal de factores de riesgo y b) Evaluación piloto a través de la web sobre el estilo de vida. Por ejemplo para la evaluación transversal, más de 3000 adolescentes fueron reclutados en 10 ciudades de Europa. Se aplicó un conjunto de medidas de estatus nutricional y estilo de vida; fueron evaluados también la ingesta dietetica, conocimiento de nutrición y preferencias de comida. Por otro lado, también se midió la composición de la masa corporal usando antropometría, la actividad física fue medida con acelerómetros y se empleo el cuestionario internacional de actividad física (adaptado para adolescentes). Además de estos estudios, también se revisaron algunos a nivel genómico. Fueron analizados mas de 70 genes en los cuales se estudio 700 SNP's.

El multicentro IDEFICS tiene un proyecto integrado que investiga dos propósitos: por un lado evalúa la etiología de la dieta y el estilo de vida relacionado a las enfermedades y desordenes,enfocándose fuertemente en la obesidad y sobrepeso de los niños y adolescentes, por otro lado implementa programas de prevención. Para aquellos propósitos IDEFICS ha reclutado aproximadamente 16,000 niños de 6-8 años en 8 países de Europa. En general la ejecución del programa incluye medidas antropométricas, parámetros clínicos como: presión de la sangre, colección de urea, saliva, análisis genéticos; acelerometro para evaluar la actividad física, algunos evalúan el test para la aptitud física, evaluación del comportamiento nutricional mediante cuestionarios de comidas frecuentes y entre otras evaluaciones [6].

Esta idea de establecer proyectos con el fin de hacer estudios experimentales y luego compararlos con otros países puede ser muy útil para comunicar a la población sobre el problema de la obesidad. Desafortunadamente esta clase de proyectos solo existen en países desarrollados [6].

En el caso de Peru existe un centro de investigación llamado INEI (Instituto Nacional de Estadística e Informática) que por medio de la ENDES (Encuesta Demográfica y de Salud Familiar) logra recolectar datos sobre obesidad en el Perú.

En el estudio de la obesidad, se tienen muchos factores en cuenta los cuales pueden ser sociales, genéticos, geográficos, etc. En muchos estudios tratan a la obesidad desde un punto de vista social por ejemplo *Enjima.et al* [11] plantea un modelo matemático SIR, que toma en cuenta 3 clases de poblaciones, no obesos (susceptibles), obesos (infectados), ex-obesos (recuperados). **Su estudio se realiza a un nivel social, pues existiría interacción entre un obeso y un no-obeso. Esto resulta ser también un factor, pues la educación influirá en la obesidad** [8]. Por otro lado *Thomas .et al* [12] plantea otro modelo basándose en los IMC, esta medida es un indicador de la grasa corporal, aunque no mide exactamente la grasa del cuerpo pero las investigaciones han mostrado que IMC se relaciona directamente con la grasa corporal [13]. En su trabajo separa a la población según el IMC.

El presente trabajo se enfocará en dos factores, el genético y el ambiental, los cuales en estos tiempos, se estudian de manera conjunta [14]. Por un lado se han realizado varios estudios a nivel genético y se ha encontrado, que algunos rasgos fenotípicos pueden ser heredados, tales como IMC, suma de grosor del pliegue cutáneo, grasa corporal, y niveles de leptina, fue así como investigadores empezaron con la búsqueda del gen responsable. Para encontrar al gen los investigadores se enfocaron en el locus y sus funciones, y en esa búsqueda lograron identificar 127 candidatos de los cuales solo les llamó la atención sus polimorfismos. En 2007, la WTCC (the welcome trust case control consortium) reportó que el polimorfismo **rs9939609** fue mas significativamente relacionado con el riesgo de obesidad, este polimorfismo pertenecía al gen FTO (fat mass and obesity-associated protein) el cual se encuentra en el cromosoma 16, el cual tuvo una fuerte contribución en los fenotipos de obesidad en adultez y en niñez [6]. De particular interés es la distribución amplia del riesgo de tener el gen FTO en la población europea es de 63 heterocigotos y 16 homocigotos, es decir si se estima una porción de personas que tiene una descendencia dominante [6]. En estudios recientes de GWA (Genome Wide Association) se encontró que el polimorfismo **rs17782313** era el responsable de la obesidad monogénica (gen mcr4).

Por otro lado la dieta y el estilo de vida juegan un rol importante en la obesidad, a esto se denomina factor ambiente. Para explicar como influye este factor se basara en la energía que entra y en la energía que sale del cuerpo, entonces se dirá que una persona puede ser susceptible a ser obesa si la energía que entra es mucho mayor a la que sale, para que suceda este hecho el estilo de vida tendría que ser muy desordenado, por ejemplo, no comer saludable, sedentarismo,[6]. Estos comportamientos pueden ser contagiados entre personas en términos de interactuar una con otra.

Se ha observado que existen personas con sobrepeso que son sedentarias, en estudios experimentales fueron sometidas a una intensa actividad física en donde se reveló que su

cuerpo no estaba acostumbrado a dicha actividad y mucho menos a una mas intensa, por lo que se sugirió en campañas de concientización que la actividad física para adolescentes y niños con sobrepeso y obesos fuera moderada para lograr que sea rutinaria y fructífera. En otras palabras la actividad física es fundamental para evitar este tipo de enfermedad, sin embargo si una persona no tiene ese estilo de vida es necesario hacerlo rutinario [6].

Si se enfoca en la forma de alimentarse, debido al tiempo, en estos días hay un gran cantidad de restaurantes de comida rápida que capta la atención de varios usuarios debido a la cantidad de porción que se ingiere además de tipo de bebida gaseosa; entonces esta situación ha llevado a investigar el impacto de los restaurantes de comida rápida en poblaciones con sobrepeso. Para llevar a cabo este estudio se comenzó con los colegios, algunos de ellos con ambiente no saludable contribuía a un estilo de vida no saludables y probablemente a la obesidad en los estudiantes. Otra forma de influir en el estilo de vida de los niños y adolescentes son los comerciales de la televisión[6].

Hasta ahora se ha explicado esta enfermedad con los factores genético y ambiental por separados, pero ¿Por qué genético-ambiental? Esto está basado en un teoría propuesta por Neel, que habla sobre la interacción de la predisposición genética «hacia el almacenamiento de energía»el cual fue heredado de nuestros ancestros y estilo de vida desordenado en los tiempos modernos, la predisposición genética es descrita por el «genotipo ahorrativo»el cual, se dice que cierta variación genética favoreció a nuestros ancestros un almacenamiento de energía durante la hambruna y las heladas. Sin embargo la disponibilidad de comida y la inactividad física hizo que estas variaciones genéticas confieran un gran riesgo de trastornos metabólicos y acumulación de grasa en el cuerpo ([6],[15]).

Para plasmar matemáticamente la teoría biológica de este fenómeno, obviamente teniendo en cuenta algunas hipótesis que más adelante se darán a conocer, se planteó un modelo matemático basado en ecuaciones diferenciales cuyo objetivo es estudiar el comportamiento de la población obesa basándose en el factor genético y ambiental.

Para entender un poco mejor que es un modelo matemático, primero se debe comprender que es un modelo. Se definirá modelo como la representación o descripción de algo que no puede ser directamente observado [16], así surge la idea de modelamiento que es la actividad en cual pensamos como hacer modelos para describir comportamientos de algún objeto de interés. Para describir dichos comportamientos se puede usar palabras, dibujos, programas de computadoras, formulas matemáticas, en otras palabras el moldeamiento se puede hacer usando muchos lenguajes incluso simultáneamente. Debido a que en este caso se esta usando un lenguaje matemático se puede definir a un modelo matemático como la representación matemática del comportamiento del mundo real.

La importancia del modelamiento matemático es que utiliza partes fundamentales del método científico, ya que en el proceso de modelar toma partes fundamentales este. Para explicar un poco mejor esto, se dirá que hay dos tipos de «mundos»: mundo real y mundo

conceptual. El «mundo real» es aquel donde se observan los fenómenos y comportamientos, los cuales son objetos de estudio. En el «mundo conceptual», es abstracto, como por ejemplo, la teoría matemática, que el hombre ha establecido, gracias a estas herramientas él será capaz de entender el «mundo real». Este mundo tiene tres estados: **observación**, parte del método científico en donde se recolecta datos a través de experimentos o evidencia empírica; **modelamiento**, parte en donde se analiza las observaciones con el fin de construir un modelo matemático, modelos que: describirán, explicarán el fenómeno y predecir su comportamiento; **predicción**, parte del método científico que nos va a brindar un posible comportamiento de un fenómeno que aún no ha ocurrido en el «mundo real». A pesar de que los modelos matemáticos predicen, estos pueden ser efectivos o pueden ser refutables.

La estructura del presente trabajo está organizada de la siguiente manera:

En el capítulo 1 se describió un poco de poblaciones genéticas las cuales son representadas matemáticamente respetando las leyes de Mendel y Hardy-Weinberg. Seguidamente se enfoca en la teoría de Ecuaciones diferenciales, tomando algunos conceptos y teoremas de existencia, unicidad y álgebra lineal. Finalmente se presentaron conceptos básicos de la teoría de la variedad central.

En el capítulo 2 se revisó en ver los antecedentes del modelo que se va a estudiar.

En el capítulo 3 se analizó matemáticamente el modelo de la obesidad con factor genético-ambiental : existencia, unicidad, invarianza positiva en todos los 3 casos de los cuales en los dos últimos se presentan puntos en donde, uno de los autovalores asociados al Jacobiano de estos puntos son ceros, en donde no se pudo responder nada acerca de su estabilidad. Sin embargo solo se presentó solución al tercer caso usando la teoría de la variedad central.

En capítulo 4 se muestran las simulaciones de los casos estudiados y son mostrados con sus respectivas interpretaciones. Además se muestra la forma de combinar la parte comercial y la parte científica con la finalidad de hacer una interfaz amigable que nos permita visualizar las soluciones del modelo planteado y sus respectivos casos.

En capítulo 5 se exhiben las conclusiones correspondientes al estudio del modelo propuesto.

Finalmente en los apéndices se encuentran el código que implementa el algoritmo en el lenguaje de programación Python que aproxima las soluciones del modelo y en el otro apéndice, otros resultados usados.

Capítulo 1

Conceptos Básicos

Para entender el modelo, se introducirá conceptos como: poblaciones genéticas, en donde se hablará sobre la ley de Hardy-Weinberg. Por otro lado se presentará herramientas matemáticas, las cuales serán útiles en el estudio analítico del presente problema.

1.1. Poblaciones genéticas

Se necesita formular una relación específica entre frecuencias de los alelos y de los genotipos.

Se considera una población de N individuos diploides. Sean los alelos A, a (dominante y recesivo respectivamente). Se considera las subpoblaciones con su condición genética, genotipos AA, aa, Aa (homocigotos y heterocigotos)([17])

N_{AA} : número de individuos con genotipo AA .

N_{Aa} : número de individuos con genotipo Aa .

N_{aa} : número de individuos con genotipo aa .

$$N = N_{AA} + N_{Aa} + N_{aa} \quad (1.1)$$

Se designa la frecuencia o proporción de los tres tipos de individuos:

$$\begin{aligned} X &= \frac{N_{AA}}{N} \\ Y &= \frac{N_{Aa}}{N} \\ Z &= \frac{N_{aa}}{N} \end{aligned} \quad (1.2)$$

Utilizando (1.2), entonces (1.1) se convierte en:

$$X + Y + Z = 1 \quad (1.3)$$

La pregunta es: Si se tiene las frecuencias de los alelos, ¿se puede calcular la frecuencia de los genotipos? Para lograr esto se necesita plantear algunas suposiciones:

1. Tamaño de la población es muy grande.
2. Ocurrencia de apareamiento aleatorio.
3. No hay mutación.
4. No hay emigración.

Con esas suposiciones es como se formulará matemáticamente el principio de Hardy-Weinberg ([18]).

Se procede hacer un apareamiento aleatorio para hallar las proporciones de individuos de la siguiente generación:

Madre	Padre	Frecuencia	Prob(AA)	Prob(Aa)	Prob(aa)
AA	AA	X^2	1	0	0
AA	Aa	XY	0.5	0.5	0
AA	aa	XZ	0	1	0
Aa	AA	YX	0.5	0.5	0
Aa	Aa	Y^2	0.25	0.5	0.25
Aa	aa	YZ	0	0.5	0.5
aa	AA	ZX	0	1	0
aa	Aa	ZY	0	0.5	0.5
aa	aa	Z^2	0	0	1

Cuadro 1.1: Probabilidades y frecuencias

Para hallar las probabilidades en los apareamientos se procede a aplicar las leyes de Mendel, por ejemplo. Si se aparean individuos con genotipo AA y AA se obtiene el siguiente resultado:

Alelo	A	A
A	AA	AA
A	AA	AA

Cuadro 1.2: Primer apareamiento

Del cuadro (1.2) se deduce: después de este apareamiento, el 100 % de toda la población tendrá el genotipo AA. Entonces la probabilidad de que la siguiente generación tenga el genotipo AA es 1 y para los demás genotipos es 0, ver cuadro (1.1).

Por otro lado la frecuencia relativa se halla multiplicando la proporciones de cada genotipo ([19]) es decir:

$$Fre(AA \times AA) = Pro(AA)Pro(AA) = X.X = X^2 \quad (1.4)$$

Se hace un apareamiento aleatorio de la población, para obtener la siguiente generación la cual denotaremos X', Y', Z' . Se procede a multiplicar la frecuencia de cada apareamiento con su respectiva probabilidad (ver cuadro (1.1))

$$\begin{aligned} X' &= Fre(AA \times AA) + \frac{Fre(AA \times Aa)}{2} + \frac{Fre(Aa \times AA)}{2} + \frac{Fre(Aa \times Aa)}{4} \\ X' &= X^2 + XY + \frac{Y^2}{4} \\ Y' &= \frac{Fre(AA \times Aa)}{2} + Fre(AA \times aa) + \frac{Fre(Aa \times AA)}{2} + \frac{Fre(Aa \times Aa)}{2} \\ &\quad + \frac{Fre(Aa \times aa)}{2} + Fre(aa \times AA) + \frac{Fre(aa \times Aa)}{2} \\ Y' &= \frac{XY}{2} + XZ + \frac{YX}{2} + \frac{Y^2}{2} + \frac{YZ}{2} + ZX + \frac{ZY}{2} \\ Y' &= XY + 2XZ + YZ + \frac{Y^2}{2} \\ Z' &= \frac{Fre(Aa \times Aa)}{4} + \frac{Fre(Aa \times aa)}{2} + \frac{Fre(aa \times Aa)}{2} + Fre(aa \times aa) \\ Z' &= Z^2 + YZ + \frac{Y^2}{4} \end{aligned}$$

Después del cálculos se tiene:

$$\begin{aligned} X' &= \left(X + \frac{Y}{2}\right)^2 \\ Y' &= 2\left(\frac{Y}{2} + Z\right)\left(X + \frac{Y}{2}\right) \\ Z' &= \left(Z + \frac{Y}{2}\right)^2 \end{aligned} \quad (1.5)$$

Para obtener la siguiente generación se basa en (1.5). Sea X'', Y'', Z'' las proporciones de la siguiente generación.

$$\begin{aligned} X'' &= \left(X' + \frac{Y'}{2}\right)^2 \\ Y'' &= 2\left(\frac{Y'}{2} + Z'\right)\left(X' + \frac{Y'}{2}\right) \\ Z'' &= \left(Z' + \frac{Y'}{2}\right)^2 \end{aligned}$$

Aplicando (1.3) y (1.5)

$$\begin{aligned}
 X'' &= \left(\left(X + \frac{Y}{2} \right)^2 + \left(\frac{Y}{2} + Z \right) \left(X + \frac{Y}{2} \right) \right)^2 \\
 &= \left(\left(X + \frac{Y}{2} \right) \left(X + \frac{Y}{2} + Z + \frac{Y}{2} \right) \right) \\
 &= \left(\left(X + \frac{Y}{2} \right) (X + Y + Z) \right)^2 \\
 &= \left(\left(X + \frac{Y}{2} \right) \underbrace{\left(X + Y + Z \right)}_1 \right)^2 \\
 &= \left(X + \frac{Y}{2} \right)^2 \\
 &= X'
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 Y'' &= 2 \left(\left(Z + \frac{Y}{2} \right) \left(X + \frac{Y}{2} \right) + \left(Z + \frac{Y}{2} \right)^2 \right) \left(\left(Z + \frac{Y}{2} \right) \left(X + \frac{Y}{2} \right) + \left(X + \frac{Y}{2} \right)^2 \right) \\
 &= 2 \left(\left(Z + \frac{Y}{2} \right) \left(X + \frac{Y}{2} + Z + \frac{Y}{2} \right) \right) \left(\left(X + \frac{Y}{2} \right) \left(X + \frac{Y}{2} + Z + \frac{Y}{2} \right) \right) \\
 &= 2 \left(\left(Z + \frac{Y}{2} \right) (X + Y + Z) \right) \left(\left(X + \frac{Y}{2} \right) (X + Y + Z) \right) \\
 &= 2 \left(\left(Z + \frac{Y}{2} \right) \underbrace{\left(X + Y + Z \right)}_1 \right) \left(\left(X + \frac{Y}{2} \right) \underbrace{\left(X + Y + Z \right)}_1 \right) \\
 &= 2 \left(Z + \frac{Y}{2} \right) \left(X + \frac{Y}{2} \right) \\
 &= Y'
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 Z'' &= \left(\left(Z + \frac{Y}{2} \right)^2 + \left(\frac{Y}{2} + Z \right) \left(X + \frac{Y}{2} \right) \right)^2 \\
 &= \left(\left(Z + \frac{Y}{2} \right) \left(X + \frac{Y}{2} + Z + \frac{Y}{2} \right) \right) \\
 &= \left(\left(X + \frac{Y}{2} \right) (X + Y + Z) \right)^2 \\
 &= \left(\left(Z + \frac{Y}{2} \right) \underbrace{\left(X + Y + Z \right)}_1 \right)^2 \\
 &= \left(Z + \frac{Y}{2} \right)^2 \\
 &= Z'
 \end{aligned}$$

Teorema 1.1 (Teorema de Hardy-Weinberg). ([20]) *Bajo las condiciones dadas en una población. Teniendo las frecuencias de los genotipos $X(AA), Y(Aa)$ e $Z(aa)$. Estas alcanzan después de un apareamiento aleatorio una frecuencia estable. $x^2, 2x(1-x)$ y $(1-x)^2$ donde $x = X + \frac{Y}{2}$ y $1-x = \frac{Y}{2} + Z$, además si las frecuencias son de la forma: $x^2, 2x(1-x)(1-x)$ y $(1-x)^2$ entonces las frecuencias son estables para todas las generaciones.*

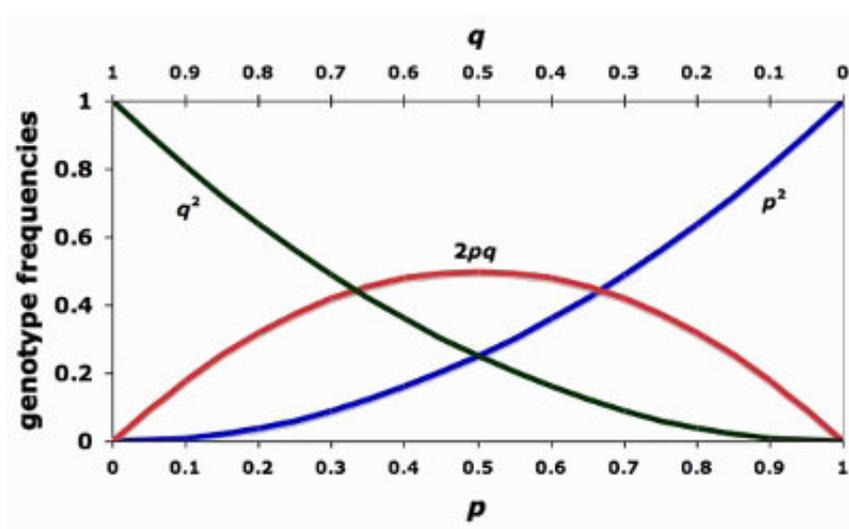


Figura 1.1: Principio de Hardy-Weinberg, Tomado de [21]

1.2. Teoría Ecuaciones diferenciales

En esta sección se revisa sobre la teoría de ecuaciones diferenciales, la cual será aplicada en el desarrollo del problema.

Definición 1.1 ([22]). Sea $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ una matriz, entonces el número λ es llamado autovalor si:

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

Un autovector asociado al autovalor λ es un vector diferente de cero tal que:

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

En donde I representa la matriz identidad.

Definición 1.2 ([5]). Se considera en general un campo vectorial autónomo:

$$x' = f(x) \tag{1.6}$$

Sea $\bar{x} \in \mathbb{R}^n$, entonces se dice que \bar{x} es punto de equilibrio de f , si satisface

$$f(\bar{x}) = 0 \tag{1.7}$$

Es decir son soluciones constantes, o que no cambia en el tiempo.

Definición 1.3 ([23]). Si $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es diferenciable en \bar{x} entonces las derivadas parciales $\frac{\partial f}{\partial x_j}; j = 1, \dots, n$ todas existen en \bar{x} .

$$Df(\bar{x})x = \sum_{j=1}^n \frac{\partial f(\bar{x})}{\partial x_j} x_j, \forall x \in \mathbb{R}^n$$

Esto es, si f es una función diferenciable la derivada Df es dada por la $n \times n$ matriz jacobiana la cual será denotada:

$$Df(x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

Definición 1.4 ([24]). Sea $x' = f(x)$ un sistema no lineal y \bar{x} un punto de equilibrio de f entonces:

- Se dice que \bar{x} es un punto hiperbólico si los autovalores de $Df(\bar{x})$ son diferentes de cero.
- Se dice que \bar{x} es un punto no-hiperbólico si alguno de los autovalores de $Df(\bar{x})$ es cero.

Definición 1.5 ([23]). Sea $x' = f(x)$ un sistema no lineal, sea \bar{x} un punto de equilibrio de este entonces:

- Se dice que \bar{x} es un punto atractor o estable si todos sus autovalores de $Df(\bar{x})$ son menores que cero.
- Se dice que \bar{x} es un punto silla o inestable si alguno de los autovalores de $Df(\bar{x})$ es mayor que cero.

Teorema 1.1 (Teorema de existencia y unicidad para sistemas lineales). ([25]) Si $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ y $x_0 \in \mathbb{R}^n$ entonces existe una única solución del P.V.I

$$\begin{aligned} x' &= Ax \\ x(0) &= x_0 \end{aligned} \tag{1.8}$$

y es dada por:

$$\begin{aligned} \phi : \mathbb{R} &\longrightarrow \mathbb{R}^n \\ t &\longrightarrow \phi(t) = e^{tA}x_0 \end{aligned}$$

Definición 1.6. ([25]) Sea $U \subseteq \mathbb{R}^n$ un abierto y $f : U \longrightarrow \mathbb{R}^n$ un campo vectorial.

1. Decimos que f es de Lipschitz en U si y solo si $\exists C > 0$ tal que

$$|f(x) - f(y)| < C|x - y|; \forall x, y \in U$$

2. Decimos que f es localmente de Lipschitz en U si solo si $\forall x_0 \in U, \exists r = r(x_0) > 0$ tal que f es de Lipschitz en $Br[x_0] \subseteq U$.

Teorema 1.2. ([23]) Sea $f : U \longrightarrow \mathbb{R}^n$ una función continua. Donde U es un subconjunto abierto en \mathbb{R}^n denotemos por:

$$\frac{\partial f}{\partial x} := \left(\frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right), i = 1 : n$$

Si $\frac{\partial f}{\partial x}$ es continua en U , entonces f es localmente de Lipschitz sobre U

Teorema 1.3 (Teorema de Picard). ([25]) Sea $U \subseteq \mathbb{R}^n$ un subconjunto abierto y $f : U \longrightarrow \mathbb{R}^n$ un campo vectorial. Si f es localmente de Lipschitz en U entonces para cualquier $t_0 \in \mathbb{R}$ existe una única solución del P.V.I.:

$$\begin{aligned} x' &= f(x) \\ x(0) &= x_0 \end{aligned} \tag{1.9}$$

definida en el intervalo $I_\alpha[t_0] = [t_0 - \alpha, t_0 + \alpha]$, donde $\alpha = \frac{r}{N}$

y $N > \max \{ |f(x)|; x \in Br[x_0] \}$

1.2.1. Cambio de coordenadas para sistemas lineales

Los siguientes resultados fueron tomados de ([26])

Definición 1.7. Una transformación $T : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es lineal si cumple:

$$T(\alpha x + \beta y) = \alpha T x + \beta T y, \forall \alpha, \beta \in \mathbb{R}; x, y \in \mathbb{R}^n \quad (1.10)$$

Teorema 1.4. Una matriz $B \in \mathbb{R}^{n \times n}$ es invertible si y solo si $\det(B) \neq 0$

Sea $T : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ definida de la siguiente forma:

$$T x = B x \quad (1.11)$$

donde $B \in \mathbb{R}^{n \times n}$.

Afirmación 1.1. T es lineal

Demostración. En efecto dados $\alpha, \beta \in \mathbb{R}$ y $x, w \in \mathbb{R}^n$

$$\begin{aligned} T(\alpha x + \beta w) &= B(\alpha x + \beta w) \\ &= B(\alpha x) + B(\beta w) \\ &= \alpha B x + \beta B w \\ &= \alpha T x + \beta T w \end{aligned} \quad (1.12)$$

Por lo tanto, T es lineal □

Observación Una transformación lineal $T : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ definida como (1.11) se dice que es invertible si solo si B es invertible.

Teorema 1.5 (diagonalización). Si los autovalores $\lambda_1, \dots, \lambda_n$ de una matriz $B \in \mathbb{R}^{n \times n}$ son reales y distintos entonces el conjunto $\{v_1 \dots v_n\}$ de autovectores asociados a sus respectivos autovalores forman una base en \mathbb{R}^n , la matriz $P = (v_1, \dots, v_n)$ es invertible y $P^{-1}AP = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_n)$.

La técnica algebraica de diagonalización será usada para reducir sistemas de EDO's lineales.

Sea el sistema lineal:

$$x' = A x \quad (1.13)$$

con $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ y con sus autovalores $\lambda_1, \dots, \lambda_n$ reales y distintos.

Entonces según el teorema (1.5) $\exists P^{-1}$ invertible tal que $P^{-1}AP = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_n)$ de esa forma se puede considerar la siguiente transformación lineal invertible (pues P^{-1} también lo es):

$$\begin{aligned} T : \mathbb{R}^n &\longrightarrow \mathbb{R}^n \\ x &\longrightarrow Tx = y = P^{-1}x \end{aligned}$$

Entonces (1.13) puede ser transformado a:

$$y' = \text{dia}(\lambda_1, \dots, \lambda_n)y \quad (1.14)$$

En efecto se tiene que:

$$\begin{aligned} Tx = y = P^{-1}x \\ y' = P^{-1}x' \\ y' = P^{-1}Ax \\ y' = P^{-1}APy \\ y' = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_n)y \end{aligned} \quad (1.15)$$

Esto quiere decir que la aplicación T convierte soluciones de $x' = Ax$ a soluciones de $y' = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_n)y$. Alternativamente, T^{-1} lleva las soluciones de $y' = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_n)y$ a las soluciones de $x' = Ax$.

Ejemplo 1. ([23]) Consideremos el siguiente sistema lineal:

$$\begin{aligned} x'_1 &= -x_1 - 3x_2 \\ x'_2 &= 2x_2 \end{aligned} \quad (1.16)$$

Se identifica rápidamente la matriz A :

$$A = \begin{pmatrix} -1 & -3 \\ 0 & 2 \end{pmatrix}$$

Se calcula los autovalores y los autovectores asociados:

$$\lambda_1 = -1, \lambda_2 = 2 \text{ y } V_1 = (1, 0), V_2 = (-1, 1)$$

Entonces el punto $(0, 0)$ es inestable (por definición) y además $\exists P$ invertible tal que:

$$P = \begin{pmatrix} 1 & -1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, P^{-1} = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Tomando la siguiente transformación $Tx = P^{-1}x = y$ se obtiene el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} y'_1 &= -y_1 \\ y'_2 &= 2y_2 \end{aligned} \quad (1.17)$$

Este último sistema es equivalente al sistema anterior. Gráficamente utilizando PPLANE [27]. Se puede observar como afecta la transformación pero el comportamiento de las soluciones sigue siendo la misma:

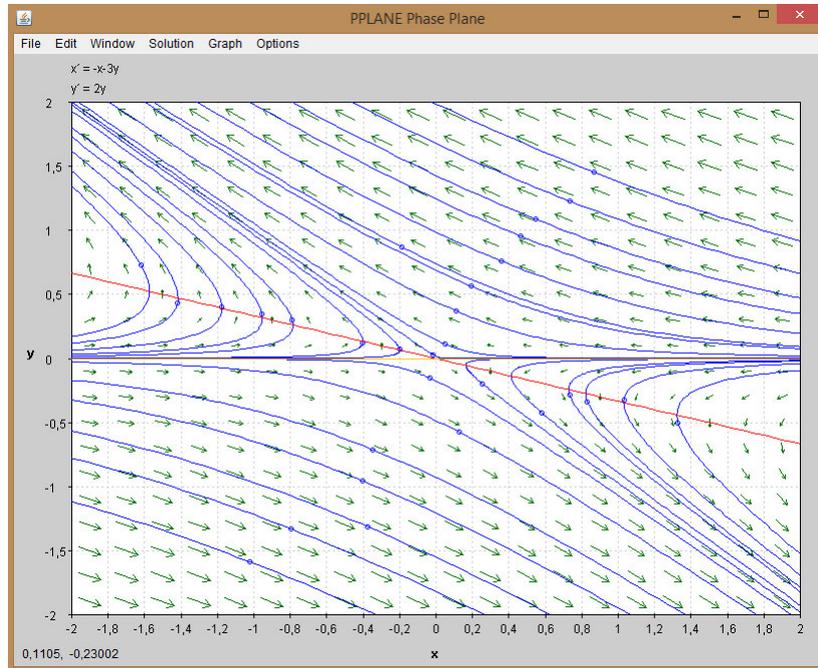


Figura 1.2: Orbitas del sistema original

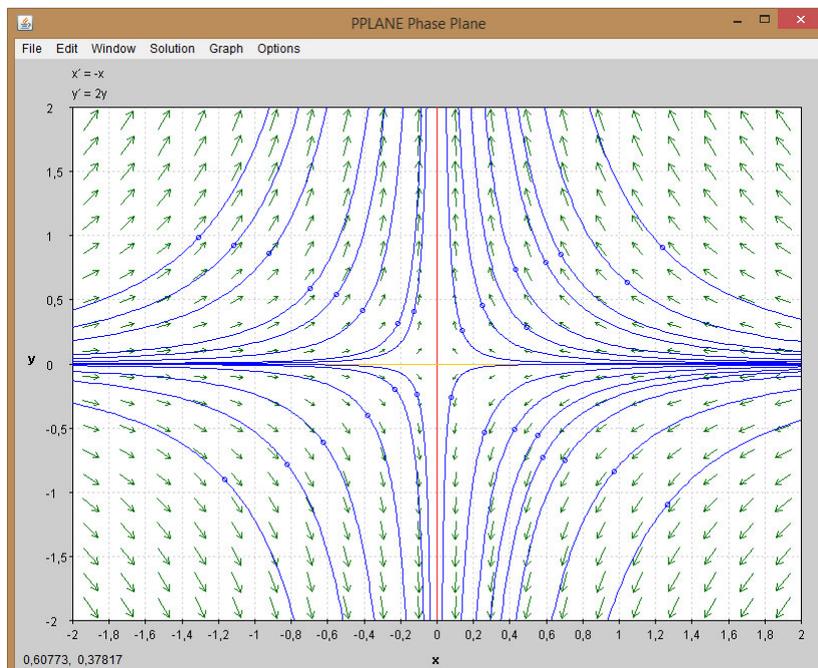


Figura 1.3: Orbitas del sistema transformado

Definición 1.8 ([5]). Sea $S \subset \mathbb{R}^n$ un conjunto, entonces:

Se dice que S es invariante bajo el campo vectorial $x' = f(x)$ si para $x_0 \in S$ se tiene $x(t, 0, x_0) \in S, \forall t \in \mathbb{R}$ (donde $x(0, 0, x_0)$).

Si se restringe para $(t \geq 0)$ entonces se refiere a S como un conjunto invariante positivo y para tiempo negativo conjunto invariante negativo.

Esto quiere decir que si se toma un valor cualquiera en el conjunto S entonces aplicando cierta transformación ese valor seguirá permaneciendo en S .

Definición 1.9 ([5]). Un conjunto $S \subset \mathbb{R}^n$ se dice ser un $C^r (r \geq 1)$ variedad invariante si S tiene una estructura C^r variedad diferenciable. Similarmente un conjunto invariante positivo (respectivamente negativo) $S \subset \mathbb{R}^n$ se dice ser un $C^r (r \geq 1)$ positivamente (respectivamente negativo) una variedad invariante si S tiene una estructura C^r variedad diferenciable.

1.2.2. Subespacios estables, inestables y centrales de un sistema lineal

Los siguientes resultados pueden ser revisados en ([23]) y ([5])

Sea un sistema lineal:

$$\frac{dx}{dt} = Ax, x \in \mathbb{R}^n \quad (1.18)$$

donde A es una matriz constante $n \times n$. La solución de sistema lineal a través de el punto $x_0 \in \mathbb{R}^n$ en $t = 0$ es dado por:

$$x(t) = e^{At}x_0$$

donde

$$e^{At} = I + At + \frac{1}{2!}A^2t^2 + \frac{1}{3!}A^3t^3 + \dots$$

En donde I se denota como la matriz identidad.

Se define E^s, E^u, E^c subespacios respectivamente del sistema (1.18) que son definidos como:

$$\begin{aligned} E^s &= \text{span}\{e_1, \dots, e_s\} \\ E^u &= \text{span}\{e_{s+1}, \dots, e_{s+u}\}, s + u + c = n \\ E^c &= \text{span}\{e_{s+u+1}, \dots, e_{s+u+c}\} \end{aligned} \quad (1.19)$$

Donde e_1, \dots, e_s son los autovectores de A , correspondiente a los autovalores de A teniendo parte negativa, e_{s+1}, \dots, e_{s+u} son los autovectores de A correspondiente a los autovalores con parte real positiva finalmente $e_{s+u+1}, \dots, e_{s+u+c}$ son los autovectores de A correspondiente a los autovalores con parte real cero. E^s, E^u and E^c se refieren a los subespacios estable, inestable y central respectivamente.

Se puede representar \mathbb{R}^n como la suma directa de los tres subespacios denotado E^s, E^u, E^c . Esto es:

$$\mathbb{R}^n = E^s \oplus E^u \oplus E^c$$

Observación

E^s, E^u y E^c son ejemplos de subespacios invariantes al flujo e^{At} , por ejemplo si se toma un punto $y_0 \in E^s$ entonces $e^{At}y_0 \in E^s$, para $t \rightarrow \infty$

1.2.3. Variedad Estable, inestable y central para puntos críticos de sistemas no lineales

Los siguientes resultados acerca de variedades, fueron tomados de ([5])

Sea el sistema no lineal:

$$x' = f(x), x \in \mathbb{R}^n \tag{1.20}$$

Sea $x = \bar{x}$ un punto de equilibrio. La pregunta es ¿Qué se puede decir sobre la naturaleza de las soluciones del punto $x = \bar{x}$? Como ya se tiene conceptos básicos sobre sistemas lineales entonces el sistema no lineal pasara hacer linealizado a través del polinomio de Taylor alrededor del punto cero, en donde es más fácil su estudio. Para esto se hace lo siguiente:

Se transforma el punto $x = \bar{x}$ al origen vía la traslación $y = x - \bar{x}$ así (1.20) se convierte en:

$$y' = f(\bar{x} + y), y \in \mathbb{R}^n \tag{1.21}$$

Por la expansión de Taylor, $f(\bar{x} + y)$ cerca de $x = \bar{x}$:

$$y' = f(\bar{x}) + Df(\bar{x})y + R(y), y \in \mathbb{R}^n \tag{1.22}$$

donde $R(y) = O(|y|^2)$ y se conoce que $f(\bar{x}) = 0$, pues \bar{x} es un punto de equilibrio.

Así se tiene que (1.22)

$$y' = Df(\bar{x})y + R(y), y \in \mathbb{R}^n \quad (1.23)$$

Debido que se está linealizando, $R(y)$ es despreciado:

$$y' = Df(\bar{x})y, y \in \mathbb{R}^n \quad (1.24)$$

Donde $A = Df(\bar{x})$ tiene la información acerca de la naturaleza de las soluciones de punto $x = \bar{x}$ de la ecuación no lineal. Sin embargo, esto siempre sera útil si el punto es hiperbólico, gracias al teorema de Hartman-Grobman ([23]); pero en el problema que es presentado en este trabajo se tiene un punto no-hiperbólico, en ese caso la parte linealizada ya no dará información suficiente de este.

Para saber el comportamiento de un punto no-hiperbólico se tendrá que tener en cuenta el $R(y)$, tomando (1.23)

Por otro lado por el cambio de coordenadas se puede llevar (1.24) a la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} u' \\ v' \\ w' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_s & 0 & 0 \\ 0 & A_u & 0 \\ 0 & 0 & A_c \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \\ w \end{pmatrix} \quad (1.25)$$

donde $T^{-1}y = (u, v, w) \in \mathbb{R}^s \times \mathbb{R}^u \times \mathbb{R}^c, s+u+c = n$, A_s es una matriz de $s \times s$ y contiene autovalores con parte real negativa, A_u es un matriz de $u \times u$ que contiene autovalores con parte real positiva y finalmente se tiene A_c es un matriz de $c \times c$ y contiene los autovalores con parte real cero.

Se usa el mismo cambio de coordenadas se puede llevar (1.23) a la siguiente forma:

$$\begin{aligned} u' &= A_s u + R_s(u, v, w) \\ v' &= A_u v + R_u(u, v, w) \\ w' &= A_c w + R_c(u, v, w) \end{aligned} \quad (1.26)$$

Donde $R_s(u, v, w)$, $R_u(u, v, w)$ y $R_c(u, v, w)$ son los primeros s , u , and c componentes, respectivamente del vector $T^{-1}R(Ty)$

El estudio de la variedad central se enfocará en (1.26)

Teorema 1.6. *Supongamos que (1.26) es C^r , $r \geq 2$. Entonces el punto fijo $(u, v, w) = 0$ posee una C^r variedad invariante estable $W_{loc}^s(0)$, una C^r variedad invariante inestable $W_{loc}^u(0)$, una C^r variedad invariante central $W_{loc}^c(0)$ todas interceptando en $(u, v, w) = 0$. Estas variedades son tangentes a los subespacios invariantes del campo vectorial (1.25) en el origen y por lo tanto son localmente representados como curvas ó superficies. En particular se tiene:*

$$\begin{aligned}
W_{loc}^s(0) &= \{(u, v, w) \in \mathbb{R}^s \times \mathbb{R}^u \times \mathbb{R}^c \mid v = h_v^s(u), w = h_w^s(u); Dh_v^s(0) = 0, Dh_w^s(0) = 0; \\
&\quad |u| \text{ suficiente pequeño}\} \\
W_{loc}^u(0) &= \{(u, v, w) \in \mathbb{R}^s \times \mathbb{R}^u \times \mathbb{R}^c \mid u = h_u^u(v), w = h_w^u(v); Dh_u^u(0) = 0, Dh_w^u(0) = 0; \\
&\quad |v| \text{ suficiente pequeño}\} \\
W_{loc}^c(0) &= \{(u, v, w) \in \mathbb{R}^s \times \mathbb{R}^u \times \mathbb{R}^c \mid u = h_u^c(w), v = h_v^c(w); Dh_u^c(0) = 0, Dh_v^c(0) = 0; \\
&\quad |w| \text{ suficiente pequeño}\}
\end{aligned} \tag{1.27}$$

Donde $h_v^s(u)$, $h_w^s(u)$, $h_u^u(v)$, $h_w^u(v)$, $h_u^c(w)$ y $h_v^c(w)$ son funciones de clase C^r . Mas aún las trayectorias en $W_{loc}^s(0)$ y $W_{loc}^u(0)$ tienen las mismas propiedades asintóticas en E^s y E^u respectivamente. Principalmente las trayectorias de (1.25) con condiciones iniciales en $W_{loc}^s(0)$ ($W_{loc}^u(0)$) aproxima con una tasa exponencial asintóticamente como $t \rightarrow +\infty$ (respectivamente $t \rightarrow -\infty$).

Variedad central para campos vectoriales

Si en el (1.26) no existiera el subespacio inestable, es decir $E^u = 0$ entonces (1.26) se convierte en:

$$\begin{aligned}
x' &= Ax + f(x, y) \\
y' &= By + g(x, y), (x, y) \in \mathbb{R}^c \times \mathbb{R}^s
\end{aligned} \tag{1.28}$$

$$\begin{aligned}
f(0, 0) &= 0, Df(0, 0) = 0 \\
g(0, 0) &= 0, Dg(0, 0) = 0
\end{aligned} \tag{1.29}$$

Gracias al cambio de coordenadas podemos llegar a la forma (1.28) en una vecindad del punto fijado $(0, 0)$.

En la ecuación (1.28), A es una matriz de $c \times c$ con autovalores con parte real cero. B es una matriz con autovalores con parte real negativa, $f, g \in C^r$ ($r \geq 2$)

Definición 1.10 (Variedad central). *Una variedad central local ($W_{loc}^c(0)$) para (1.28) es una variedad invariante definida por:*

$$W_{loc}^c(0) = \{(x, y) \in \mathbb{R}^c \times \mathbb{R}^s \mid y = h(x), |x| < \delta, h(0) = 0, Dh(0) = 0\}$$

para δ suficientemente pequeño.

Se tiene que $h(0) = 0$ y $Dh(0) = 0$ implica que $W^c(0)$ es tangente a E^c en $(x, y) = (0, 0)$.

Teorema 1.7. ([5]) *Si existe una C^r variedad central para (1.28). La dinámica (1.28) restringida para la variedad central es para u suficientemente pequeño, dada por el siguiente campo vectorial c – dimensional:*

$$u' = Au + f(u, h(u)), u \in \mathbb{R}^c. \quad (1.30)$$

El siguiente resultado implica que la dinámica (1.30) cerca $u = 0$ determina la dinámica de (1.28) cerca de $(x, y) = (0, 0)$.

Teorema 1.8. ([5])

- *Supongamos que la solución cero de (1.30) es estable(asintóticamente estable)(inestable), entonces la solución cero de (1.28) también es estable(asintóticamente estable)(inestable).*
- *Supongamos que la solución cero de (1.30) es estable. Entonces si $(x(t), y(t))$ es una solución de (1.28) con $(x(0), y(0))$ suficientemente pequeño entonces existe una solución $u(t)$ de (1.30) tal que para $t \rightarrow \infty$.*

$$\begin{aligned} x(t) &= u(t) + O(e^{-\gamma t}) \\ y(t) &= h(u(t)) + O(e^{-\gamma t}) \end{aligned} \quad (1.31)$$

donde $\gamma > 0$ es una constante.

La pregunta es como calcular la variedad central. La respuesta a esta pregunta viene de calcular la función $h(x)$. Para esto se procede:

Supongase que se tenga una variedad central:

$$W_{loc}^c(0) = \{(x, y) \in \mathbb{R}^c \times \mathbb{R}^s \mid y = h(x), |x| < \delta, h(0) = 0, Dh(0) = 0\} \quad (1.32)$$

con δ suficientemente pequeño. Usando invarianza de $W^c(0)$ bajo la dinámica (1.28). Se derivará una ecuación quasilinear que $h(x)$ debe satisfacer:

1. Las coordenadas (x, y) de un punto en $W^c(0)$ deben satisfacer:

$$y = h(x) \quad (1.33)$$

2. Derivando (1.33) con respecto al tiempo implica que las coordenadas (x', y') de algún punto en $W^c(0)$ debe satisfacer.

$$y' = Dh(x)x' \quad (1.34)$$

3. Algún punto de $W^c(0)$ obedece a la dinámica generada por (1.28) en consecuencia, substituyendo:

$$\begin{aligned} x' &= Ax + f(x, h(x)) \\ y' &= Bh(x) + g(x, h(x)) \end{aligned} \quad (1.35)$$

dentro de (1.33):

$$\begin{aligned} Dh(x)[Ax + f(x, h(x))] &= Bh(x) + g(x, h(x)), \text{ ó} \\ N(h(x)) &= Dh(x)[Ax + f(x, h(x))] - Bh(x) - g(x, h(x)) = 0 \end{aligned} \quad (1.36)$$

La ecuación (1.36) es una ecuación diferencial parcial cuasilineal que $h(x)$ debe satisfacer para que su curva ó superficie sea invariante a la variedad central. Para encontrar la variedad central se debe resolver (1.36).

Desafortunadamente es probablemente difícil resolver (1.36). Sin embargo hay un teorema que da un método, para calcular una aproximación para la solución (1.36) para algún grado deseado de exactitud.

Teorema 1.9. ([5]) Sea $\Phi : \mathbb{R}^c \rightarrow \mathbb{R}^s$ un C^1 una aplicación con $\Phi(0) = 0 = D\Phi(0)$ tal que $N(\Phi(x)) = O(|x|^q)$ con $x \rightarrow 0$ para algún $q > 1$. Entonces:

$$|h(x) - \Phi(x)| = O(|x|^q)$$

Ejemplo 2. ([28]) Consideremos el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} x' &= xy + ax^3 + by^2x \\ y' &= -y + cx^2 + dx^2y \end{aligned} \quad (1.37)$$

Demostración. Observese que un punto de equilibrio es $(0, 0)$ así solo resta poner el sistema (1.37) de la siguiente manera:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} xy + ax^3 + by^2x \\ cx^2 + dx^2y \end{pmatrix} \quad (1.38)$$

Tomando los autovalores del Jacobiano es decir:

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \quad (1.39)$$

$$\implies \det(\lambda I - A) = \begin{vmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda + 1 \end{vmatrix} = 0$$

$$\implies \lambda(\lambda + 1) = 0$$

$$\lambda_1 = 0, \lambda_2 = -1$$

Así existirá la variedad central $W_{loc}^c(0)$

$x \in \mathbb{R}^1$ y además $y \in \mathbb{R}^1$ pero se necesita encontrar $h(x) = y$.

Para aplicar el teorema (1.9) se tiene lo siguiente:

$$\Phi : \mathbb{R}^1 \rightarrow \mathbb{R}^1$$

$$\implies N(h(x)) = \Phi'(x)[Ax + f(x, h(x))] - B\Phi(x) - g(x, \Phi(x))$$

en donde $A = 0$ y $B = -1$

$$\implies N(h(x)) = \Phi'(x)[f(x, \Phi(x))] + \Phi(x) - g(x, \Phi(x))$$

donde:

$$f(x, y) = xy + ax^3 + by^2x, g(x, y) = -y + cx^2 + dx^2y$$

$$f(0, 0) = 0, Df(0, 0) = 0$$

$$g(0, 0) = 0, Dg(0, 0) = 0$$

(1.40)

$$f(x, \Phi(x)) = x\Phi(x) + ax^3 + b\Phi(x)^2x, g(x, \Phi(x)) = -\Phi(x) + cx^2 + dx^2\Phi(x)$$

$$\implies N(\Phi(x)) = \Phi'(x)[x\Phi(x) + ax^3 + b\Phi(x)^2x] + \Phi(x) - cx^2 - dx^2\Phi(x) \quad (1.41)$$

Si se toma

$$\Phi(x) = O(x^2) = a_1x^2$$

$\Phi'(x) = 2a_1x$ reemplazando (1.41) se tiene:

$$\implies N(\Phi(x)) = 2a_1x^4 + 2a_1ax^4 + 2a_1^3bx^6 + a_1x^2 - cx^2 - da_1x^4$$

$$\implies N(\Phi(x)) = a_1x^2 - cx^2 + O(x^4)$$

$$\implies N(\Phi(x)) = \Phi(x) - cx^2 + O(x^4)$$

Ahora si se toma $\Phi(x) = cx^2 \implies N(\Phi(x)) = O(x^4)$

Asi se podrá tomar $h(x) = cx^4 + O(x^4)$ tal que:

$$|h(x) - \Phi(x)| = O(x^4)$$

□

Capítulo 2

Modelos Matemáticos

En este capítulo se hará una revisión general de los modelos precedentes al modelo que se va a presentar.

2.1. Modelos previos

2.1.1. Modelo SIR

Enjima.et al [11], propone un modelo matemático basado en un modelo SIR donde considera no-obesos (susceptibles), obesos (infectados) y ex-obesos (recuperados).

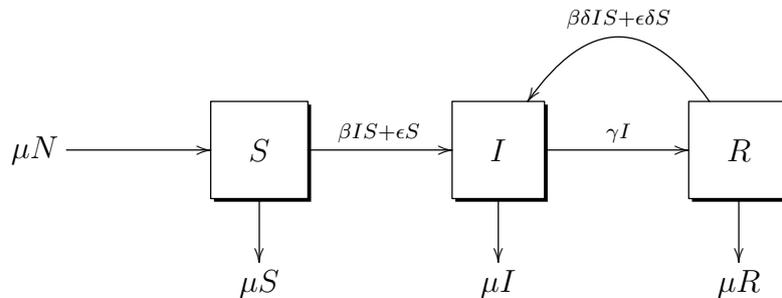


Figura 2.1: Diagrama de flujo, tomado de [11]

$$\begin{aligned} S' &= \mu N - [\beta I(t) + \epsilon]S(t) - \mu S(t) \\ I' &= [\beta I(t) + \epsilon]S(t) + \sigma[\beta I(t) + \epsilon]R(t) - (\mu + \gamma)I(t) \\ R' &= \gamma I(t) - \sigma[\beta I(t) + \epsilon]R(t) - \mu R(t) \end{aligned} \tag{2.1}$$

Se está considerando un población cerrada pues:

$$N'(t) = S'(t) + I'(t) + R'(t) = 0$$

$$N(t) = C$$

Se observa que toda la población nace susceptible y esta crece de manera exponencial. Se esta considerando μ como la tasa de nacimiento y muerte de todos los compartimientos (tanto susceptibles, infectados y recuperados), β es la tasa de transmisión debido al contagio, es decir habrá una cantidad de personas susceptibles que interactuaran (contagio de estilo de vida) con personas obesas, la cual los llevará a este compartimiento. También existe otro riesgo de que personas susceptibles se conviertan en obesas, este parámetro es ϵ , el cual indica que una cantidad de personas susceptibles pueden convertirse en obesas debido a otros factores, como por ejemplo genéticos. Existe también la tasa de recuperación, γ que quiere decir que cierta cantidad de personas obesas pueden recuperarse y convertirse en ex-obeso. Por último se tiene que las personas recuperadas (ex-obesas) tienen una probabilidad de volver a ser obesas, esto es representado como σ .

Lo interesante de este modelo es el enfoque que el autor le da, pues se observa en (2.1), que hay dos maneras de pasar de un compartimiento a otro, uno es el contagio social (comportamientos), y el otro asume otros factores tales como genéticos (no contagio).

El modelo planteado (2.1) fue útil para promover campañas de prevención.

Resumiendo lo anterior en una lista de parámetros:

Parámetros	Significado	Unidades
μ	tasa de muerte y nacimiento	$1/t$
β	tasa de transmisión debido a contagio	$1/t$
ϵ	tasa de transmisión debido al no-contagio	$1/t$
σ	probabilidad de convertirse obeso	—
γ	tasa de recuperación	$1/t$

Cuadro 2.1: Parametros, tomado de [11]

2.1.2. Modelo SEIR

Por otro lado *Thomas.et al* [12] propone otro modelo SEIR, teniendo en cuenta cada clase de IMC. A través de este valor se propone el siguiente modelo matemático basado en un sistema de EDO's:

$$\begin{aligned}
S' &= (1-p)(DN + (D_0 - D)(I_1(t) + I_3(t))) - DS(t) - \frac{k_1 I_1(t) S(t)}{N} \\
&\quad - \frac{k_2 I_2(t) S(t)}{N} - \alpha S(t) \\
E' &= p(DN + (D_0 - D)(I_1(t) + I_3(t))) - (D + a)E(t) + \frac{k_1 I_1(t) S(t)}{N} \\
&\quad + \frac{k_2 I_2(t) S(t)}{N} + \rho_R R(t) + \alpha S(t) \\
I_1' &= -DI_1(t) + aE(t) - (a_1 + \rho_1)I_1(t) + \beta_2 I_2(t) \\
I_2' &= -D_0 I_2(t) + a_1 I_1(t) - a_2 I_2(t) - \beta_2 I_2(t) + \beta_3 I_3(t) \\
I_3' &= -D_0 I_3(t) + a_2 I_2(t) - \beta_3 I_3(t) \\
R' &= -DR(t) + \rho_1 I_1(t) - \rho_R R(t)
\end{aligned} \tag{2.2}$$

En donde las variables son:

$S(t)$: personas sanas

$E(t)$: personas con sobrepeso ($\text{IMC} < 25$)

$I_1(t)$: personas obesas ($25 \leq \text{IMC} < 30$)

$I_2(t)$: personas obesas ($30 \leq \text{IMC} < 40$)

$I_3(t)$: personas obesas ($\text{IMC} \geq 40$)

$R(t)$: personas recuperadas

En donde

$N(t) = S(t) + E(t) + I_1(t) + I_2(t) + I_3(t) + R(t)$: Total de la población.

Se observa que se esta considerando un población cerrada pues:

$$\begin{aligned}
N'(t) &= S'(t) + E'(t) + I_1'(t) + I_2'(t) + I_3'(t) + R'(t) = 0 \\
N(t) &= C
\end{aligned}$$

Se presenta los parámetros y sus significados y además el respectivo diagrama de flujo de este modelo:

Parámetros	Significado	Unidades
p	proporción de personas que nacen en un ambiente con sobrepeso	—
k_1	tasa de contagio de $I_1(t)$	$1/t$
k_2	tasa de contagio de $I_2(t)$	$1/t$
α	tasa de conversión de $S(t)$ a $E(t)$	$1/t$
D	tasa de muerte de $S(t)$, $E(t)$ y $I_1(t)$	$1/t$
D_0	tasa de muerte de $I_2(t)$ y $I_3(t)$	$1/t$
a	tasa de conversión de $E(t)$ a $I_1(t)$	$1/t$
ρ_R	tasa de conversión de $R(t)$ a $E(t)$	$1/t$
ρ_1	tasa de conversión de $I_1(t)$ a $R(t)$	$1/t$
β_2	tasa de conversión de $I_2(t)$ a $I_1(t)$	$1/t$
β_3	tasa de conversión de $I_3(t)$ a $I_2(t)$	$1/t$
a_1	tasa de conversión de $I_1(t)$ a $I_2(t)$	$1/t$
a_2	tasa de conversión de $I_2(t)$ a $I_3(t)$	$1/t$

Cuadro 2.2: Parámetros, tomado de [12]

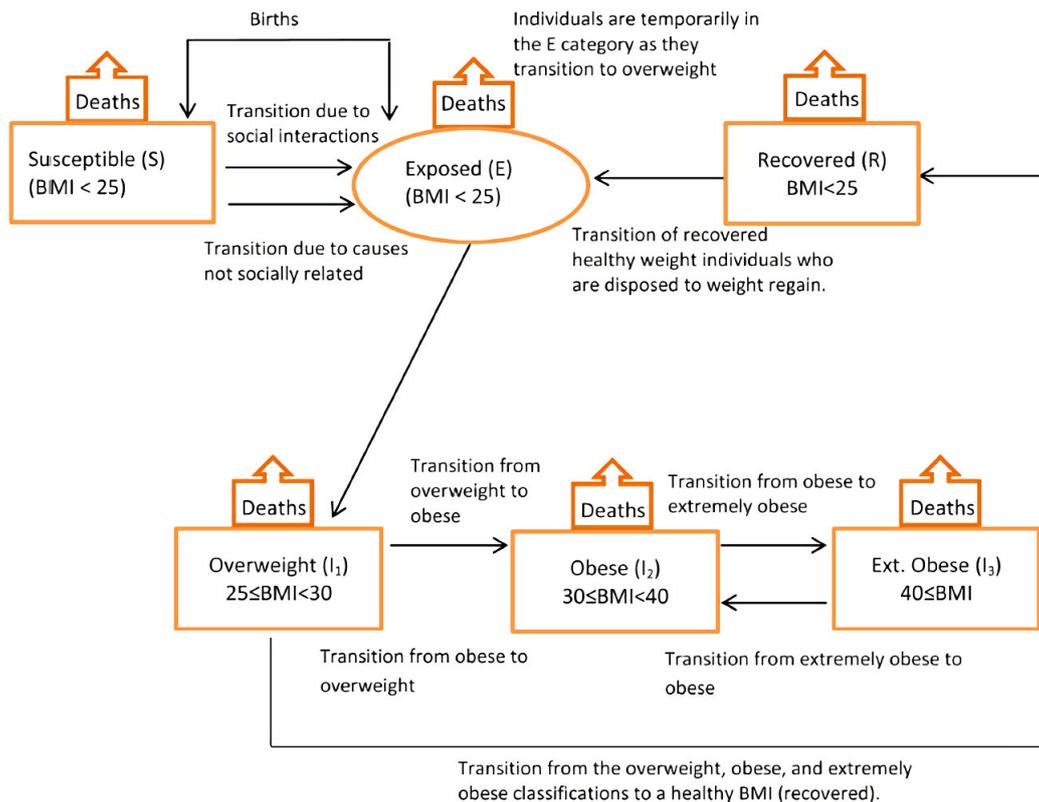


Figura 2.2: Diagrama de Flujo, Tomado de [12]

El modelo fue diseñado para predecir la prevalencia de la obesidad con los parámetros de entrada de un determinado país. El modelo es altamente flexible incluso se puede aplicar para pequeñas comunidades. El modelo fue usado para determinar que estado va alcanzar la obesidad en los Estados Unidos según el IMC [12].

2.1.3. Modelo básico de poblaciones genéticas

En esta subsección se estudiará la dinámica de la una población, pero se basará en sus genotipos.

En el capítulo 1 se presentó la ley de Hardy-Weinberg, que nos dice, que las frecuencias de los genotipos correspondientes permanecían constantes de una generación con la siguiente, tomando en cuenta algunas hipótesis.

Kris y Brauer([29]) proponen dos modelos de poblaciones genéticas. Uno de de ellos considera tasa de natalidad dependiente de la densidad poblacional y tasa de muerte genotipo independiente, el segundo modelo considera tasa de natalidad dependiente de la densidad poblacional y tasa de muerte genotipo dependiente. El objetivo de estos modelos fue observar si el principio de Hardy-Weinberg se mantiene cierto para las condiciones dadas en cada modelo.

No selección (igualdad fitness en los genotipos)

Se considera organismos diploides con alelos A,a en una población de tamaño $N(t)$. Sea $y_1(t), y_2(t), y_3(t)$ número de organismos con genotipos AA, Aa, aa respectivamente, se cumple:

$$y_1 + y_2 + y_3 = N$$

Supongamos que la tasa de natalidad dependiente de la densidad poblacional, $\Lambda(N)$ es la misma para los genotipos AA, Aa, aa respectivamente. Se asume también que las tasas de muertes son iguales, $d_1 = d_2 = d_3 = d$ (genotipo independiente) así se plantea el siguiente modelo:

$$\begin{aligned}y_1' &= p_D \Lambda(N) - d_1 y_1 \\y_2' &= p_H \Lambda(N) - d_2 y_2 \\y_3' &= p_R \Lambda(N) - d_3 y_3\end{aligned}\tag{2.3}$$

En donde p_D, p_H y p_R representan las proporciones para la descendencia de cada genotipo en términos de la población. Es decir:

$$\begin{aligned}p_D &= \left(\frac{y_1}{N} + \frac{y_2}{2N}\right)^2 \\p_H &= 2 \left(\frac{y_1}{N} + \frac{y_2}{2N}\right) \left(\frac{y_3}{N} + \frac{y_2}{2N}\right) \\p_R &= \left(\frac{y_3}{N} + \frac{y_2}{2N}\right)^2\end{aligned}\tag{2.4}$$

Se observa que la suma de (2.3) se convierte en:

$$N' = \Lambda(N) - dN$$

Selección genética lenta

Para estudiar las consecuencias de las tasas de muerte genotipo dependiente en las frecuencias de genotipos, se mantiene la hipótesis de que tasa de natalidad dependiente de la densidad poblacional es la misma para todos los genotipos, pero ahora se asume que los genotipos afectan en la supervivencia; en particular se asumirá que tasas de muertes de los homocigotos difieren de los heterocigotos.

$$d_1 = d + \epsilon\delta_D, d_2 = d, d_3 = d + \epsilon\delta_R$$

- Si $\delta_D > 0$, los homocigotos dominantes (AA) mueren mas rápido que los heterocigotos (Aa).
- Si $\delta_D < 0$, los homocigotos dominantes (AA) mueren mas lento que los heterocigotos (Aa).

Esta misma comparación se hace para δ_R y los homocigotos recesivos. El parámetro $\epsilon \ll 1$ indica que la diferencia en tasas de muertes son pequeñas comparadas con la tasa de muerte en general y con la dinámica de población en general.

Bajo estas hipótesis el sistema (2.3) se convierte en:

$$\begin{aligned} y_1' &= p_D \Lambda(N) - (d + \epsilon\delta_D) y_1 \\ y_2' &= p_H \Lambda(N) - d y_2 \\ y_3' &= p_R \Lambda(N) - (d + \epsilon\delta_R) y_3 \end{aligned} \quad (2.5)$$

En donde p_D, p_H y p_R representan las proporciones para la descendencia de cada genotipo en términos de la población. Es decir:

$$\begin{aligned} p_D &= \left(\frac{y_1}{N} + \frac{y_2}{2N} \right)^2 \\ p_H &= 2 \left(\frac{y_1}{N} + \frac{y_2}{2N} \right) \left(\frac{y_3}{N} + \frac{y_2}{2N} \right) \\ p_R &= \left(\frac{y_3}{N} + \frac{y_2}{2N} \right)^2 \end{aligned} \quad (2.6)$$

La suma de todas las ecuaciones de (2.5) es:

$$N' = \Lambda(N) - dN - \epsilon(\delta_D y_1 + \delta_R y_3)$$

Capítulo 3

Modelo matemático genético-ambiental de la obesidad

En este capítulo se describirá el modelo completo. Luego se tomará ciertas hipótesis para reducirlo, teniendo el modelo reducido se hará el correspondiente análisis matemático.

3.1. Modelo completo

El modelo matemático fue propuesto por *Hong.et al* [30], el cual es determinístico y considera una transmisión vertical de los alelos, esto es, se desprecia las posibles mutaciones o migraciones de los genes, lo cuales causan transferencia horizontal de los genotipos a una generación.

Basado en el Principio de Hardy-Weinberg. Se define p como la frecuencia del alelo dominante A y q es la frecuencia del alelo recesivo a . Se cumple $p + q = 1$.

El modelo consiste de un sistema de 9 ecuaciones diferenciales ordinarias. El total de la población es dividida en 3 categorías: individuos que comen saludable (H), individuos que no comen saludable (U) y personas obesas (O). Cada una de estas categorías son divididas en 3 sub-categorías basados en sus genotipos AA , Aa , aa . Donde A representa el gen FTO (SPN's rs9939609). Hay dos tipos de poblaciones, la población obesa y no-obesa. Los individuos que no comen saludable y que comen saludable están considerados en la población no obesa.

Por otro lado el modelo considera una población con tasa de natalidad dependiente de la densidad poblacional ($\Lambda(N) = \alpha N$) en la población no-obesa y tasa de muerte genotipo independiente ($\mu_j, j = 1 : 9$).

Adicionalmente los parámetros $(\beta_1(\hat{X}), \xi_1(\hat{X}), \rho_1(\hat{X}), \gamma_1(\hat{X}))$ son considerados para las poblaciones que tienen más probabilidad de heredar el gen FTO, los homocigotos dominantes y heterocigotos (genotipos AA, Aa) mientras que $(\beta_2(\hat{X}), \xi_2(\hat{X}), \rho_2(\hat{X}), \gamma_2(\hat{X}))$ para los homocigotos recesivos (genotipo aa).

El modelo completo fue el siguiente:

$$\begin{aligned}
H'_{AA} &= b_{AA}r\alpha N - \xi_1(\hat{X})H_{AA} + \rho_1(\hat{X})U_{AA} - \beta_1(\hat{X})H_{AA} + \gamma_1(\hat{X})O_{AA} - \mu_1H_{AA} \\
H'_{Aa} &= b_{Aa}r\alpha N - \xi_1(\hat{X})H_{Aa} + \rho_1(\hat{X})U_{Aa} - \beta_1(\hat{X})H_{Aa} + \gamma_1(\hat{X})O_{Aa} - \mu_2H_{Aa} \\
H'_{aa} &= b_{aa}r\alpha N - \xi_2(\hat{X})H_{aa} + \rho_2(\hat{X})U_{aa} - \beta_2(\hat{X})H_{aa} + \gamma_2(\hat{X})O_{aa} - \mu_3H_{aa} \\
U'_{AA} &= b_{AA}(1-r)\alpha N + \xi_1(\hat{X})H_{AA} - \rho_1(\hat{X})U_{AA} - \Phi_1(\hat{X})U_{AA} - \mu_4U_{AA} \\
U'_{Aa} &= b_{Aa}(1-r)\alpha N + \xi_1(\hat{X})H_{Aa} - \rho_1(\hat{X})U_{Aa} - \Phi_1(\hat{X})U_{Aa} - \mu_5U_{Aa} \\
U'_{aa} &= b_{aa}(1-r)\alpha N + \xi_2(\hat{X})H_{aa} - \rho_2(\hat{X})U_{aa} - \Phi_2(\hat{X})U_{aa} - \mu_6U_{aa} \\
O'_{AA} &= \beta_1(\hat{X})H_{AA} - \gamma_1(\hat{X})O_{AA} + \Phi_1(\hat{X})U_{AA} - \mu_7O_{AA} \\
O'_{Aa} &= \beta_1(\hat{X})H_{Aa} - \gamma_1(\hat{X})O_{Aa} + \Phi_1(\hat{X})U_{Aa} - \mu_8O_{Aa} \\
O'_{aa} &= \beta_2(\hat{X})H_{aa} - \gamma_2(\hat{X})O_{aa} + \Phi_2(\hat{X})U_{aa} - \mu_9O_{aa}
\end{aligned} \tag{3.1}$$

donde $\hat{X} = (H_{AA}, H_{Aa}, H_{aa}, U_{AA}, U_{Aa}, U_{aa}, O_{AA}, O_{Aa}, O_{aa})$ y

$$\begin{aligned}
H_{AA}(0) &= H_{AA}^0 \geq 0, H_{Aa}(0) = H_{Aa}^0 \geq 0, U_{AA}(0) = U_{AA}^0 \geq 0, U_{Aa}(0) = U_{Aa}^0 \geq 0, \\
U_{aa}(0) &= U_{aa}^0 \geq 0, O_{AA}(0) = O_{AA}^0 \geq 0, O_{Aa}(0) = O_{Aa}^0 \geq 0, \text{ y además } N = H_{AA} + H_{Aa} + U_{aa} + O_{AA} + O_{Aa}
\end{aligned}$$

3.1.1. Diagrama de Flujo

En esta parte se presentara el diagrama de flujo de modelo 3.1

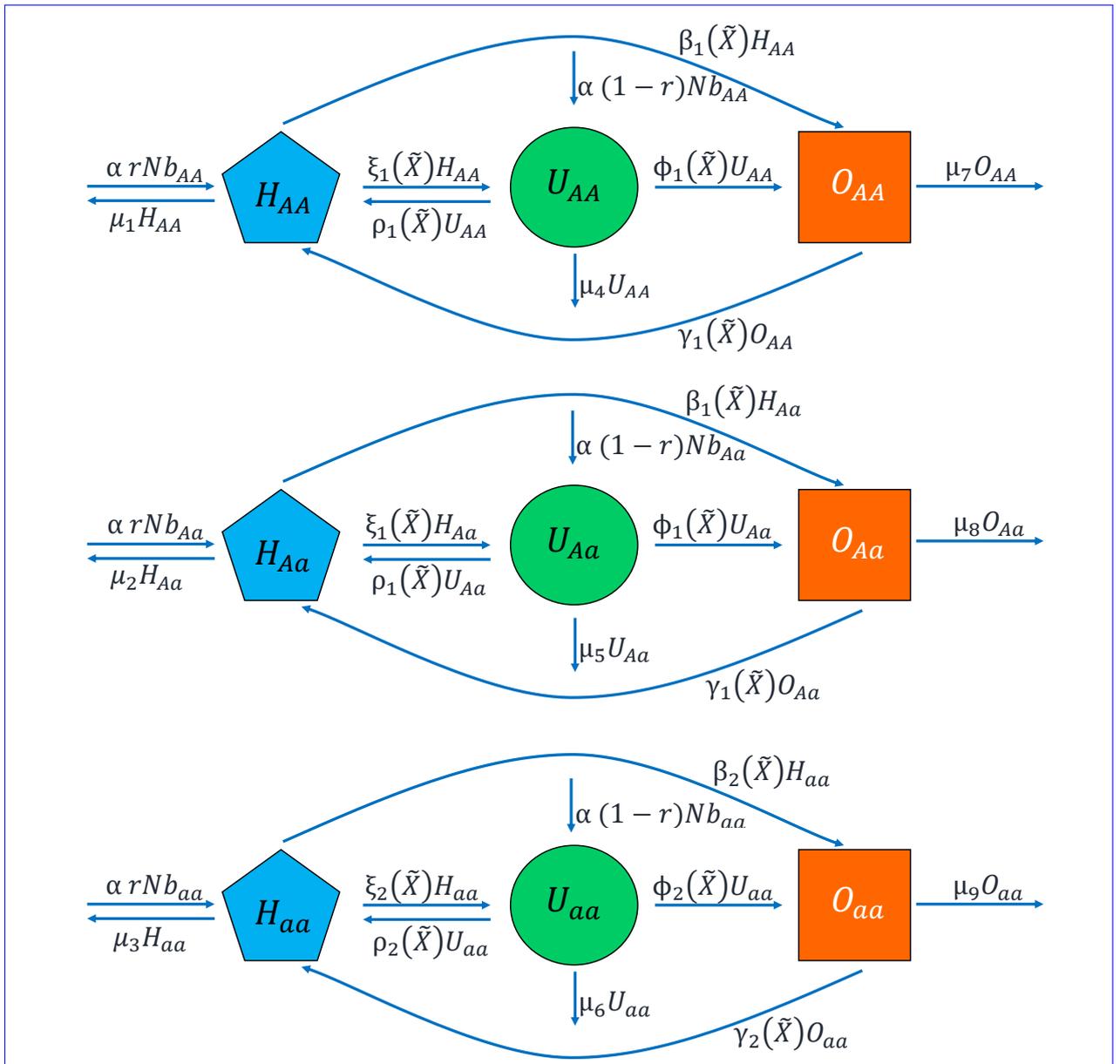


Figura 3.1: Diagrama de flujo del modelo (3.1).

En donde:

Parámetro	Significado	Unidad
r	proporción de personas que han nacido en un ambiente saludable.	-
α	tasa de nacimiento natural.	$1/t$
μ_j	tasa de muerte per-capita.	$1/t$
$b_{AA}(\hat{X})$	proporción de individuos nacidos con el genotipo AA.	-
$b_{Aa}(\hat{X})$	proporción de individuos nacidos con el genotipo Aa.	-
$b_{aa}(\hat{X})$	proporción de individuos nacidos con el genotipo aa.	-
$\beta_1(\hat{X})$	función de transferencia de los comedores saludables a los obesos con gen FTO.	$1/t$
$\beta_2(\hat{X})$	función de transferencia de los comedores saludables a los obesos sin gen FTO.	$1/t$
$\Phi_1(\hat{X})$	función de transferencia de los comedores no-saludables a los obesos con gen FTO.	$1/t$
$\Phi_2(\hat{X})$	función de transferencia de los comedores no-saludables a los obesos sin gen FTO.	$1/t$
$\rho_1(\hat{X})$	función de conversión de los comedores no-saludables a los saludables con gen FTO.	$1/t$
$\rho_2(\hat{X})$	función de conversión de los comedores no-saludables a los saludables sin gen FTO.	$1/t$
$\gamma_1(\hat{X})$	función de recuperación de los obesos a los comedores saludables con genotipo AA y Aa.	$1/t$
$\gamma_2(\hat{X})$	función de recuperación de los obesos a los comedores saludables con genotipo aa.	$1/t$
$\xi_1(\hat{X})$	función de transferencia de los saludables a los comedores no-saludables con gen FTO.	$1/t$
$\xi_2(\hat{X})$	función de transferencia de los comedores saludables a los comedores no-saludables sin gen FTO.	$1/t$

Cuadro 3.1: Descripción de cada parámetros, tomado de[30]

Variable	Significado
H_{AA}	población de consumidores saludables con genotipo AA.
H_{Aa}	población de consumidores saludables con genotipo Aa.
H_{aa}	población de consumidores saludables con genotipo aa.
U_{AA}	población de consumidores no saludables con genotipo AA.
U_{Aa}	población de consumidores no saludables con genotipo Aa.
U_{aa}	población de consumidores no saludables con genotipo aa.
O_{AA}	población de obesos con genotipo AA.
O_{Aa}	población de obesos con genotipo Aa.
O_{aa}	población de obesos con genotipo aa.

Cuadro 3.2: Descripción de cada variable, tomado de[30]

3.1.2. Modelo Simplificado

Del modelo anterior (3.1) se tiene en cuenta las siguientes hipótesis:

- Se considera que los comedores no saludables con el gen FTO pasan de inmediato a la clase de obesos es decir, $U_{AA} = U_{Aa} = 0$.
- Los individuos que son comedores saludables y obesos sin el gen FTO, tampoco son considerado en la dinámica del sistema entonces, $H_{aa} = O_{aa} = 0$.
- Reduciendo de esta forma se enfocará en la clase no-obesa y obesa. Se toma μ_1 :tasa muerte para la población no-obesa y μ_2 :tasa muerte para la población obesa.
- No se considera la proporción de individuos que nacen en un ambiente de comedores saludables.

$$\begin{aligned}
U'_{aa} &= b_{aa}\alpha N - \mu_1 U_{aa} \\
H'_{AA} &= b_{AA}\alpha N - \beta_1(\hat{X})H_{AA} + \gamma_1(\hat{X})O_{AA} - \mu_1 H_{AA} \\
H'_{Aa} &= b_{Aa}\alpha N - \beta_1(\hat{X})H_{Aa} + \gamma_1(\hat{X})O_{Aa} - \mu_1 H_{Aa} \\
O'_{AA} &= \beta_1(\hat{X})H_{AA} - \gamma_1(\hat{X})O_{AA} - \mu_2 O_{AA} \\
O'_{Aa} &= \beta_1(\hat{X})H_{Aa} - \gamma_1(\hat{X})O_{Aa} - \mu_2 O_{Aa}
\end{aligned} \tag{3.2}$$

donde $U_{aa}(0) = U_{aa}^0 \geq 0$, $H_{AA}(0) = H_{AA}^0 \geq 0$, $H_{Aa}(0) = H_{Aa}^0 \geq 0$, $O_{AA}(0) = O_{AA}^0 \geq 0$, $O_{Aa}(0) = O_{Aa}^0 \geq 0$, y además $N = H_{AA} + H_{Aa} + U_{aa} + O_{AA} + O_{Aa}$

Si se suma todas las variables del sistema (3.2) se obtiene lo siguiente:

$$\begin{aligned}
N &= U_{aa} + H_{AA} + H_{Aa} + O_{AA} + O_{Aa} \\
N' &= U'_{aa} + H'_{AA} + H'_{Aa} + O'_{AA} + O'_{Aa} \\
N' &= (b_{aa}\alpha N - \mu_1 U_{aa}) + (b_{AA}\alpha N - \beta_1(\widehat{X})H_{AA} + \gamma_1(\widehat{X})O_{AA} - \mu_1 H_{AA}) \\
&\quad + (b_{Aa}\alpha N - \beta_1(\widehat{X})H_{Aa} + \gamma_1(\widehat{X})O_{Aa} - \mu_1 H_{Aa}) \\
&\quad + (\beta_1(\widehat{X})H_{AA} - \gamma_1(\widehat{X})O_{AA} - \mu_2 O_{AA}) + (\beta_1(\widehat{X})H_{Aa} - \gamma_1(\widehat{X})O_{Aa} - \mu_2 O_{Aa})
\end{aligned}$$

Simplificando lo anterior se obtiene:

$$\begin{aligned}
N' &= \underbrace{(b_{aa} + b_{AA} + b_{Aa})}_1 \alpha N - \mu_1 (U_{aa} + H_{AA} + H_{Aa}) \\
&\quad - \mu_2 (O_{Aa} + O_{AA}) \\
&= \alpha N - \mu_1 (U_{aa} + H_{AA} + H_{Aa} + O_{Aa} + O_{AA}) + \mu_1 (O_{Aa} + O_{AA}) \\
&\quad - \mu_2 (O_{Aa} + O_{AA}) \\
&= \alpha N - \mu_1 N + (\mu_1 - \mu_2) O
\end{aligned}$$

$$N' = (\alpha - \mu_1)N - (\mu_2 - \mu_1)O \quad (3.3)$$

En el modelo (3.2) se estudiará dos escenarios los cuales se observan en el cuadro (3.3).

Factor genético	Factor ambiente
$\beta_1(\widehat{X}) = \widehat{\beta}$	$\beta_1(\widehat{X}) = \widehat{\beta} \left(\frac{O_{AA} + O_{Aa} + U_{aa}}{N} \right)$
$\gamma_1(\widehat{X}) = 0$	$\gamma_1(\widehat{X}) = \widehat{\gamma} \left(\frac{H_{AA} + H_{Aa}}{N} \right)$
Razón de nacimiento constante	Razón de nacimiento no-constante
$b_{AA} = \widehat{p}^2$	$b_{AA} = p^2$
$b_{Aa} = 2\widehat{p}\widehat{q}$	$b_{Aa} = 2pq$
$b_{aa} = \widehat{q}^2$	$b_{aa} = q^2$
	$p = \frac{2H_{AA} + 2O_{AA} + H_{Aa} + O_{Aa}}{2N}$
	$q = \frac{2U_{aa} + H_{Aa} + O_{Aa}}{2N}$

Cuadro 3.3: Factores, tomado de [30]

Observaciones([31])

- En primer escenario no se tomará el factor ambiente, entonces se considera:

$\widehat{\beta}H_{AA}$: Parte de la población H_{AA} que se convierte en O_{AA} debido a su material genético.

- Cuando se toma en cuenta el factor ambiente, se entenderá como la influencia social entre personas. Primero se presentara la influencia de malos hábitos alimenticios:

$\hat{\beta}$: tasa efectiva de contacto de individuos con malos hábitos alimenticios (obesos y comedores no saludables) con los comedores saludables.

$\hat{\beta} \frac{H_{AA}}{N}$: proporción de individuos que comen saludable con el genotipo AA influenciados por una persona con mal habito alimenticio por unidad de tiempo.

$\hat{\beta} \frac{H_{AA} (O_{AA} + O_{Aa} + U_{aa})}{N}$: total de individuos que comen saludable con genotipo AA, influenciados por individuos con malos hábitos alimenticios por unidad de tiempo.

De igual forma se puede decir de los buenos hábitos alimenticios:

$\hat{\gamma}$: tasa efectiva de contacto de individuos que comen saludable con individuos obesos.

$\hat{\gamma} \frac{O_{AA}}{N}$: proporción de individuos obesos con el genotipo AA influenciados por una persona que come saludable por unidad de tiempo.

$\hat{\gamma} \frac{O_{AA} (H_{AA} + H_{Aa})}{N}$: total de individuos obesos con genotipo AA, influenciados por individuos que comen saludable por unidad de tiempo.

Comentario acerca $\hat{\beta}, \hat{\gamma}$

Las tasas efectivas de contactos $\hat{\beta}, \hat{\gamma}$ tienen como unidad $\frac{1}{t}$ y pueden ser expresadas de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}\hat{\beta} &= \rho_1 \times p_1 \\ \hat{\gamma} &= \rho_2 \times p_2\end{aligned}\tag{3.4}$$

Donde ρ_1 representa el número total de contactos de individuos con malos hábitos, efectivos o no por unidad de tiempo multiplicado por la probabilidad p_1 de que un individuo con buen habito alimenticio se convierta en obeso.

Además ρ_2 representa el número total de contactos de individuos con buenos hábitos, efectivos o no por unidad de tiempo multiplicado por la probabilidad p_2 de que un individuo obeso se convierta en un comedor saludable.

3.2. Escenarios

Los escenarios a estudiar son los siguientes:

- **Escenario 1.**- En este escenario solo se considera el factor genético como causante de la obesidad.
- **Escenario 2.**- A este escenario al factor genético se le añade el factor ambiental.

3.2.1. Factor genético, con razón de nacimiento constante en los alelos

- Este caso se enfoca especialmente en la parte genética, es decir, solo se considera que el gen FTO es el causante de la enfermedad.
- Se considera la razón nacimiento de constante por parte de los alelos. Es decir que no dependen la población.
- Teniendo en cuenta los items anteriores según el cuadro (3.3), matemáticamente se tendrá:

$$\begin{aligned}
 \beta_1(\hat{X}) &= \hat{\beta} \\
 \gamma_1(\hat{X}) &= 0 \\
 b_{AA} &= \hat{p}^2 \\
 b_{Aa} &= 2\hat{p}\hat{q} \\
 b_{aa} &= \hat{q}^2
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

en donde por el teorema (1.1) se cumple: $\hat{p}^2 + 2\hat{p}\hat{q} + \hat{q}^2 = 1$. Con las suposiciones anteriores el sistema (3.2) se convierte en:

$$\begin{aligned}
 U'_{aa} &= \hat{q}^2\alpha N - \mu_1 U_{aa} \\
 H'_{AA} &= \hat{p}^2\alpha N - \hat{\beta}H_{AA} - \mu_1 H_{AA} \\
 H'_{Aa} &= 2\hat{p}\hat{q}\alpha N - \hat{\beta}H_{Aa} - \mu_1 H_{Aa} \\
 O'_{AA} &= \hat{\beta}H_{AA} - \mu_2 O_{AA} \\
 O'_{Aa} &= \hat{\beta}H_{Aa} - \mu_2 O_{Aa}
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

donde $U_{aa}(0) = U_{aa}^0 \geq 0$, $H_{AA}(0) = H_{AA}^0 \geq 0$, $H_{Aa}(0) = H_{Aa}^0 \geq 0$, $O_{AA}(0) = O_{AA}^0 \geq 0$, $O_{Aa}(0) = O_{Aa}^0 \geq 0$, y además $N = H_{AA} + H_{Aa} + U_{aa} + O_{AA} + O_{Aa}$

Notese que en este caso, se tiene el siguiente sistema matricial:

$$\begin{pmatrix} U'_{aa} \\ H'_{AA} \\ H'_{Aa} \\ O'_{AA} \\ O'_{Aa} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \hat{q}^2\alpha - \mu_1 & \hat{q}^2\alpha & \hat{q}^2\alpha & \hat{q}^2\alpha & \hat{q}^2\alpha \\ \hat{p}^2\alpha & \hat{p}^2\alpha - \hat{\beta} - \mu_1 & \hat{p}^2\alpha & \hat{p}^2\alpha & \hat{p}^2\alpha \\ 2\hat{p}\hat{q}\alpha & 2\hat{p}\hat{q}\alpha & 2\hat{p}\hat{q}\alpha - \hat{\beta} - \mu_1 & 2\hat{p}\hat{q}\alpha & 2\hat{p}\hat{q}\alpha \\ 0 & \hat{\beta} & 0 & -\mu_2 & 0 \\ 0 & 0 & \hat{\beta} & 0 & -\mu_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} U_{aa} \\ H_{AA} \\ H_{Aa} \\ O_{AA} \\ O_{Aa} \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

Sea

$$A = \begin{pmatrix} \hat{q}^2\alpha - \mu_1 & \hat{q}^2\alpha & \hat{q}^2\alpha & \hat{q}^2\alpha & \hat{q}^2\alpha \\ \hat{p}^2\alpha & \hat{p}^2\alpha - \hat{\beta} - \mu_1 & \hat{p}^2\alpha & \hat{p}^2\alpha & \hat{p}^2\alpha \\ 2\hat{p}\hat{q}\alpha & 2\hat{p}\hat{q}\alpha & 2\hat{p}\hat{q}\alpha - \hat{\beta} - \mu_1 & 2\hat{p}\hat{q}\alpha & 2\hat{p}\hat{q}\alpha \\ 0 & \hat{\beta} & 0 & -\mu_2 & 0 \\ 0 & 0 & \hat{\beta} & 0 & -\mu_2 \end{pmatrix}$$

y

$$X = (U_{aa}, H_{AA}, H_{Aa}, O_{AA}, O_{Aa})^T$$

Así reemplazando en el sistema (3.7) se tiene:

$$\begin{aligned} X' &= AX \\ X(0) &= X_0 \end{aligned} \quad (3.8)$$

Nótese que la matriz A es una matriz constante y además

$$X(0) = (U_{aa}(0), H_{AA}(0), H_{Aa}(0), O_{AA}(0), O_{Aa}(0))^T$$

Existencia y Unicidad

Por el resultado (3.8) se ajusta a las hipótesis del teorema (1.1) entonces el sistema (3.6) tiene solución única y esta dada por $\phi(t) = e^{tA}X_0$. Nótese que aunque la solución puede ser calculada, esta última sería un poco tediosa de hacerlo, por ese motivo se usará el análisis cualitativo para estudiar el comportamiento de las soluciones del modelo (3.6).

Observaciones

Antes de demostrar la invarianza positiva, se da algunas observaciones.

Cuando se refiere a la negación de no-negatividad de las soluciones del sistema (3.6) se refiere que cada una de las soluciones en algún momento cruza al cuadrante negativo.

Sea

$$\begin{aligned} \varphi &: \mathbb{R} \longrightarrow \mathbb{R}^5 \\ \varphi &= (U_{aa}, H_{AA}, H_{Aa}, O_{AA}, O_{Aa}) \end{aligned}$$

con $\varphi(0)$ es condición inicial para todas las poblaciones. Se sabe que todas las condiciones iniciales del sistema son mayores iguales a cero i.e:

$$U_{aa}(0) \geq 0, H_{AA}(0) \geq 0, H_{Aa}(0) \geq 0, O_{AA}(0) \geq 0, O_{Aa}(0) \geq 0$$

Además se considera $\alpha, \widehat{p}, \widehat{q}, \widehat{\beta} > 0$

Invarianza positiva

Lema 3.1. *Todas las soluciones del sistema (3.6) son no-negativas, para todo $t > 0$.*

Demostración. Se demostrará por contradicción. Una de las soluciones es la primera en cruzar al cuadrante negativo en algún punto de su trayectoria.

Caso 1

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es U_{aa} . Por la continuidad de U_{aa} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $U_{aa}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $U'_{aa}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

Se tiene en la primera ecuación del sistema (3.6) en $t = t^*$ se tiene:

$$U'_{aa}(t^*) = \widehat{q}^2 \alpha N - \mu_1 \cancel{U_{aa}(t^*)} \rightarrow 0, \text{ por (1)}$$

$$U'_{aa}(t^*) = \widehat{q}^2 \alpha N \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues N es una cantidad no-negativa.

Caso 2

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es H_{AA} . Por la continuidad de H_{AA} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $H_{AA}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $H'_{AA}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

En la segunda ecuación del sistema (3.6) remplazando en $t = t^*$ se tiene:

$$H'_{AA}(t^*) = \widehat{p}^2 \alpha N - (\mu_1 + \widehat{\beta}) \cancel{H_{AA}(t^*)} \rightarrow 0, \text{ por (1)}$$

$$H'_{AA}(t^*) = \widehat{p}^2 \alpha N \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues N es una cantidad no-negativa.

Caso 3

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es H_{Aa} . Por la continuidad de H_{Aa} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $H_{Aa}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $H'_{Aa}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

En la tercera ecuación del sistema (3.6) remplazando en $t = t^*$ se tiene:

$$H'_{Aa}(t^*) = 2\widehat{p}\widehat{q}\alpha N - (\mu_1 + \widehat{\beta})H_{Aa}(t^*) \xrightarrow{0, \text{ por (1)}} 0$$

$$H'_{Aa}(t^*) = 2\widehat{p}\widehat{q}\alpha N \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues N es una cantidad no-negativa.

Caso 4

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es O_{AA} . Por la continuidad de O_{AA} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $O_{AA}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $O'_{AA}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

En la cuarta ecuación del sistema (3.6) remplazando en $t = t^*$ se tiene:

$$O'_{AA}(t^*) = \widehat{\beta}H_{AA}(t^*) - \mu_2 O_{AA}(t^*) \xrightarrow{0, \text{ por (1)}} 0$$

$$O'_{AA}(t^*) = \widehat{\beta}H_{AA}(t^*) \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues H_{AA} aún no cruza al cuadrante negativo.

Caso 5

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es O_{Aa} . Por la continuidad de O_{Aa} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $O_{Aa}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $O'_{Aa}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

En la quinta ecuación del sistema (3.6) remplazando en $t = t^*$ se tiene:

$$O'_{Aa}(t^*) = \widehat{\beta}H_{Aa}(t^*) - \mu_2 O_{Aa}(t^*) \xrightarrow{0, \text{ por (1)}} 0$$

$$O'_{Aa}(t^*) = \widehat{\beta}H_{Aa}(t^*) \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues H_{Aa} aún no cruza al cuadrante negativo.

Por lo tanto, todas las soluciones son no-negativas, para todo $t > 0$

□

Análisis cualitativo

Teorema 3.1. Si $\alpha < \mu_1$ y $\mu_2 > \mu_1$. El punto $(0,0,0,0,0)$ es asintóticamente estable de manera global.

Para el análisis cualitativo del sistema (3.6) se halla los autovalores de la matriz A dada en (3.7).

Sea $p(\lambda) = |\lambda I - A|$

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} \lambda - (\widehat{q}^2\alpha - \mu_1) & -\widehat{q}^2\alpha & -\widehat{q}^2\alpha & -\widehat{q}^2\alpha & -\widehat{q}^2\alpha \\ -\widehat{p}^2\alpha & \lambda - (\widehat{p}^2\alpha - \widehat{\beta} - \mu_1) & -\widehat{p}^2\alpha & -\widehat{p}^2\alpha & -\widehat{p}^2\alpha \\ -2\widehat{p}\widehat{q}\alpha & -2\widehat{p}\widehat{q}\alpha & \lambda - (2\widehat{p}\widehat{q}\alpha - \widehat{\beta} - \mu_1) & -2\widehat{p}\widehat{q}\alpha & -2\widehat{p}\widehat{q}\alpha \\ 0 & -\widehat{\beta} & 0 & \lambda + \mu_2 & 0 \\ 0 & 0 & -\widehat{\beta} & 0 & \lambda + \mu_2 \end{vmatrix}$$

Utilizando propiedades de álgebra lineal se obtiene:

$$P(\lambda) = (\lambda + \mu_2) (\lambda + \widehat{\beta} + \mu_1) M = 0$$

donde:

$$M = \widehat{q}^2\alpha (\lambda + \widehat{\beta} + \mu_1) (\lambda + \mu_2) + \widehat{p}^2\alpha (\lambda + \mu_1) (\lambda + \mu_2 + \widehat{\beta}) + 2\widehat{p}\widehat{q} (\lambda + \mu_1) (\lambda + \mu_2 + \widehat{\beta}) - (\lambda + \mu_1) (\lambda + \mu_1 + \widehat{\beta}) (\lambda + \mu_2)$$

Desarrollando, factorizando y desde que $\widehat{p}^2 + 2\widehat{p}\widehat{q} + \widehat{q}^2 = 1$ se obtiene:

$$\begin{aligned} M &= (\lambda + \mu_2) (\mu_1 + \lambda) \alpha - (\lambda + \widehat{\beta} + \mu_1) (\lambda + \mu_1) (\lambda + \mu_2) + (\lambda + \mu_1) \alpha (\widehat{p}^2 + 2\widehat{p}\widehat{q}) \widehat{\beta} + \\ &\widehat{p}^2\alpha\widehat{\beta} (\lambda + \mu_2) \\ &= (\lambda + \mu_2) (\alpha - \lambda - \widehat{\beta} - \mu_1) (\lambda + \mu_1) + (\lambda + \mu_1) \alpha (1 - \widehat{q}^2) \widehat{\beta} + (\lambda + \mu_2) \widehat{\beta}\widehat{q}^2\alpha \end{aligned}$$

Por hipótesis del teorema (3.1) $\mu_2 > \mu_1$, entonces $\exists c > 0$ tal que $\mu_2 = \mu_1 + c$, reemplazando en M :

$$M = (\lambda + \mu_1 + c) (\alpha - \lambda - \widehat{\beta} - \mu_1) (\lambda + \mu_1) + (\lambda + \mu_1) \alpha (1 - \widehat{q}^2) \widehat{\beta} + (\lambda + \mu_1 + c) \widehat{\beta}\widehat{q}^2\alpha$$

Factorizando $(\lambda + \mu_1)$

$$M = (-1)(\lambda + \mu_1)^3 + (\lambda + \mu_1)^2 (\alpha - \widehat{\beta} - c) + (\lambda + \mu_1) (c(\alpha - \widehat{\beta}) + \alpha\widehat{\beta}) + \widehat{q}^2 \alpha \widehat{\beta} c$$

Poniendo todo en función de λ se tiene:

$$M = \overbrace{(-1)}^{a_1} \lambda^3 + \lambda^2 \overbrace{(-3\mu_1 + \alpha - \widehat{\beta} - c)}^{a_2} + \lambda \overbrace{(-3\mu_1^2 + 2\mu_1(\alpha - \widehat{\beta} - c) + c(\alpha - \widehat{\beta}) + \alpha\widehat{\beta})}^{a_3} + \overbrace{(-\mu_1^3 + \mu_1^2(\alpha - \widehat{\beta} - c) + \mu_1(c(\alpha - \widehat{\beta}) + \alpha\widehat{\beta}) + \widehat{q}^2 \alpha \widehat{\beta} c)}^{a_4}$$

Para demostrar el teorema (3.1) todos los autovalores tienen que ser negativos, es decir, $\lambda_j < 0, j = 1 : 5$

De M se puede saber los signos de los 3 autovalores (pues M es un polinomio de grado 3) gracias al teorema (B.1).

Debido a que:

$$\lambda_1 = -\mu_1 < 0$$

$$\lambda_2 = -\widehat{\beta} - \mu_1 < 0$$

Entonces bastará probar $\lambda_j < 0; j = 3 : 5$ y el teorema (3.1) quedará demostrado. Si se prueba que $a_j < 0; j = 2 : 4$ entonces por el teorema (B.1) implicará $\lambda_j < 0; j = 3 : 5$.

Afirmación 3.1. *Los coeficientes $a_j < 0$; para $j = 2, 3, 4$*

Demostración. Supongamos lo contrario.

Si $a_2 \geq 0$

$$\Rightarrow \alpha \geq 3\mu_1 + \widehat{\beta} + c > \mu_1$$

$$\Rightarrow \alpha > \mu_1$$

Esto es una contradicción (pues $\alpha < \mu_1$)

Si $a_3 \geq 0$

$$\begin{aligned}
&\Rightarrow -3\mu_1^2 + 2\mu_1(\alpha - \hat{\beta} - c) + c(\alpha - \hat{\beta}) + \alpha\hat{\beta} \geq 0 \\
&\Rightarrow (2\mu_1 + c + \hat{\beta})\alpha \geq 3\mu_1^2 + 2\mu_1\hat{\beta} + 2\mu_1c + c\hat{\beta} \\
&\Rightarrow \alpha \geq \frac{3\mu_1^2 + 2\mu_1\hat{\beta} + 2\mu_1c + c\hat{\beta}}{(2\mu_1 + c + \hat{\beta})} \\
&\Rightarrow \alpha \geq \mu_1 + \frac{\mu_1(\mu_1 + \hat{\beta} + c) + c\hat{\beta}}{(2\mu_1 + c + \hat{\beta})} > \mu_1 \\
&\Rightarrow \alpha > \mu_1
\end{aligned}$$

Esto es una contradicción (pues $\alpha < \mu_1$)

De manera similar si $a_4 \geq 0$.

□

3.2.2. Factor genético, con razón de nacimiento no-constante en los alelos

Se considera las frecuencias de los alelos dependiendo de la población. $b_{AA} = p^2, b_{Aa} = 2pq$ y $b_{aa} = q^2$. Donde:

$$p = \frac{2H_{AA} + 2O_{AA} + H_{Aa} + O_{Aa}}{2N} \text{ y } q = \frac{2U_{aa} + H_{Aa} + O_{Aa}}{2N}.$$

$$\begin{aligned}
U'_{aa} &= \left(\frac{2U_{aa} + H_{Aa} + O_{Aa}}{2N}\right)^2 \alpha N - \mu_1 U_{aa} \\
H'_{AA} &= \left(\frac{2H_{AA} + 2O_{AA} + H_{Aa} + O_{Aa}}{2N}\right)^2 \alpha N - \hat{\beta} H_{AA} - \mu_1 H_{AA} \\
H'_{Aa} &= 2\left(\frac{2H_{AA} + 2O_{AA} + H_{Aa} + O_{Aa}}{2N}\right)\left(\frac{2U_{aa} + H_{Aa} + O_{Aa}}{2N}\right) \alpha N - \hat{\beta} H_{Aa} - \mu_1 H_{Aa} \\
O'_{AA} &= \hat{\beta} H_{AA} - \mu_2 O_{AA} \\
O'_{Aa} &= \hat{\beta} H_{Aa} - \mu_2 O_{Aa}
\end{aligned} \tag{3.9}$$

donde $U_{aa}(0) = U_{aa}^0 \geq 0, H_{AA}(0) = H_{AA}^0 \geq 0, H_{Aa}(0) = H_{Aa}^0 \geq 0, O_{AA}(0) = O_{AA}^0 \geq 0, O_{Aa}(0) = O_{Aa}^0 \geq 0$, y además $N = H_{AA} + H_{Aa} + U_{aa} + O_{AA} + O_{Aa}$

Observaciones

Antes de demostrar la invarianza positiva, se da algunas observaciones.

Cuando se refiere a la negación de no-negatividad de las soluciones del sistema (3.9) se refiere que cada una de las soluciones en algún momento cruza al cuadrante negativo.

Sea

$$\varphi : \mathbb{R} \longrightarrow \mathbb{R}^5 \\ \varphi = (U_{aa}, H_{AA}, H_{Aa}, O_{AA}, O_{Aa})$$

con $\varphi(0)$ es condición inicial para todas las poblaciones. Se sabe que todas las condiciones iniciales del sistema son mayores iguales a cero i.e:

$$U_{aa}(0) \geq 0, H_{AA}(0) \geq 0, H_{Aa}(0) \geq 0, O_{AA}(0) \geq 0, O_{Aa}(0) \geq 0$$

Además se considera $\alpha, \hat{\beta} > 0$

Invarianza positiva

Lema 3.2. *Todas las soluciones del sistema (3.9) son no-negativas, para todo $t > 0$.*

Demostración. Se demostrara por contradicción. Una de las soluciones es la primera en cruzar al cuadrante negativo en algún punto de su trayectoria.

Caso 1

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es U_{aa} . Por la continuidad de U_{aa} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $U_{aa}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $U'_{aa}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

Se tiene en la primera ecuación del sistema (3.9) en $t = t^*$ se tiene:

$$U'_{aa}(t^*) = \left(\frac{2U_{aa}(t^*) + H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right)^2 \alpha N - \mu_1 U_{aa}(t^*) \\ U'_{aa}(t^*) = \left(\frac{H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right)^2 \alpha N \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues N es una cantidad no-negativa y

$$\left(\frac{H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right)^2 \geq 0.$$

Caso 2

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es H_{AA} . Por la continuidad de H_{AA} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $H_{AA}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $H'_{AA}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

En la segunda ecuación del sistema (3.9) reemplazando en $t = t^*$ se tiene:

$$H'_{AA}(t^*) = \left(\frac{2H_{AA}(t^*) + 2O_{AA}(t^*) + H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right)^2 \alpha N$$

$$H'_{AA}(t^*) = \left(\frac{2O_{AA}(t^*) + H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right)^2 \alpha N \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues N es una cantidad no-negativa y

$$\left(\frac{2O_{AA}(t^*) + H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right)^2 \geq 0.$$

Caso 3

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es H_{Aa} . Por la continuidad de H_{Aa} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $H_{Aa}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $H'_{Aa}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

En la tercera ecuación del sistema (3.9) reemplazando en $t = t^*$ se tiene:

$$H'_{Aa}(t^*) = 2 \left(\frac{2U_{aa}(t^*) + H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right) \left(\frac{2H_{AA}(t^*) + 2O_{AA}(t^*) + H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right) \alpha N -$$

$$- \left(\mu_1 + \hat{\beta} \right) H_{Aa}(t^*) \stackrel{0, \text{ por (1)}}{=} 0$$

$$H'_{Aa}(t^*) = 2 \left(\frac{2U_{aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right) \left(\frac{2H_{AA}(t^*) + 2O_{AA}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right) \alpha N \geq 0 \quad (3.10)$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues N es una cantidad no-negativa y además, las otras variables aún no cruzan el cuadrante negativo.

Caso 4

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es O_{AA} . Por la continuidad de O_{AA} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $O_{AA}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $O'_{AA}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

En la cuarta ecuación del sistema (3.9) reemplazando en $t = t^*$ se tiene:

$$O'_{AA}(t^*) = \widehat{\beta}H_{AA}(t^*) - \mu_2 O_{AA}(t^*) \overset{0, \text{ por (1)}}{\rightarrow} 0$$

$$O'_{AA}(t^*) = \widehat{\beta}H_{AA}(t^*) \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues H_{AA} aún no cruza al cuadrante negativo.

Caso 5

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es O_{Aa} . Por la continuidad de O_{Aa} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $O_{Aa}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $O'_{Aa}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

En la quinta ecuación del sistema (3.9) reemplazando en $t = t^*$ se tiene:

$$O'_{Aa}(t^*) = \widehat{\beta}H_{Aa}(t^*) - \mu_2 O_{Aa}(t^*) \overset{0, \text{ por (1)}}{\rightarrow} 0$$

$$O'_{Aa}(t^*) = \widehat{\beta}H_{Aa}(t^*) \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues H_{Aa} aún no cruza al cuadrante negativo.

Por lo tanto, todas las soluciones son no-negativas $\forall t > 0$

□

Adimensionalización

- Se adimensionalizara el sistema (3.9), debido a su complejidad con el siguiente cambio de variable: $x_1 = \frac{U_{aa}}{N}$, $x_2 = \frac{H_{AA}}{N}$, $x_3 = \frac{H_{Aa}}{N}$, $x_4 = \frac{O_{AA}}{N}$ y $x_5 = \frac{O_{Aa}}{N}$.

- De (3.3) se tiene:

$$\frac{N'}{N} = (\alpha - \mu_1) - (\mu_2 - \mu_1) \left(\frac{O_{Aa} + O_{AA}}{N} \right) \quad (3.11)$$

- Sea $r = \mu_2 - \mu_1$, se realiza otro cambio de variable: $t = \frac{\tau}{r}$, $a = \frac{\alpha}{r}$ y $b = \frac{\widehat{\beta}}{r}$.
Remplazando en sistema (3.9):

Aplicando (3.11)

Para x_1 se tiene:

$$\begin{aligned}
x_1 N &= U_{aa} \\
(x_1 N)' &= U'_{aa} \\
x'_1 N + N' x_1 &= U'_{aa} \\
x'_1 N &= U'_{aa} - N' x_1 \\
\frac{N'}{N} &= (\alpha - \mu_1) - (\mu_2 - \mu_1) \left(\frac{O_{Aa} + O_{AA}}{N} \right) \\
\frac{N'}{N} &= (\alpha - \mu_1) - (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x'_1 &= \left(\frac{U_{aa}}{N} + \frac{H_{aa}}{2N} + \frac{O_{Aa}}{2N} \right)^2 \alpha - \mu_1 \frac{U_{aa}}{N} - [(\alpha - \mu_1) - (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5)] x_1 \\
&= \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 \alpha - \mu_1 x_1 - (\alpha - \mu_1) x_1 + (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5) x_1 \\
&= \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 \alpha + x_1 ((x_4 + x_5) (\mu_2 - \mu_1) - \alpha) \\
&= \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 \alpha + (\mu_2 - \mu_1) x_1 \left(x_4 + x_5 - \frac{\alpha}{\mu_2 - \mu_1} \right) \\
&= (\mu_2 - \mu_1) \left[\left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 \frac{\alpha}{\mu_2 - \mu_1} + x_1 \left(x_4 + x_5 - \frac{\alpha}{\mu_2 - \mu_1} \right) \right]
\end{aligned}$$

Como $a = \frac{\alpha}{r}$

$$x'_1 = (\mu_2 - \mu_1) \left[\left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 a + x_1 (x_4 + x_5 - a) \right] \quad (3.12)$$

como $t = \frac{\tau}{r}$

$$\begin{aligned}
dt &= \frac{d\tau}{r} \\
\frac{dx_1}{d\tau} &= \frac{dx_1}{dt} \frac{dt}{d\tau} \\
\frac{dx_1}{d\tau} &= \frac{dx_1}{dt} \frac{1}{r}
\end{aligned}$$

En (3.12) se tiene:

$$\frac{dx_1}{d\tau} = \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 a + x_1 (x_4 + x_5 - a) \quad (3.13)$$

Para x_2 se tiene:

$$\begin{aligned}
x_2 N &= H_{AA} \\
(x_2 N)' &= H'_{AA} \\
x_2' N + N' x_2 &= H'_{AA} \\
x_2' N &= H'_{AA} - N' x_2 \\
\frac{N'}{N} &= (\alpha - \mu_1) - (\mu_2 - \mu_1) \left(\frac{O_{Aa} + O_{AA}}{N} \right) \\
\frac{N'}{N} &= (\alpha - \mu_1) - (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x_2' &= \left(\frac{H_{AA}}{N} + \frac{O_{AA}}{N} + \frac{H_{Aa}}{2N} + \frac{O_{Aa}}{2N} \right)^2 \alpha - \left(\widehat{\beta} + \mu_1 \right) \frac{H_{AA}}{N} - ((\alpha - \mu_1) - (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5)) x_2 \\
&= \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 \alpha - \left(\widehat{\beta} + \mu_1 \right) x_2 - ((\alpha - \mu_1) - (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5)) x_2 \\
&= \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 \alpha - \widehat{\beta} x_2 - \mu_1 x_2 - (\alpha - \mu_1) x_2 + (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5) x_2 \\
&= \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 \alpha - \left(\widehat{\beta} + \alpha \right) x_2 + (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5) x_2 \\
&= \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 \alpha + x_2 \left[(\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5) - \left(\widehat{\beta} + \alpha \right) \right] \\
&= \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 \alpha + x_2 (\mu_2 - \mu_1) \left[(x_4 + x_5) - \frac{\left(\widehat{\beta} + \alpha \right)}{(\mu_2 - \mu_1)} \right] \\
&= (\mu_2 - \mu_1) \left\{ \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 \frac{\alpha}{(\mu_2 - \mu_1)} + x_2 \left[(x_4 + x_5) - \frac{\left(\widehat{\beta} + \alpha \right)}{(\mu_2 - \mu_1)} \right] \right\}
\end{aligned}$$

Como $a = \frac{\alpha}{r}$ y $b = \frac{\widehat{\beta}}{r}$

$$x_2' = (\mu_2 - \mu_1) \left[\left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 a + x_2 (x_4 + x_5 - (a + b)) \right] \quad (3.14)$$

como $t = \frac{\tau}{r}$

$$\begin{aligned}
dt &= \frac{d\tau}{r} \\
\frac{dx_2}{d\tau} &= \frac{dx_2}{dt} \frac{dt}{d\tau} \\
\frac{dx_2}{d\tau} &= \frac{dx_2}{dt} \frac{1}{r}
\end{aligned}$$

En (3.14) se tiene:

$$\frac{x_2}{d\tau} = \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 \alpha + x_2 (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5 - (a + b)) \quad (3.15)$$

Para x_3 se tiene:

$$\begin{aligned}
x_3 N &= H_{AA} \\
(x_3 N)' &= H'_{Aa} \\
x'_3 N + N' x_3 &= H'_{Aa} \\
x'_3 N &= H'_{Aa} - N' x_3 \\
\frac{N'}{N} &= (\alpha - \mu_1) - (\mu_2 - \mu_1) \left(\frac{O_{Aa} + O_{AA}}{N} \right) \\
\frac{N'}{N} &= (\alpha - \mu_1) - (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
x'_3 &= 2 \left(\frac{H_{AA}}{N} + \frac{O_{AA}}{N} + \frac{H_{Aa}}{2N} + \frac{O_{Aa}}{2N} \right) \left(\frac{U_{aa}}{N} + \frac{H_{Aa}}{2N} + \frac{O_{Aa}}{2N} \right) \alpha - \widehat{\beta} \frac{H_{Aa}}{N} - \mu_1 \frac{H_{Aa}}{N} \\
&\quad - ((\alpha - \mu_1) - (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5)) \\
&= 2 \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) \alpha - \widehat{\beta} x_3 - \mu_1 x_3 - (\alpha - \mu_1) x_3 + \\
&\quad + x_3 (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5) \\
&= 2 \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) \alpha - \widehat{\beta} x_3 - \alpha x_3 + x_3 (\mu_2 - \mu_1) (x_4 + x_5)
\end{aligned}$$

Como $a = \frac{\alpha}{r}$ y $b = \frac{\widehat{\beta}}{r}$

$$x'_3 = (\mu_2 - \mu_1) \left[x_3 (x_4 + x_5 - (a + b)) + 2 \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) a \right] \quad (3.16)$$

como $t = \frac{\tau}{r}$

$$\begin{aligned}
dt &= \frac{d\tau}{r} \\
\frac{dx_3}{d\tau} &= \frac{dx_3}{dt} \frac{dt}{d\tau} \\
\frac{dx_3}{d\tau} &= \frac{dx_3}{dt} \frac{1}{r}
\end{aligned}$$

En (3.16) se tiene:

$$\frac{dx_3}{d\tau} = x_3 (x_4 + x_5 - (a + b)) + 2 \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) a \quad (3.17)$$

Procediendo de la misma manera para x_4 y x_5 se tiene:

$$\frac{dx_4}{d\tau} = x_4 (x_4 + x_5 - (1 + a)) + b x_2 \quad (3.18)$$

$$\frac{x_5}{d\tau} = x_5 (x_4 + x_5 - (1 + a)) + bx_3 \quad (3.19)$$

Entonces el sistema adimensionalizado del sistema (3.9) sera:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{d\tau} &= \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2}\right)^2 a + x_1 (x_4 + x_5 - a) \\ \frac{dx_2}{d\tau} &= \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2}\right)^2 a + x_2 (x_4 + x_5 - (a + b)) \\ \frac{dx_3}{d\tau} &= x_3 (x_4 + x_5 - (a + b)) + 2 \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2}\right) \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2}\right) a \\ \frac{dx_4}{d\tau} &= x_4 (x_4 + x_5 - (1 + a)) + bx_2 \\ \frac{dx_5}{d\tau} &= x_5 (x_4 + x_5 - (1 + a)) + bx_3 \end{aligned} \quad (3.20)$$

en donde: $x_1 + x_2 + x_3 + x_4 = 1$

Existencia y Unicidad

Se denota $x'_j := \frac{x_j}{d\tau}$ en el sistema (3.20).

$$\begin{aligned} f : \Omega &\longrightarrow \mathbb{R}^5 \\ \Omega &\longrightarrow f(x) \end{aligned}$$

En donde:

$$\Omega = \{x = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5) \in \mathbb{R}^5 / x_i > 0, i = 1 : 5\} \text{ (Conjunto abierto)}$$

y $f(x)$ esta definido por:

$$f(x) = (f_1, f_2, f_3, f_4, f_5) = (x'_1, x'_2, x'_3, x'_4, x'_5)$$

Para demostrar la existencia y unicidad de las soluciones del sistema (3.20), bastará probar que $\frac{\partial f}{\partial x}$ es continua en Ω .

Afirmación 3.2. $\frac{\partial f}{\partial x}$ es continua en Ω .

Demostración. En efecto desde que $\frac{\partial f}{\partial x} = \left(\frac{\partial f_1}{\partial x_j}, \frac{\partial f_2}{\partial x_j}, \frac{\partial f_3}{\partial x_j}, \frac{\partial f_4}{\partial x_j}, \frac{\partial f_5}{\partial x_j}\right), j = 1 : 5$, entonces bastara probar que cada uno de sus componentes sea continua en Ω .

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_j} = \left(\frac{\partial f_1}{\partial x_1}, \frac{\partial f_1}{\partial x_2}, \frac{\partial f_1}{\partial x_3}, \frac{\partial f_1}{\partial x_4}, \frac{\partial f_1}{\partial x_5} \right)$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_1} = \left(x_4 + x_5 - a + 2 \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) a \right) \quad (3.21)$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_2} = 0 \quad (3.22)$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_3} = \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) a \quad (3.23)$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_4} = x_1 \quad (3.24)$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_5} = x_1 + \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) a \quad (3.25)$$

Desde que (3.21,3.22,3.24,3.25) son continuas en Ω , pues son polinomios.

$\Rightarrow \frac{\partial f_1}{\partial x_j}$ es continua.

De manera análoga se prueba para $\frac{\partial f_2}{\partial x_j}, \frac{\partial f_3}{\partial x_j}, \frac{\partial f_4}{\partial x_j}, \frac{\partial f_5}{\partial x_j}$

Por lo tanto, $\frac{\partial f}{\partial x}$ es continua en Ω . □

Por el teorema (1.2) f es localmente de Lipschitz sobre Ω y por el teorema (1.3) sistema (3.20) tiene solución y es única.

Análisis Cualitativo

Desde que: $x_1 = 1 - x_2 - x_3 - x_4$ reemplazando (3.20) tenemos:

$$\begin{aligned} \frac{x_2}{d\tau} &= \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)^2 a + x_2 (x_4 + x_5 - (a + b)) \\ \frac{x_3}{d\tau} &= x_3 (x_4 + x_5 - (a + b)) + 2 \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) \left(1 - x_2 - x_4 - \frac{x_3}{2} - \frac{x_5}{2} \right) a \\ \frac{x_4}{d\tau} &= x_4 (x_4 + x_5 - (1 + a)) + b x_2 \\ \frac{x_5}{d\tau} &= x_5 (x_4 + x_5 - (1 + a)) + b x_3 \end{aligned} \quad (3.26)$$

Para hacer el estudio cualitativo, se hallaran los puntos críticos del sistema (3.26), esto se lo hace igualando cada ecuación del sistema (3.26) a cero con la finalidad de encontrar

sus soluciones constantes. Esto es:

$$x'_2 = \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2}\right)^2 a + x_2(x_4 + x_5 - (a + b)) = 0 \quad (3.27)$$

$$x'_3 = x_3(x_4 + x_5 - (a + b)) + 2\left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2}\right)\left(1 - x_2 - x_4 - \frac{x_3}{2} - \frac{x_5}{2}\right)a = 0 \quad (3.28)$$

$$x'_4 = x_4(x_4 + x_5 - (1 + a)) + bx_2 = 0 \quad (3.29)$$

$$x'_5 = x_5(x_4 + x_5 - (1 + a)) + bx_3 = 0 \quad (3.30)$$

De (3.29) y (3.30) se tiene:

$$x'_2 = \frac{-x_4(x_4 + x_5 - (1 + a))}{b} \quad (3.31)$$

$$x'_3 = \frac{-x_5(x_4 + x_5 - (1 + a))}{b} \quad (3.32)$$

2(3.27)+(3.28)

$$(2x_2 + x_3)(x_4 + x_5 - b) + a(2x_4 + x_5) = 0 \quad (3.33)$$

(3.31) y (3.32) en (3.33)

$$(2x_4 + x_5)\left(- (x_4 + x_5 - b) \frac{(x_4 + x_5 - (1 + a))}{b} + a\right) = 0 \quad (3.34)$$

De (3.34) se tiene:

$$2x_4 + x_5 = 0 \quad (3.35)$$

$$x_4 + x_5 = \frac{b + a + 1 \pm \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}}{2} \quad (3.36)$$

De (3.35) $\Rightarrow x_4 = x_5 = 0$ en (3.32) y (3.31) $\Rightarrow x_2 = x_3 = 0$

Por lo tanto, $P_0 = (1, 0, 0, 0, 0)$, pues $x_1 = 1 - x_2 - x_3 - x_4 - x_5$

Si

$$x_4 + x_5 = \frac{b + a + 1 - \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}}{2} \quad (3.37)$$

En (3.31) y (3.32)

$$x_2 = x_4 \left(\frac{a - b + 1 + \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}}{2b} \right) \quad (3.38)$$

$$x_3 = x_5 \left(\frac{a - b + 1 + \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}}{2b} \right) \quad (3.39)$$

De (3.37) , (3.38) y (3.39) reemplazando en (3.27) y ademas verificando que:

$$(a + b + 1)^2 > (a + b + 1)^2 - 4b, \text{ para todo } a, b > 0$$

$$(a + b + 1) - \sqrt{(a + b + 1)^2 - 4b} > 0$$

se tiene:

$$\left(\frac{1 + a + b + \sqrt{(a + b + 1)^2 - 4b}}{2} \right) \left(x_4 + \frac{1 + a + b - \sqrt{(a + b + 1)^2 - 4b}}{2} \right)^2 - 4bx_4 = 0 \quad (3.40)$$

$$\text{Sea } \varsigma = \frac{1 + a + b}{2} \text{ y } \varrho = \frac{\sqrt{(a + b + 1)^2 - 4b}}{2}$$

Reemplazando en (3.40) se tiene:

$$(\varsigma + \varrho) (x_4 + \varsigma - \varrho)^2 - 4bx_4 = 0$$

$$(\varsigma + \varrho) (x_4^2 + 2x_4(\varsigma - \varrho) + (\varsigma - \varrho)^2) - 4bx_4 = 0$$

$$(\varsigma + \varrho) x_4^2 + 2x_4b + b(\varsigma - \varrho) - 4x_4b = 0$$

desde $\varsigma^2 - \varrho^2 = b$ entonces:

$$x_4 = \frac{2b \pm \sqrt{4b^2 - 4(\varsigma + \varrho)(\varsigma - \varrho)b}}{2(\varsigma + \varrho)}$$

$$x_4 = \frac{b}{\varsigma + \varrho}$$

$$\Rightarrow x_4 = \varsigma - \varrho$$

Reemplazando en (3.37), (3.38) y (3.39)

$$\Rightarrow x_5 = 0$$

$$\Rightarrow x_3 = 0$$

$$\Rightarrow x_2 = 1 - (\varsigma - \varrho)$$

$$\Rightarrow x_1 = 1 - x_2 - x_3 - x_4 - x_5 \Rightarrow x_1 = 0$$

Por lo tanto, $P_1 = (0, 1 - (\varsigma - \varrho), 0, \varsigma - \varrho, 0)$

Si

$$x_4 + x_5 = \frac{b + a + 1 + \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}}{2}$$

Procediendo como lo anterior:

$$\text{Por lo tanto, } P_2 = (0, 1 - (\varsigma + \varrho), 0, \varsigma + \varrho, 0)$$

Resumiendo los puntos críticos:

P_0	$(1, 0, 0, 0, 0)$
P_1	$(0, 1 - (\varsigma - \varrho), 0, \varsigma - \varrho, 0)$
P_2	$(0, 1 - (\varsigma + \varrho), 0, \varsigma + \varrho, 0)$

Análisis Cualitativo

Lema 3.3. P_2 no existe

Demostración. En efecto, supongamos que P_2 exista entonces:

$$1 - (\varsigma + \varrho) > 0, \varsigma + \varrho > 0$$

Desde que

$$\frac{b + a + 1 + \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}}{2} > 0; \text{ para todo } a, b > 0$$

$$\implies \varsigma + \varrho > 0$$

Falta demostrar que:

$$1 - (\varsigma + \varrho) > 0$$

$$1 - a - b > \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}$$

$$(1 - a - b)^2 > (b + a + 1)^2 - 4b$$

$$0 > (b + a + 1)^2 - (1 - a - b)^2 - 4b$$

Aplicando diferencias de cuadrados

$$0 > 4a + 4b - 4b$$

$$0 > 4a$$

$$0 > a$$

Lo cual contradice el hecho de $a > 0$

Por lo tanto, P_2 no existe

□

Lema 3.4. P_1 existe

Demostración. En efecto se debe verificar que $1 - (\varsigma - \varrho) > 0, \varsigma - \varrho > 0$ esto es:

$$\frac{b + a + 1 - \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}}{2} > 0, 1 - \left(\frac{b + a + 1 - \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}}{2} \right) > 0$$

$$\frac{b + a + 1 - \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}}{2} > 0, \frac{1 - a - b + \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}}{2} > 0$$

$$\text{Sea: } \Phi = \frac{1 - a - b + \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}}{2}$$

1. Si $a + b < 1 \implies 1 - a - b > 0 \implies \Phi > 0$; para todo $a, b > 0$.

2. Si $a + b = 1$

desde que

$$\begin{aligned} (1 - a - b)^2 + 4a &= (1 + a + b)^2 - 4b \\ \implies 1 - a - b + \sqrt{(1 + a + b)^2 - 4b} &= 1 - a - b + \sqrt{(1 - a - b)^2 + 4a} \end{aligned}$$

Así remplazando

$$1 - a - b + \sqrt{(1 + a + b)^2 - 4b} = \sqrt{4a} = 2\sqrt{a} > 0; \text{ para todo } a, b > 0 \implies \Phi > 0$$

3. Si $a + b > 1$

Se tiene:

$$1 - a - b + \sqrt{(1 + a + b)^2 - 4b} = 1 - a - b + \sqrt{(1 - a - b)^2 + 4a} \text{ (Por lo anterior)}$$

Además se cumple, para todo $a, b > 0$:

$$(1 - a - b)^2 + 4a > (a + b - 1)^2$$

$$\sqrt{(1 - a - b)^2 + 4a} > a + b - 1, (a + b - 1 > 0)$$

Luego

$$1 - a - b + \sqrt{(1 - a - b)^2 + 4a} > 0$$

$$\implies \Phi > 0$$

En todos los casos se probó que $\Phi > 0$.

$$\text{Sea } \psi = \frac{b + a + 1 - \sqrt{(b + a + 1)^2 - 4b}}{2}$$

Desde que se cumple para todo, $a, b > 0$

$$(a + b + 1)^2 > (a + b + 1)^2 - 4b$$

$$(a + b + 1) - \sqrt{(a + b + 1)^2 - 4b} > 0$$

$$\psi > 0, \Phi > 0$$

Por lo tanto, P_1 existe □

Hallando el Jacobiano del sistema (3.26), recordando que $(f_2, f_3, f_4, f_5) = (x'_2, x'_3, x'_4, x'_5)$:

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_2} = x_4 + x_5 - (b + a) + 2 \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) a$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_3} = \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) a$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_4} = x_2 + 2a \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_5} = x_2 + a \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right)$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial x_2} = 2a [1 - 2(x_2 + x_4) - x_3 - x_5]$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial x_3} = x_4 + x_5 - (a + b) + a [1 - 2(x_2 + x_4) - x_3 - x_5]$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial x_4} = x_3 + (a + b) + 2a [1 - 2(x_2 + x_4) - x_3 - x_5]$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_3}{\partial x_5} &= x_3 + (a + b) + 2a [1 - 2(x_2 + x_4) - x_3 - x_5] \\
\frac{\partial f_4}{\partial x_2} &= b \\
\frac{\partial f_4}{\partial x_3} &= 0 \\
\frac{\partial f_4}{\partial x_4} &= 2x_4 + x_5 - (1 + a) \\
\frac{\partial f_4}{\partial x_5} &= x_4 \\
\frac{\partial f_5}{\partial x_2} &= 0 \\
\frac{\partial f_5}{\partial x_3} &= b \\
\frac{\partial f_5}{\partial x_4} &= x_5 \\
\frac{\partial f_5}{\partial x_5} &= x_4 + 2x_5 - (1 + a)
\end{aligned}$$

$$Df(x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_2} & \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_3} & \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_4} & \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_5} \\ \frac{\partial f_3(x)}{\partial x_2} & \frac{\partial f_3(x)}{\partial x_3} & \frac{\partial f_3(x)}{\partial x_4} & \frac{\partial f_3(x)}{\partial x_5} \\ \frac{\partial f_4(x)}{\partial x_2} & \frac{\partial f_4(x)}{\partial x_3} & \frac{\partial f_4(x)}{\partial x_4} & \frac{\partial f_4(x)}{\partial x_5} \\ \frac{\partial f_5(x)}{\partial x_2} & \frac{\partial f_5(x)}{\partial x_3} & \frac{\partial f_5(x)}{\partial x_4} & \frac{\partial f_5(x)}{\partial x_5} \end{pmatrix} \quad (3.41)$$

Lema 3.5. Para todo $a, b > 0$, se tiene que P_0 es asintoticamente estable de manera local.

Demostración. En efecto reemplazando P_0 en el Jacobiano (3.41) se tiene:

$$Df(P_0) = \begin{pmatrix} -b - a & 0 & 0 & 0 \\ 2a & -b & 2a & a \\ b & 0 & -1 - a & 0 \\ 0 & b & 0 & -1 - a \end{pmatrix} = A \quad (3.42)$$

$$\Rightarrow |\lambda I - A| = \begin{vmatrix} \lambda + b + a & 0 & 0 & 0 \\ -2a & \lambda + b & -2a & -a \\ -b & 0 & \lambda + 1 + a & 0 \\ 0 & -b & 0 & \lambda + 1 + a \end{vmatrix} = 0$$

$$p(\lambda) = (\lambda + b + a) ((\lambda + b)(\lambda + a + 1)^2 - ab(\lambda + 1 + a)) = 0$$

$$p(\lambda) = (\lambda + b + a)(\lambda + 1 + a)(\lambda^2 + \lambda(1 + a + b) + b) = 0$$

$$\lambda_1 = -b - a < 0$$

$$\lambda_2 = -1 - a < 0$$

$$\lambda_3 = \frac{-(1 + a + b) + \sqrt{(1 + a + b)^2 - 4b}}{2} < 0$$

$$\lambda_4 = \frac{-(1 + a + b) - \sqrt{(1 + a + b)^2 - 4b}}{2} < 0$$

$$\Rightarrow \lambda_j < 0, \forall j = 1 : 4$$

Por lo tanto, P_0 es asintóticamente estable. \square

Se hace el mismo análisis para el punto P_1 . Sea $c = \varsigma - \varrho$.

$$Df(P_1) = \begin{pmatrix} c + a - b & a & 1 - c + 2a & 1 - c + a \\ -2a & c - 2a - b & -2a & -a \\ b & 0 & 2c - (1 + a) & c \\ 0 & b & 0 & c - (1 + a) \end{pmatrix} = A \quad (3.43)$$

$$\Rightarrow |\lambda I - A| = \begin{vmatrix} \lambda - (c + a - b) & -a & c - 1 - 2a & c - 1 - a \\ 2a & \lambda - (c - 2a - b) & 2a & a \\ -b & 0 & \lambda - (2c - 1 - a) & -c \\ 0 & -b & 0 & \lambda - (c - 1 - a) \end{vmatrix} = 0$$

$$p(\lambda) = -(\lambda - 2c + a + b + 1)(\lambda - c + a)((\lambda - c)^2 + (a + b + 1)(\lambda - c) + b) = 0$$

$$\lambda_1 = 2c - a - b - 1$$

$$\lambda_2 = c - a$$

$$\lambda_3 = -\varsigma + \varrho + c$$

$$\lambda_4 = -\varsigma - \varrho + c$$

Como $c = \varsigma - \varrho$

$$\Rightarrow \lambda_1 = -2\varrho < 0$$

$$\begin{aligned}\Rightarrow \lambda_2 &= \frac{b+1-a}{2} - \varrho \\ \Rightarrow \lambda_3 &= 0 \\ \Rightarrow \lambda_4 &= -2\varrho < 0\end{aligned}$$

Observaciones para P_1

- P_1 es un punto no-hiperbólico.
- P_1 tiene que cumplir la siguiente condición: $b+1-a > 0$ para que $\lambda_2 < 0$.
- Por último, en vista que existe $\lambda_3 = 0$, no se puede asegurar nada sobre la estabilidad del punto P_1 . Se podría aplicar la teoría de la variedad central descrita en capítulo 1. Sin embargo no se enfocará en la estabilidad de este punto.

3.2.3. Factor genético-ambiental, con razón de nacimiento no-constante en los alelos

Ahora se analizará el caso, donde se considera la parte genética (cómo nacen) y la parte ambiental (contagio de comportamientos entre personas con buenos hábitos y malos hábitos, viceversa), i.e $\beta_1(\hat{X}) = \hat{\beta} \left(\frac{O_{AA} + O_{Aa} + U_{aa}}{N} \right)$, $\gamma_1(\hat{X}) = \hat{\gamma} \left(\frac{H_{AA} + H_{Aa}}{N} \right)$, luego reemplazando en (3.1) se tiene:

$$\begin{aligned}U'_{aa} &= \left(\frac{2U_{aa} + H_{Aa} + O_{Aa}}{2N} \right)^2 \alpha N - \mu_1 U_{aa} \\ H'_{AA} &= \left(\frac{2H_{AA} + 2O_{AA} + H_{Aa} + O_{Aa}}{2N} \right)^2 \alpha N - \beta_1(\hat{X})H_{AA} + \gamma_1(\hat{X})O_{AA} - \mu_1 H_{AA} \\ H'_{Aa} &= \left(\frac{2H_{AA} + 2O_{AA} + H_{Aa} + O_{Aa}}{2N} \right) \left(\frac{2U_{aa} + H_{Aa} + O_{Aa}}{2N} \right) \alpha N - \beta_1(\hat{X})H_{Aa} + \\ &\quad + \gamma_1(\hat{X})O_{Aa} - \mu_1 H_{Aa} \\ O'_{AA} &= \beta(\hat{X})H_{AA} - \gamma(\hat{X})O_{AA} - \mu_2 O_{AA} \\ O'_{Aa} &= \beta(\hat{X})H_{Aa} - \gamma(\hat{X})O_{Aa} - \mu_2 O_{Aa}\end{aligned}\tag{3.44}$$

donde $U_{aa}(0) = U_{aa}^0 \geq 0$, $H_{AA}(0) = H_{AA}^0 \geq 0$, $H_{Aa}(0) = H_{Aa}^0 \geq 0$, $O_{AA}(0) = O_{AA}^0 \geq 0$, $O_{Aa}(0) = O_{Aa}^0 \geq 0$, y además $N = H_{AA} + H_{Aa} + U_{aa} + O_{AA} + O_{Aa}$

Observaciones

Antes de demostrar la invariante positiva, se da algunas observaciones.

Cuando se refiere a la negación de no negatividad de las soluciones del sistema (3.6) se refiere que cada una de las soluciones en algún momento cruza al cuadrante negativo.

Sea

$$\varphi : \mathbb{R} \longrightarrow \mathbb{R}^5$$

$$\varphi = (U_{aa}, H_{AA}, H_{Aa}, O_{AA}, O_{Aa})$$

con $\varphi(0)$ es condición inicial para todas las poblaciones. Se sabe que todas las condiciones iniciales del sistema son mayores iguales a cero i.e:

$$U_{aa}(0) \geq 0, H_{AA}(0) \geq 0, H_{Aa}(0) \geq 0, O_{AA}(0) \geq 0, O_{Aa}(0) \geq 0$$

Además se considera $\alpha, \hat{\beta}, \hat{\gamma} > 0$

Invarianza positiva

Lema 3.6. *Todas las soluciones del sistema (3.44) son no-negativas, para todo $t > 0$.*

Demostración. Se demostrara por contradicción. Una de las soluciones es la primera en cruzar al cuadrante negativo en algún punto de su trayectoria.

Caso 1

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es U_{aa} . Por la continuidad de U_{aa} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $U_{aa}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $U'_{aa}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

Se tiene en la primera ecuación del sistema (3.44) en $t = t^*$ se tiene:

$$U'_{aa}(t^*) = \left(\frac{2U_{aa}(t^*) + H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right)^2 \alpha N - \mu_1 U_{aa}(t^*)$$

0, por (1)

$$U'_{aa}(t^*) = \left(\frac{H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right)^2 \alpha N \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues N es una cantidad no-negativa y las otras variables aún no cruzan el cuadrante negativo.

Caso 2

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es H_{AA} . Por la continuidad de H_{AA} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $H_{AA}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $H'_{AA}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

En la segunda ecuación del sistema (3.44) reemplazando en $t = t^*$ se tiene:

$$H'_{AA}(t^*) = \left(\frac{2\cancel{H_{AA}(t^*)} + 2O_{AA}(t^*) + H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right)^2 \alpha N - (\beta(\hat{X}) + \mu_1) \cancel{H_{AA}(t^*)} + \gamma_1(\hat{X}) O_{AA}(t^*)$$

$$H'_{AA}(t^*) = \left(\frac{2O_{AA}(t^*) + H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right)^2 \alpha N + \hat{\gamma} \left(\frac{\cancel{H_{AA}(t^*)} + H_{Aa}(t^*)}{N} \right) O_{AA}(t^*) \geq 0$$

$$H'_{AA}(t^*) = \left(\frac{2O_{AA}(t^*) + H_{Aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right)^2 \alpha N + \hat{\gamma} \left(\frac{H_{Aa}(t^*)}{N} \right) O_{AA}(t^*) \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues N es una cantidad no-negativa y las otras variables aún no cruzan el cuadrante negativo.

Caso 3

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es H_{Aa} . Por la continuidad de H_{Aa} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $H_{Aa}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $H'_{Aa}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

En la tercera ecuación del sistema (3.44) reemplazando en $t = t^*$ se tiene:

$$H'_{Aa}(t^*) = 2 \left(\frac{2U_{aa}(t^*) + \cancel{H_{Aa}(t^*)} + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right) \left(\frac{2H_{AA}(t^*) + 2O_{AA}(t^*) + \cancel{H_{Aa}(t^*)} + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right) \alpha N - (\beta_1(\hat{X}) + \mu_1) \cancel{H_{Aa}(t^*)} + \gamma_1(\hat{X}) O_{AA}(t^*)$$

$$H'_{Aa}(t^*) = 2 \left(\frac{2U_{aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right) \left(\frac{2H_{AA}(t^*) + 2O_{AA}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right) \alpha N + \hat{\gamma} \left(\frac{\cancel{H_{Aa}(t^*)} + H_{AA}(t^*)}{N} \right) O_{AA}(t^*) \geq 0$$

$$H'_{Aa}(t^*) = 2 \left(\frac{2U_{aa}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right) \left(\frac{2H_{AA}(t^*) + 2O_{AA}(t^*) + O_{Aa}(t^*)}{2N} \right) \alpha N + \hat{\gamma} \left(\frac{H_{AA}(t^*)}{N} \right) O_{AA}(t^*) \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues N es una cantidad no-negativa y las otras variables aún no cruzan el cuadrante negativo.

Caso 4

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es O_{AA} . Por la continuidad de O_{AA} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $O_{AA}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $O'_{AA}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

En la cuarta ecuación del sistema (3.44) reemplazando en $t = t^*$ se tiene:

$$O'_{AA}(t^*) = \beta_1(\widehat{X})H_{AA}(t^*) - \mu_2 \cancel{O_{AA}(t^*)} \xrightarrow{0, \text{por (1)}}$$

$$O'_{AA}(t^*) = \widehat{\beta} \left(\frac{\cancel{O_{AA}(t^*)} + O_{Aa}(t^*) + U_{aa}(t^*)}{N} \right) H_{AA}(t^*) \geq 0$$

$$O'_{AA}(t^*) = \widehat{\beta} \left(\frac{O_{Aa}(t^*) + U_{aa}(t^*)}{N} \right) H_{AA}(t^*) \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues N es una cantidad no-negativa y las otras variables aún no cruzan el cuadrante negativo.

Caso 5

Supongamos que la primera solución en cruzar al cuadrante negativo es O_{Aa} . Por la continuidad de O_{Aa} , $\exists t^* > 0$ tal que

1. $O_{Aa}(t^*) = 0$
2. $\exists \delta > 0$ tal que $O'_{Aa}(t) < 0, \forall t \in (t^* - \delta, t^* + \delta)$

En la quinta ecuación del sistema (3.44) reemplazando en $t = t^*$ se tiene:

$$O'_{Aa}(t^*) = \beta_1(\widehat{X})H_{Aa}(t^*) - \mu_2 \cancel{O_{Aa}(t^*)} \xrightarrow{0, \text{por (1)}}$$

$$O'_{Aa}(t^*) = \widehat{\beta} \left(\frac{\cancel{O_{Aa}(t^*)} + O_{AA}(t^*) + U_{aa}(t^*)}{N} \right) H_{AA}(t^*) \geq 0$$

$$O'_{Aa}(t^*) = \widehat{\beta} \left(\frac{O_{AA}(t^*) + U_{aa}(t^*)}{N} \right) H_{AA}(t^*) \geq 0$$

Esta última desigualdad contradice 2, pues N es una cantidad no-negativa y las otras variables aún no cruzan el cuadrante negativo.

Por lo tanto, Todas las soluciones son no-negativas, para todo $t > 0$

□

Adimensionalización

- Se adimensionalizará el sistema (3.44), debido a su complejidad con el siguiente cambio de variable: $x_1 = \frac{U_{aa}}{N}$, $x_2 = \frac{H_{AA}}{N}$, $x_3 = \frac{H_{Aa}}{N}$, $x_4 = \frac{O_{AA}}{N}$ y $x_5 = \frac{O_{Aa}}{N}$.
- Sea $r = \mu_2 - \mu_1$, se realiza otro cambio de variable: $t = \frac{\tau}{r}$, $a = \frac{\alpha}{r}$, $b = \frac{\hat{\beta}}{r}$ y $c = \frac{\hat{\gamma}}{r}$.

El procedimiento es similar que el caso anterior. Así se obtiene:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{d\tau} &= \left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2}\right)^2 a + x_1(x_4 + x_5 - a)a \\
 \frac{dx_2}{d\tau} &= \left(x_2(x_2 + 2x_4 + x_3 + x_5) + x_4(x_4 + x_3 + x_5) + \left(\frac{x_3 + x_5}{2}\right)^2\right) + \\
 &\quad + c(x_2 + x_3)x_4 + (-b + b(x_2 + x_3) - a + x_4 + x_5)x_2 \\
 \frac{dx_3}{d\tau} &= \left(2\left(x_2 + x_4 + \frac{x_3 + x_5}{2}\right)\left(x_1 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2}\right)\right) a + \\
 &\quad + c(x_2 + x_3)x_5 + (-b + b(x_2 + x_3) - a + x_4 + x_5)x_3 \\
 \frac{dx_4}{d\tau} &= b(x_1 + x_4 + x_5)x_2 + (-c(x_2 + x_3) - a - 1 + x_4 + x_5)x_4 \\
 \frac{dx_5}{d\tau} &= b(x_1 + x_4 + x_5)x_3 + (-c(x_2 + x_3) - a - 1 + x_4 + x_5)x_5
 \end{aligned} \tag{3.45}$$

en donde: $x_1 + x_2 + x_3 + x_4 = 1$

Existencia y unicidad

Para demostrar existencia y unicidad de las soluciones del sistema (3.45) se puede aplicar el mismo procedimiento que el caso anterior (ver Pag.50) el cual involucra el uso de los teoremas 1.2 y 1.3.

Análisis cualitativo

Desde que: $x_1 = 1 - x_2 - x_3 - x_4$ reemplazando (3.45) se tiene:

$$\begin{aligned}
 \frac{x_2}{d\tau} &= \left(x_2 (x_2 + 2x_4 + x_3 + x_5) + x_4 (x_4 + x_3 + x_5) + \left(\frac{x_3 + x_5}{2} \right)^2 \right) + \\
 &\quad + c(x_2 + x_3)x_4 + (-b + b(x_2 + x_3) - a + x_4 + x_5)x_2 \\
 \frac{x_3}{d\tau} &= \left(2 \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3 + x_5}{2} \right) \left(1 - \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3 + x_5}{2} \right) \right) \right) a + \\
 &\quad + c(x_2 + x_3)x_5 + (-b + b(x_2 + x_3) - a + x_4 + x_5)x_3 \\
 \frac{x_4}{d\tau} &= b(1 - x_2 - x_3)x_2 + (-c(x_2 + x_3) - a - 1 + x_4 + x_5)x_4 \\
 \frac{x_5}{d\tau} &= b(1 - x_2 - x_3)x_3 + (-c(x_2 + x_3) - a - 1 + x_4 + x_5)x_5
 \end{aligned} \tag{3.46}$$

En esta parte se puede hallar los puntos críticos igualando todas las ecuaciones del sistema (3.46) a cero. Resumiendo los puntos críticos:

P_1	$(1, 0, 0, 0, 0)$
P_2	$(0, 1, 0, 0, 0)$
P_3	$\left(0, \frac{a}{b-c-1}, 0, 1 - \frac{a}{b-c-1}, 0 \right)$

Hallando el Jacobiano del sistema (3.46), el cual fue calculado usando Maple.

Sea $(f_2, f_3, f_4, f_5) = (x'_2, x'_3, x'_4, x'_5)$:

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_2} = 2a \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) + cx_4 - b + 2bx_2 + bx_3 - a + x_4 + x_5$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_3} = a \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) + cx_4 + x_2b$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_4} = 2a \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) + c(x_2 + x_3) + x_2$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial x_5} = a \left(x_2 + x_4 + \frac{x_3}{2} + \frac{x_5}{2} \right) + x_2$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial x_2} = 2a(1 - 2x_2 - 2x_4 - x_3 - x_5) + cx_5 + x_3b$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial x_3} = a(-2x_2 - 2x_4 - x_3 - x_5) + cx_5 - b + bx_2 + 2bx_3 + x_4 + x_5$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial x_4} = 2a(1 - 2x_2 - 2x_4 - x_3 - x_5) + x_3$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_3}{\partial x_5} &= a(1 - 2x_2 - x_4 - x_3 - x_5) + c(x_2 + x_3) + x_3 \\
\frac{\partial f_4}{\partial x_2} &= b(1 - 2x_2 - x_3) - cx_4 \\
\frac{\partial f_4}{\partial x_3} &= -bx_2 - cx_4 \\
\frac{\partial f_4}{\partial x_4} &= 2x_4 - c(x_2 + x_3) - a - 1 + x_5 \\
\frac{\partial f_4}{\partial x_5} &= x_4 \\
\frac{\partial f_5}{\partial x_2} &= -bx_3 - cx_5 \\
\frac{\partial f_5}{\partial x_3} &= b(1 - 2x_3 - x_2) - cx_5 \\
\frac{\partial f_5}{\partial x_4} &= x_5 \\
\frac{\partial f_5}{\partial x_5} &= 2x_5 + x_4 - c(x_2 + x_3) - a - 1
\end{aligned}$$

$$Df(x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_2} & \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_3} & \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_4} & \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_5} \\ \frac{\partial f_3(x)}{\partial x_2} & \frac{\partial f_3(x)}{\partial x_3} & \frac{\partial f_3(x)}{\partial x_4} & \frac{\partial f_3(x)}{\partial x_5} \\ \frac{\partial f_4(x)}{\partial x_2} & \frac{\partial f_4(x)}{\partial x_3} & \frac{\partial f_4(x)}{\partial x_4} & \frac{\partial f_4(x)}{\partial x_5} \\ \frac{\partial f_5(x)}{\partial x_2} & \frac{\partial f_5(x)}{\partial x_3} & \frac{\partial f_5(x)}{\partial x_4} & \frac{\partial f_5(x)}{\partial x_5} \end{pmatrix} \quad (3.47)$$

Para hallar los autovalores de Jacobiano evaluado en los tres puntos se uso software Maple [32].

Análisis cualitativo

Lema 3.7. *Para todo $a, b > 0$, se tiene que P_1 es asintóticamente estable*

Demostración.

$$Df(P_1) = \begin{pmatrix} b - a & 0 & 0 & 0 \\ 2a & -b & 2a & a \\ b & 0 & -1 - a & 0 \\ 0 & b & 0 & -1 - a \end{pmatrix} \quad (3.48)$$

Hallando los autovalores:

$$\lambda_1 = -b - a < 0, \lambda_2 = -1 - a < 0, \lambda_3 = \frac{-(1 + a + b) + \sqrt{(1 + a + b)^2 - 4b}}{2} < 0,$$

$$\lambda_4 = \frac{-(1 + a + b) - \sqrt{(1 + a + b)^2 - 4b}}{2} < 0$$

Por lo tanto, P_1 es asintóticamente estable □

Lema 3.8. P_3 existe si $b > a + c + 1$

Demostración. En efecto para que P_3 exista se debe cumplir simultaneamente:

$$b - c - 1 > 0, 1 - \frac{a}{b - c - 1} > 0$$

$$b - c - 1 > 0, 1 > \frac{a}{b - c - 1}$$

$$b > c + 1, b > a + c + 1$$

$$b > a + c + 1$$

□

Del lema anterior se puede tomar:

$$\phi = \frac{a + c + 1}{b}$$

Si $\phi < 1$ entonces existen 3 puntos de equilibrio

Si $\phi > 1$ entonces existen 2 puntos de equilibrio

Por lo tanto, ϕ es un parámetro de bifurcación¹.

Lema 3.9. Si $\phi < 1$ y $1 > c + a^2$ entonces P_3 es un punto inestable.

Demostración. En efecto, se calcula los autovalores de $Df(P_3)$ gracias a Maple:

$$\lambda_1 = 0, \lambda_2 = 1 + a + c - b, \lambda_3 = 1 + \frac{a}{1 + c - b} - a, \lambda_4 = 1 + \frac{a}{1 + c - b} - b$$

Por hipótesis $\phi < 1$ se tiene $\lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0, \lambda_4 < 0$. Sin embargo no se sabe como es el signo de λ_3 , consecuentemente se lo analizará:

¹Este parámetro de bifurcación es según el número de puntos de equilibrios. Para más detalle de esta teoría se puede revisar [5, 23]

Desde que $1 > c + a^2$

$$\begin{aligned}
 \lambda_3 &= 1 + \frac{a}{1+c-b} - a \\
 &= 1 - \left(\frac{a(b-c)}{b-1-c} \right) \\
 &= \frac{b-1-c-a(b-c)}{b-1-c} \\
 &= \frac{(b-c)(1-a)-c}{b-1-c} \\
 &> \frac{(1+a)(1-a)-c}{b-1-c}, (\phi < 1) \\
 &> 0 \text{ (hipótesis)}
 \end{aligned} \tag{3.49}$$

□

Observación

Si $a > 1$ entonces $Df(P_3)$ tiene tres autovalores negativos y un autovalor cero. En efecto:

$$\begin{aligned}
 a-1 &> 0 \\
 a-1 + \frac{a}{b-1-c} &> 0, (\phi < 1) \\
 1-a + \frac{a}{1+c-b} &< 0 \\
 \lambda_3 &< 0
 \end{aligned} \tag{3.50}$$

A pesar que se obtuvo una condición para estudiar la variedad central para este punto, no se enfocará en la estabilidad de P_3 .

Lema 3.10. Si $\phi < 1$ entonces P_2 es inestable

Demostración. En efecto obteniendo los autovalores de $Df(P_2)$:

$\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = -a$, $\lambda_3 = -(1+a+c)$, $\lambda_4 = b-(1+a+c)$, como por hipótesis $\phi < 1$ entonces se tiene que $\lambda_4 > 0$ así P_2 es inestable. □

Si $\phi > 1$ se tendrá en $Df(P_2)$ tres autovalores negativos y uno cero, así que se aplicará el teorema de variedad central en este caso para averiguar la estabilidad en este punto.

Lema 3.11. Si $\phi > 1$ y $c+1-b \neq 0$ entonces P_2 es inestable

Demostración. Se analizará el P_2 para estudiar su estabilidad. A pesar de que se tiene un autovalor cero en este caso y no se puede afirmar nada sobre la estabilidad, se usará la

teoría de la variedad central para solucionar este caso al menos en una pequeña vecindad.

Debido a que el punto es $P_2 = (1, 0, 0, 0)$ se lo trasladará al origen:

$$y = x - P_2$$

Entonces reemplazando en el sistema (3.46) se tiene:

$$\begin{pmatrix} y'_2 \\ y'_3 \\ y'_4 \\ y'_5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a+b & a+b & 2a+c+1 & a+1 \\ -2a & -2a & -2a & -a+c \\ -b & -b & -c-a-1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -c-a-1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} y_2 \\ y_3 \\ y_4 \\ y_5 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} F_2(y_2, y_3, y_4, y_5) \\ F_3(y_2, y_3, y_4, y_5) \\ F_4(y_2, y_3, y_4, y_5) \\ F_5(y_2, y_3, y_4, y_5) \end{pmatrix} \quad (3.51)$$

Donde

$$\begin{aligned} F_2(y_2, y_3, y_4, y_5) &= (a+b)y_2^2 + \frac{a}{4}y_3^2 + ay_4^2 + \frac{a}{4}y_5^2 + (a+b)y_2y_3 + (2a+c+1)y_2y_4 + \\ &\quad + (a+1)y_2y_5 + (a+c)y_3y_4 + \frac{a}{2}y_3y_5 + ay_5y_4 \\ F_3(y_2, y_3, y_4, y_5) &= -2ay_2^2 + (b - \frac{a}{2})y_3^2 - 2ay_4^2 - \frac{a}{4}y_5^2 + \\ &\quad + (b-2c)y_2y_3 - 4ay_2y_4 + (c-2a)y_2y_5 + (1-2a)y_3y_4 + \\ &\quad + (c-a+1)y_3y_5 - 2ay_5y_4 \\ F_4(y_2, y_3, y_4, y_5) &= -by_2^2 + y_4^2 - by_2y_3 - cy_2y_4 - cy_3y_4 + y_5y_4 \\ F_5(y_2, y_3, y_4, y_5) &= -by_3^2 + y_5^2 - by_2y_3 - cy_2y_4 - cy_3y_4 + y_5y_4 \end{aligned} \quad (3.52)$$

De la parte de conceptos básicos se puede hacer el cambio de coordenadas ²:

$$\begin{pmatrix} y_2 \\ y_3 \\ y_4 \\ y_5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 & \frac{-2b+c+1}{b} & \frac{a+c}{a+c+1} & -1 \\ 1 & \frac{2(b-c-1)}{b} & \frac{a+c}{a+c} & 0 \\ 0 & 1 & \frac{a+c+1}{a+c+1} & 1 \\ 0 & 0 & -1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} w_2 \\ w_3 \\ w_4 \\ w_5 \end{pmatrix} \quad (3.53)$$

²El cálculo de los autovectores asociados a los autovalores encontrados se lo obtuvieron gracias a Wolfram

$$\begin{pmatrix} w_2 \\ w_3 \\ w_4 \\ w_5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -2 & -1 & -2 & -\frac{a+c+2}{a+c+1} \\ \frac{b}{b-c-1} & \frac{b}{b-c-1} & \frac{b}{b-c-1} & \frac{b}{b-c-1} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ \frac{b}{-b+c+1} & \frac{b}{-b+c+1} & \frac{c+1}{-b+c+1} & \frac{c+1}{-b+c+1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} y_2 \\ y_3 \\ y_4 \\ y_5 \end{pmatrix} \quad (3.54)$$

$$\begin{pmatrix} w'_2 \\ w'_3 \\ w'_4 \\ w'_5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -2 & -1 & -2 & -\frac{a+c+2}{a+c+1} \\ \frac{b}{b-c-1} & \frac{b}{b-c-1} & \frac{b}{b-c-1} & \frac{b}{b-c-1} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ \frac{b}{-b+c+1} & \frac{b}{-b+c+1} & \frac{c+1}{-b+c+1} & \frac{c+1}{-b+c+1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} y'_2 \\ y'_3 \\ y'_4 \\ y'_5 \end{pmatrix} \quad (3.55)$$

Se reemplaza (3.51,3.52,3.53,3.54 en 3.55) se obtiene lo siguiente:

$$\begin{pmatrix} w'_2 \\ w'_3 \\ w'_4 \\ w'_5 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -a & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -a-c-1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & b-a-c-1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} w_2 \\ w_3 \\ w_4 \\ w_5 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} G_2(w_2, w_3, w_4, w_5) \\ G_3(w_2, w_3, w_4, w_5) \\ G_4(w_2, w_3, w_4, w_5) \\ G_5(w_2, w_3, w_4, w_5) \end{pmatrix} \quad (3.56)$$

Donde:

$$\begin{aligned}
G_2(w_2, w_3, w_4, w_5) &= (w_2 + \frac{2(b-c-1)}{b}w_3 - \frac{a+c}{a+c+1}w_4)^2 \left(-b + \frac{b(a+c+2)}{a+c+1} \right) \\
&\quad - 2(w_3 - w_4 + w_5)^2 - \left(\frac{a+c+2}{a+c+1} \right) w_4^2 + \left(-2a - 3b + 2c + b \left(\frac{a+c+2}{a+c+1} \right) \right) \\
&\quad \cdot \left\{ -w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right\} \\
&\quad \{ w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \} - \\
&\quad - 2 \left\{ -w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right\} \{ w_3 - w_4 + w_5 \} + \\
&\quad \left(-2 - c + c \left(\frac{a+c+2}{a+c+1} \right) \right) \left\{ -w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right\} w_4 \\
&\quad - \left\{ w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right\} \{ w_3 - w_4 + w_5 \} \\
&\quad \left(-c - 1 + c \left(\frac{a+c+2}{a+c+1} \right) \right) \left\{ w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right\} w_4 + \\
&\quad \left(-2 - \left(\frac{a+c+2}{a+c+1} \right) \right) \{ w_3 - w_4 + w_5 \} w_4
\end{aligned} \tag{3.57}$$

$$\begin{aligned}
G_3(w_2, w_3, w_4, w_5) &= \{ (-a) \left(-w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right) \}^2 \\
&\quad - \frac{a}{2} \left(w_2 + \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) w_3 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right)^2 \\
&\quad (1-a)(w_3 - w_4 + w_5)^2 + \left(1 - \frac{a}{2} \right) w_4^2 \\
&\quad - a \left(-w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right) \cdot \\
&\quad \left(w_2 + \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) w_3 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right) + \\
&\quad + (1-2a) \left(-w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right) \cdot (w_3 - w_4 + w_5) \\
&\quad (1-a) \left(-w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right) w_4 + \\
&\quad (1-a) \left(w_2 + \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) w_3 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right) (w_3 - w_4 + w_5) + \\
&\quad \left(1 - \frac{a}{2} \right) \left(w_2 + \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) w_3 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right) w_3 + \\
&\quad (2-a)(w_3 - w_4 + w_5) w_4 \left\{ \frac{b}{b-c-1} \right\}
\end{aligned} \tag{3.58}$$

$$\begin{aligned}
G_4(w_2, w_3, w_4, w_5) = & -b \left(w_2 + \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) w_3 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right)^2 + w_4^2 - \\
& - b \left(-w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right) \cdot \\
& \cdot \left(w_2 + \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) w_3 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right) - \\
& - c \left(-w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right) w_4 - \\
& - c \left(w_2 + \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) w_3 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right) w_4 + \\
& (w_3 - w_4 + w_5) w_5
\end{aligned} \tag{3.59}$$

$$\begin{aligned}
G_5(w_2, w_3, w_4, w_5) = & \frac{b(b-a-c-a)}{-b+c+1} \left(-w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right)^2 \\
& + \frac{b(b-\frac{a}{2}-c-1)}{-b+c+1} \left[w_2 + \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+b+1} \right) w_4 \right]^2 \\
& + \left(\frac{c+1-ab}{-b+c+1} \right) [w_3 - w_4 + w_5]^2 + \left(\frac{c+1-\frac{ab}{2}}{-b+c+1} \right) w_4^2 \\
& + \left(\frac{b(2b-a-2c-2)}{-b+c+1} \right) \left[-w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right] \\
& \left[w_2 + \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right] \\
& + \left(\frac{b(c+1-2a)-c(c+1)}{-b+c+1} \right) \left[-w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right] w_4 \\
& + \left(\frac{b(c+1-2a)-c(c+1)}{-b+c+1} \right) \left[w_2 + \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) w_3 + \left(\frac{-a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right] \\
& [w_3 - w_4 + w_5] \\
& + \left(\frac{b(c+1-2a)-c(c+1)}{-b+c+1} \right) \left(w_2 + \frac{2(b-c-1)}{b} w_3 + \frac{-a+c}{a+c+1} w_4 \right) w_4 \\
& + \left(\frac{2(c+1)-ab}{-b+c+1} \right) (w_3 - w_4 + w_5) w_4
\end{aligned} \tag{3.60}$$

Se toma $A = 0$ y $B = \begin{pmatrix} -a & 0 & 0 \\ 0 & -a-c-1 & \\ 0 & 0 & b-a-c-1 \end{pmatrix}$

$$F(w_2, w_3, w_4, w_5) = G_2(w_2, w_3, w_4, w_5) \text{ y } G(w_2, w_3, w_4, w_5) = (G_3, G_4, G_5)$$

$$x = w_2; y = (w_3, w_4, w_5)$$

$$y' = w_2'; y' = (w_3', w_4', w_5')$$

Así (3.51) fue llevado a la forma (1.28), en donde se aplicará con el teorema de la variedad central.

$$\left. \begin{aligned} x' &= Ax + F(x, y) \\ y' &= By + G(x, y) \end{aligned} \right\} \quad (3.61)$$

Notase que $F(0, 0) = 0; G(0, 0) = 0$. También se cumple $DF(0, 0) = 0; DG(0, 0) = 0$

Entonces por definición 1.10 se tiene:

$$W_{loc}^c(0) = \{(x, y) \in \mathbb{R}^1 \times \mathbb{R}^3 | y = h(x) = [h_3(x), h_4(x), h_5(x)], |x| < \delta, h(0) = 0, Dh(0) = 0\}$$

Para hallar $y = h(x)$ se reemplaza $A, B, F(x, y)$ y $G(x, y)$ en (1.36):

$$\begin{aligned} N(h(w_2)) &= Dh(w_2)F(w_2, h(w_2)) - \begin{pmatrix} -a & 0 & 0 \\ 0 & -a - c - 1 & \\ 0 & 0 & b - a - c - 1 \end{pmatrix} h(w_2) - G(w_2, h(w_2)) \\ N(h(w_2)) &= Dh(w_2)F(w_2, h(w_2)) + \begin{pmatrix} a & 0 & 0 \\ 0 & a + c + 1 & \\ 0 & 0 & -(b - a - c - 1) \end{pmatrix} h(w_2) - \\ &\quad - [G_3(w_2, h(w_2)), G_4(w_2, h(w_2)), G_5(w_2, h(w_2))]^T \end{aligned} \quad (3.62)$$

Para aplicar el teorema 1.9, se procede de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \Phi : \mathbb{R}^1 &\rightarrow \mathbb{R}^3 \\ w_2 &\rightarrow \Phi(w_2) \end{aligned}$$

Si $\Phi(w_2) = O(w_2^2)$ se tiene lo siguiente $D\Phi(w_2) = O(w_2)$ osea si se toma:

$$\Phi(w_2) = [c_1 w_2^2, c_2 w_2^2, c_3 w_2^2]^T$$

$$N(\Phi(w_2)) = D\Phi(w_2)G(w_2, \Phi(w_2)) + \underbrace{\begin{pmatrix} a & 0 & 0 \\ 0 & a + c + 1 & \\ 0 & 0 & -(b - a - c - 1) \end{pmatrix}}_{(i)} \Phi(w_2) - \begin{pmatrix} G_3(w_2, \Phi(w_2)) \\ G_4(w_2, \Phi(w_2)) \\ G_5(w_2, \Phi(w_2)) \end{pmatrix} \quad (3.63)$$

Se enfocará en (i) pues $D\Phi(w_2)G(w_2, \Phi(w_2))$ tiene como residuo un polinomio de orden 3 en todos sus componentes, es decir $D\Phi(w_2)G(w_2, \Phi(w_2)) = \begin{pmatrix} \rho_1 w_2^3 \\ \rho_2 w_2^3 \\ \rho_3 w_2^3 \end{pmatrix} = O(w_2^3)$

de (i)

$$\begin{pmatrix} a & 0 & 0 \\ 0 & a+c+1 & \\ 0 & 0 & -(b-a-c-1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_1 w_2^2 \\ c_2 w_2^2 \\ c_3 w_2^2 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} G_3(w_2, \Phi(w_2)) \\ G_4(w_2, \Phi(w_2)) \\ G_5(w_2, \Phi(w_2)) \end{pmatrix}$$

En este último se reemplaza $\Phi(w_2)$

Tanto para G_3, G_4, G_5 se busca convenientemente el exponente cuadrado de todas sus expresiones, pues lo demás serán polinomios de orden 3, los cuales se consideran como restos:

Para G_3 los términos de interés son:

$$3(i) : (-a) \left(-w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right)^2$$

$$3(ii) : \left(\frac{-a}{2} \right) \left(w_2 + \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) w_3 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right)^2$$

$$3(iii) : (-a) \left(-w_2 + \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) w_3 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 - w_5 \right) \left(w_2 + \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) w_3 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) w_4 \right)$$

3(i) tendrá la siguiente forma:

$$3(i) : (-a)w_2^2(-1 + \alpha_1 w_2)^2$$

$$\text{donde: } \alpha_1 = \left(\frac{-2b+c+1}{b} \right) c_1 + \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) c_2 - c_3$$

de igual forma:

$$3(ii) : \left(\frac{-a}{2} \right) w_2^2(1 + \alpha_2 w_2)^2$$

$$\text{donde: } \alpha_2 = \left(\frac{2(b-c-1)}{b} \right) c_1 - \left(\frac{a+c}{a+c+1} \right) c_2$$

asi

$$3(iii) : (-a)w_2^2(-1 + \alpha_3w_2)(1 + \alpha_4w_2)$$

donde α_3, α_4 son dados en términos de a, b, c

Luego se rempaza en G_3 y se tiene:

$$G_3(w_2, \Phi(w_2)) = \left(\frac{-a}{2}w_2^2\right) \left(\frac{b}{b-c-1}\right) + O(w_2^3)$$

Luego en (i) se puede encontrar el primer componente de $N(\Phi(w_2))$ se debe cumplir:

$$ac_1 + \frac{ab}{2(b-c-1)} = 0$$

Como $c+1-b \neq 0$:

$$c_1 - \frac{b}{2(c+1-b)} = 0$$

$$\boxed{c_1 = \frac{b}{2(c+1-b)}}$$

La misma forma se aplicará en G_4 :

$$G_4(w_2, \Phi(w_2)) = (-b)w_2^2(1 + \beta_1w_2)^2 + (-b)w_2^2(-1 + \beta_2)(1 + \beta_3) + O(w_2^3)$$

$$G_4(w_2, \Phi(w_2)) = O(w_2^3)$$

Así se puede tomar:

$$\boxed{c_2 = 0}$$

Para:

$$\begin{aligned} G_5(w_2, \Phi(w_2)) &= \left(\frac{b(b-a-c-1)}{-b+c+1}\right) w_2^2(-1 + \gamma_1w_2)^2 + \left(\frac{b(b-\frac{a}{2}-c-1)}{-b+c+1}\right) w_2^2(1 + \gamma_1w_2)^2 + \\ &+ \left(\frac{b(2b-a-2c-2)}{-b+c+1}\right) w_2^2(-1 + \gamma_2)(1 + \gamma_3) + O(w_2^3) \end{aligned} \tag{3.64}$$

$$G_5(w_2, \Phi(w_2)) = \left(\frac{-a}{2} w_2^2 \right) \left(\frac{b}{-b+c+1} \right) + O(w_2^3)$$

$$-(b-a-c-1)c_3 + \frac{ab}{2(-b+c+1)} = 0$$

$$-(b-a-c-1)c_3 + \frac{ab}{2(-b+c+1)} = 0$$

$$\frac{ab}{2(-b+c+1)} = (b-a-c-1)c_3$$

Como $\Phi > 1$ y $c+1-b \neq 0$

$$\boxed{\frac{ab}{2(-b+c+1)(b-a-c-1)} = c_3}$$

Con los coeficientes hallados, gracias al teorema 1.9 se puede tomar la siguiente variedad central:

$$h(w_2) = \left(\begin{array}{c} \frac{b}{2(c+1-b)} w_2^2 \\ 0 \\ \frac{ab}{2(-b+c+1)(b-a-c-1)} w_2^2 \end{array} \right) + O(w_2^3)$$

Se aplica teorema 1.7 para estudiar la estabilidad del punto trasladado $w = (0, 0, 0, 0)$.

Remplazando $h(w_2)$ en:

$$w_2' = Aw_2 + G_2(w_2, h(w_2)) \quad (3.65)$$

Así se tiene el siguiente campo de direcciones restringida al variedad central:

$$w_2' = 2(a+b-c)w_2^2 + O(w_2^3) \quad (3.66)$$

Con $|w_2| < \delta$, para δ suficientemente pequeño. El sistema (3.66) es inestable. Así por el teorema 1.8 el punto $w = (0, 0, 0, 0)$ es inestable

Por lo tanto, P_2 también es inestable. □

Observaciones

1. El sistema (3.66) será inestable para $a + b - c > 0$ ó $a + b - c < 0$. Sin embargo ¿Que sucede cuando $a + b - c = 0$? En ese caso se tiene que tomar otro polinomio con grado mayor [28].

2. Tampoco se consideró la variedad de la forma $h(w_2) = \begin{pmatrix} c_1 w_2 + c_2 w_2^2 + d_1 \\ c_3 w_2 + c_4 w_2^2 + d_2 \\ c_4 w_2 + c_5 w_2^2 + d_3 \end{pmatrix} + O(w_2^3)$ pues $h(0)$ es una constante la cual puede ser distinta de cero.

3. Se debe tener en cuenta que la variedad central no es única pero si tangente al subespacio E^c .([28, 5])

Capítulo 4

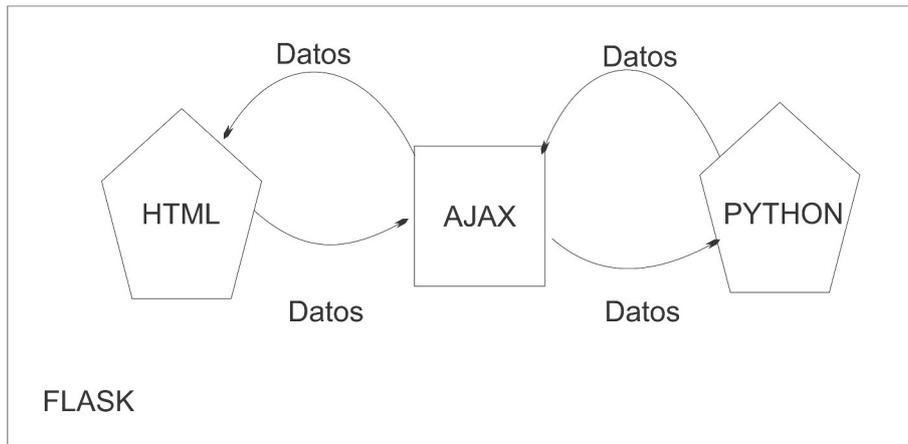
Simulación

Una nueva forma de presentar una simulación utilizando herramientas científicas y comerciales

Para simular el modelo propuesto, se usará un nuevo ambiente, el cual es, el ambiente web. Para hacer esto se utilizó Python como motor de cálculo y HTML para mostrar los datos, con ayuda de JavaScript se hizo más atractivo y dinámico el sistema. Pero la pregunta que se formuló fue ¿Cómo enviar los datos capturados de una página dinámica y enviarlo a Python para que lo procese?. Se utilizó el microframework llamado Flask [33] que nos permite crear un localhost para hacer nuestra página web. Sin embargo su configuración sigue una secuencia estrictamente ordenada, de hecho los archivos estáticos y dinámicos son separados de los archivos Python. Estos deberían estar en directorios llamados **template** y **static**. Esto quiere decir que si no se sigue la estructura dada se producirá errores al momento de ejecutar el software [33].

Para diseñar la página web se utilizó Bootstrap [34], y para enviar los datos a Python se utilizó Ajax [35]. La manera de trabajar en esta parte, se puede observar en el siguiente gráfico:

Figura 4.1: Forma de pasar los datos.



También para poder hacer una simulación y observar el comportamiento de las todas las poblaciones en especial la población obesa, que es el objeto de estudio, se procedió a implementar «sliders», los cuales representaban los parámetros del sistema de ecuaciones diferenciales Ordinarias. Estos sliders fueron tomados de la librería de JQueryUi[36]. Con respecto a la tabla de datos mostrados, es dinámica, esto quiere decir que los datos se mueven en tiempo real, se lo tomó de una librería implementada en JQuery llamada DataTable [37]; y las gráficas fueron extraídas de la librería Plotly para Python [38].

El método utilizado fue Runge Kutta de orden 4, que fue implementado en Python.

HTML se usó para crear la interfaz con el usuario. Se planteó en la web con visión a futuro, es decir que usuarios (expertos o no expertos) sean capaces de visualizar desde su ordenador.

JQuery utiliza a Ajax para hacer pasar los datos capturados (o sea los valores de los parámetros y variables) hacia Python, en donde se procesaran los datos a través de un algoritmo, en este caso se esta utilizando el método de RK4 para aproximar las variables para diferentes valores de tiempo, parámetros y número de pasos (ver algoritmo).

Finalmente una vez procesado los datos Python devuelve los datos a Ajax el cual va hacer capaz de mostrarlos a través de gráficas.

Se presentará el algoritmo de RK4 tomado de [39]

Algoritmo 1 Runge Kutta de orden 4

Entrada: extremos a,b; numero de ecuaciones m; entero N; condiciones iniciales

$$\alpha_1, \dots, \alpha_m.$$

Salida: aproximaciones w_j a $u_j(t)$ en los $(N + 1)$ enteros de t .

Paso 1 Tome

$$h \leftarrow \frac{b-a}{N}$$

$$t \leftarrow a$$

Paso 2

para $j = 1$ hasta $j = m$ **hacer**

$$w_j \leftarrow \alpha_j.$$

fin para

Paso 3

devolver $\{t, w_1, w_2, \dots, w_m\}$

Paso 4

para $j = 1$ hasta $j = 5$ **hacer**

$$5 - 11$$

Paso 5

para $j = 1$ hasta $j = m$ **hacer**

$$k_{1j} = hf_j(t, w_1, \dots, w_m)$$

fin para

Paso 6

para $j = 1$ hasta $j = m$ **hacer**

$$k_{2j} = hf_j\left(t + \frac{h}{2}, w_1 + \frac{k_{1,1}}{2}, w_2 + \frac{k_{1,2}}{2}, \dots, w_m + \frac{k_{1,m}}{2}\right)$$

fin para

Paso 7

para $j = 1$ hasta $j = m$ **hacer**

$$k_{3j} = hf_j\left(t + \frac{h}{2}, w_1 + \frac{k_{2,1}}{2}, w_2 + \frac{k_{2,2}}{2}, \dots, w_m + \frac{k_{2,m}}{2}\right)$$

fin para

Paso 8

para $j = 1$ hasta $j = m$ **hacer**

$$k_{3j} = hf_j(t + h, w_1 + k_{3,1}, w_2 + k_{3,2}, \dots, w_m + k_{3,m})$$

fin para

Paso 9

para $j = 1$ hasta $j = m$ **hacer**

$$w_j = w_j + \frac{(k_{1,j} + 2k_{3,j} + k_{4,j})}{6}$$

fin para

Paso 10 Tome

$$t \leftarrow a + ih$$

fin para**Paso 11**

Salida: $(t, w_1, w_2, \dots, w_m)$

Paso 12 PARAR

Interfaz HTML

En el desarrollo de la interfaz web, se pueden utilizar estilos o plantillas pre diseñadas.

JQuery-Ajax

Se presentará el desarrollo del archivo `mtds.js`

- Se crean los sliders.
- Se capturan los datos de las entradas por el usuario.
- Se envían los datos a través de Ajax.
- Se reciben los datos también por Ajax.
- Muestra los datos.

Python

Se presentará el desarrollo de los archivo **`app.py`** y **`metodos_numericos.py`** (donde se declararan las funciones las cuales serán llamadas en `app.py`).

- Recibe los datos mandados por Ajax.
- Convierte los datos a valores reales para poder procesarlos.
- Se aplica el algoritmo Runge Kutta 4.
- Envía los datos procesados por medio de Json a Ajax [40].

4.1. Resultados

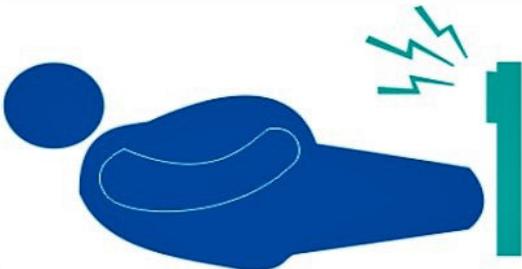
4.1.1. Intefaz web

Gracias a una buena combinación de HTML y JQuery se obtiene lo siguiente:

MODELO MATEMÁTICO GENÉTICO-AMBIENTAL DE LA OBESIDAD

Proyecto

Modelo




Simulación

Características

- Método numérico utilizado fue RK4.
- Este programa está desarrollado en Python.
- Interfaz está hecho en HTML y JQuery

© UNMSM 2018

Figura 4.2: Simulación web

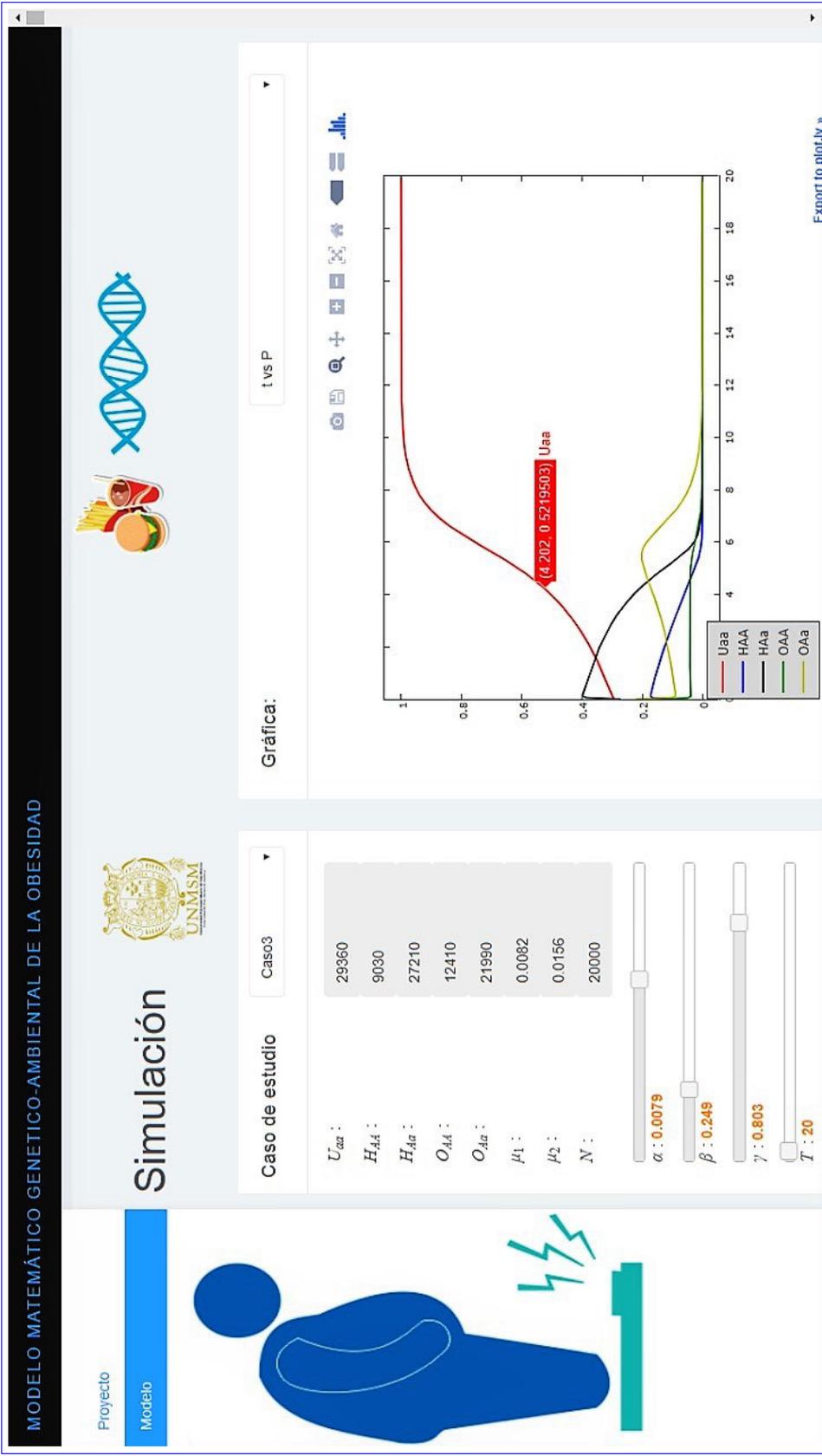
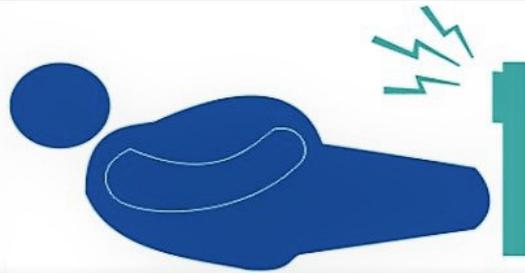


Figura 4.3: Simulación web, JQuery en acción

Proyecto

Modelo



Tabla

Copy CSV Excel PDF Print

N	Uaa	HAA	Haa	OAA	Oaa
0	0.294	0.09	0.272	0.124	0.22
0.001	0.294097653	0.093054659	0.275140171	0.120893263	0.216814254
0.002	0.294193484	0.096020157	0.278283851	0.117877374	0.213625134
0.003	0.294287515	0.098897839	0.281425192	0.114950921	0.210438533
0.004	0.294379774	0.101689077	0.28455863	0.112112464	0.207260055
0.005	0.294470288	0.104395273	0.287678897	0.109360535	0.204095007
0.006	0.294559084	0.107017859	0.290781021	0.10669364	0.200948397
0.007	0.294646193	0.109558295	0.293860329	0.104110257	0.197824927
0.008	0.294731644	0.112018072	0.296912452	0.101608836	0.194728996
0.009	0.294815469	0.114398706	0.29993332	0.099187806	0.191664699
0.01	0.2948977	0.11670174	0.302919163	0.09684557	0.188635827
0.011	0.29497837	0.11892874	0.305866508	0.094580507	0.185645875
0.012	0.295057513	0.121081293	0.308772173	0.092390981	0.182698041
0.013	0.295135161	0.123161007	0.311633265	0.090275334	0.179795233
0.014	0.295211349	0.125169506	0.314447168	0.088231897	0.17694008

Figura 4.4: Simulación web, DataTable en acción

Los valores de los parámetros y condiciones iniciales fueron tomados de [30] los cuales se aprecian en la siguiente tabla:

Parámetros	valor
p	0.46
q	0.54
μ_1	0.0082
μ_2	0.0156
β	varia
γ	varia
α	varia

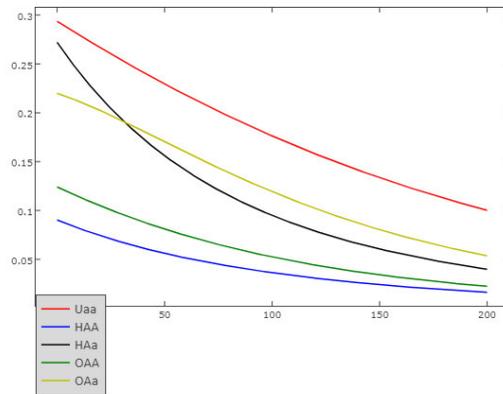
Cuadro 4.1: Parámetros

Tipo de Población	valor
U_{aa}	29360
H_{AA}	9030
H_{Aa}	27210
O_{AA}	12410
O_{Aa}	21990
N	100000

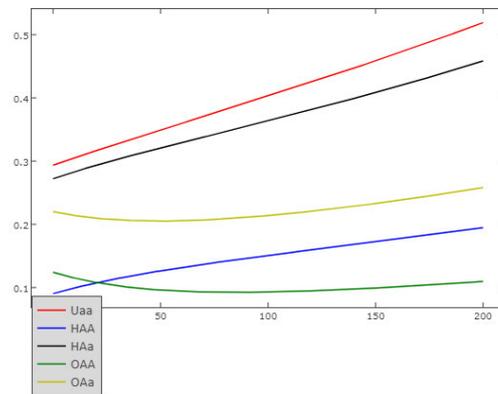
Cuadro 4.2: Tipo de poblaciones, por número de individuos

Las poblaciones serán mostradas en proporciones.

4.1.2. Factor genético, con razón de nacimiento constante en los alelos



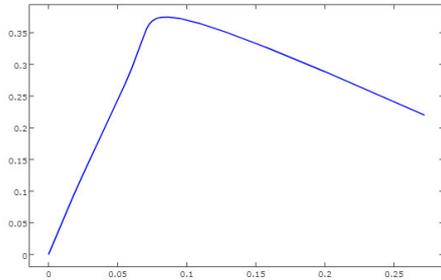
(a) $\alpha = 0,0035, \hat{\beta} = 0,01, \mu_1 = 0,0082, \mu_2 = 0,0156, T = 0 \dots 200$



(b) $\alpha = 0,0123, \hat{\beta} = 0,01, \mu_1 = 0,0082, \mu_2 = 0,0156, T = 0 \dots 200$

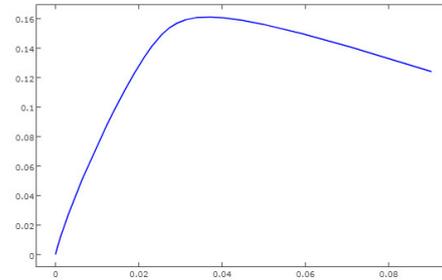
Se observa que $\alpha < \mu_1$ entonces tanto la población obesa como no-obesa tienden a morir mientras que si $\alpha > \mu_1$ estas tienden a crecer exponencialmente en transcurso del tiempo.

4.1.3. Factor genético, con razón de nacimiento no-constante en los alelos



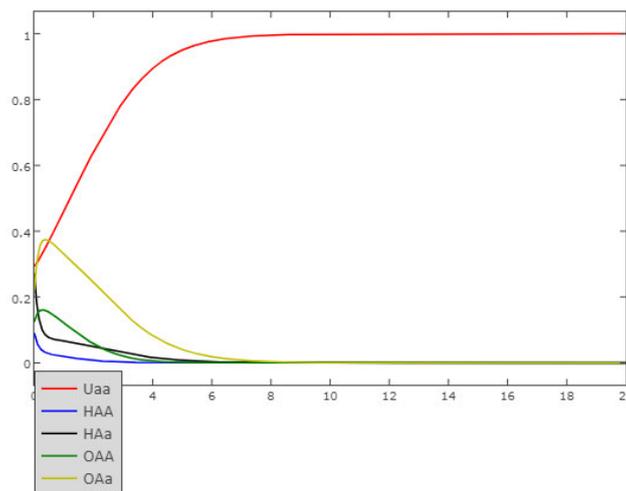
— HAA vs OAA

(c) H_{AA} vs O_{AA}



— HAA vs OAA

(d) H_{Aa} vs O_{Aa}

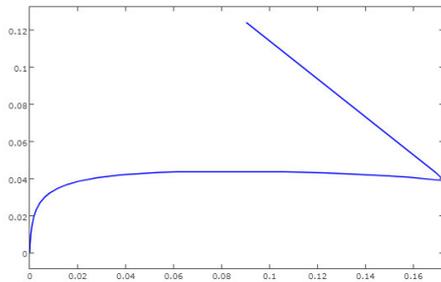


(e) Todas las poblaciones (en proporciones)

Figura 4.5: $\alpha = 0,0079, \hat{\beta} = 0,05, \gamma = 0, \mu_1 = 0,0082, \mu_2 = 0,0156, T = 0 \dots 20$

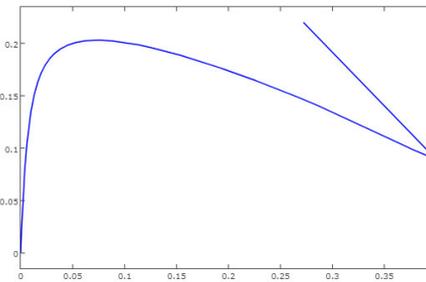
Se observa que la cantidad de individuos obesos comienzan a crecer debido a que personas saludables pasan ha convertirse en estos, pues su composición genética así lo determina. Su población crecerá hasta en dos año aproximadamente (donde alcanza el pico más alto), más adelante su crecimiento comenzará a decaer hasta extinguirse debido a que todos los comedores saludables se convierten en obesos, estos últimos morirán debido a que su tasa de muerte que es muy alta en comparación de los no- obesos. Finalmente se observa que sólo la población U_{aa} logra sobrevivir en el transcurso de los 20 años.

4.1.4. Factor genético-ambiental, con razón de nacimiento no-constante en los alelos



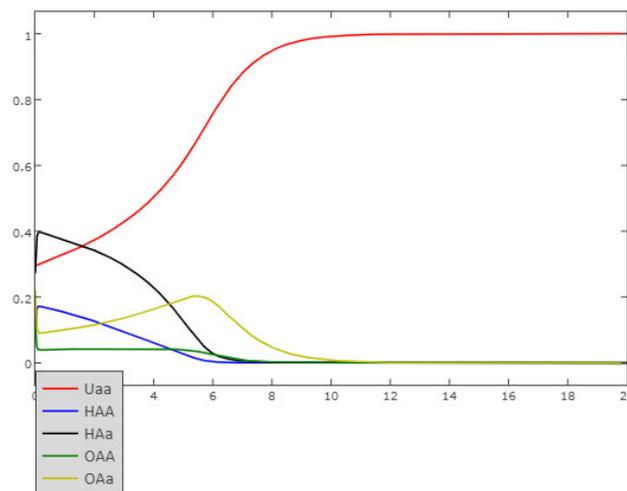
— HAA vs OAA

(a) H_{AA} vs O_{AA}



— HAA vs OAa

(b) H_{Aa} vs O_{Aa}



(c) Todas las poblaciones (en proporciones)

Figura 4.6: $\alpha = 0,0079, \hat{\beta} = 0,249, \hat{\gamma} = 0,803, \mu_1 = 0,0082, \mu_2 = 0,0156, T = 0 \dots 20$

Se observa que la cantidad de individuos comedores saludables comienzan a crecer debido a que su tasa de contacto $\hat{\gamma}$ es mayor que la tasa de contacto $\hat{\beta}$ pero este crecimiento se da en un corto tiempo (se podría considerar que en menos de un año) luego la población saludable comienza a decaer hasta desaparecer, debido a los malos hábitos, este hecho hace que la población obesa comience a aumentar. Esto sucede del primer año hasta sexto año aproximadamente después de eso los obesos tienden a morir por que ya no tienen a quien influenciar malos hábitos. Finalmente las comedores no saludables logran sobrevivir en el transcurso de los 20 años.

Capítulo 5

Conclusiones

- Cuando se consideró razón de nacimiento no-constante y ambiente se encontró con un punto no-hiperbólico, el cual al hacer el análisis cualitativo clásico no se pudo decir nada acerca de su naturaleza, consecuentemente se construyó una variedad $h(w_2)$ la cual fue muy útil para hablar sobre la estabilidad de este punto, pero hay que tener en cuenta que esta no es única, pero si tangente al conjunto invariante E^c .
- Con el fin de que cualquier usuario pueda visualizar el comportamiento de las soluciones, se elaboró una interfaz amigable, se combinó la parte comercial con la parte científica, sin embargo se debe tener en cuenta que su programación es mucho más tediosa, pero la ventaja principal es que aquella está pensada que pueda ser vista remotamente, solo es necesario tener acceso al internet.
- En el modelo analizado (3.1) se tomó la función $\Lambda(N) = \alpha N$ para describir el crecimiento de la población no obesa sin embargo, se puede tomar la función, $\Lambda(N) = \alpha N(1 - \frac{N}{K})$, es decir un crecimiento logístico que se ajusta más a la realidad, donde K representa la capacidad de persistencia.

Para que el modelo sea más auténtico en términos de herencia, se podría considerar procesos aleatorios tales como mutaciones que podrían cambiar la frecuencia de los alelos en el transcurso del tiempo. Al añadir este hecho, el modelo se podría convertir en un modelo estocástico [30].

Apéndice A

Código fuente de los lenguajes de programación

```
1 $(document).ready(function() {
2   $("#mtd").change(function() {
3     console.log($("#mtd").val());
4     interfaz_casos($("#mtd").val());
5   });
6 })
```

Listing A.1: LLAMA A HACER LA INTERFAZ DINAMICA

```
1 function interfaz_casos(valor)
2 {
3   switch(valor) {
4     case '1':
5       interfaz_casos1()
6       apha=$("#apha").slider("value");
7       beta=$("#beta").slider("value");
8       tiempo=$("#tiempo").slider("value");
9       id_grafica=$("#cbx_tp_gr").val();
10      frk_4(apha,beta,gamma=0,tiempo,valor,id_grafica)
11      $("#cbx_tp_gr").change(function() {
12        id_grafica=$("#cbx_tp_gr").val();
13        frk_4(apha,beta,gamma,tiempo,valor,id_grafica)
14      });
15      break;
16     case '2':
17       interfaz_casos2()
18       apha=$("#apha").slider("value");
19       beta=$("#beta").slider("value");
20       tiempo=$("#tiempo").slider("value");
21       id_grafica=$("#cbx_tp_gr").val();
22       frk_4(apha,beta,gamma=0,tiempo,valor,id_grafica)
23       $("#cbx_tp_gr").change(function() {
24         id_grafica=$("#cbx_tp_gr").val();
25         frk_4(apha,beta,gamma,tiempo,valor,id_grafica)
26       });
```

```

27     break;
28 case '4':
29     interfaz_caso4()
30     apha=$( "#alpha" ).slider( "value" );
31     gamma=$( "#gamma" ).slider( "value" );
32     beta=$( "#beta" ).slider( "value" );
33     tiempo=$( "#tiempo" ).slider( "value" );
34     id_grafica=$( "#cbx_tp_gr" ).val();
35     frk_4( apha, beta, gamma, tiempo, valor, id_grafica )
36     $( "#cbx_tp_gr" ).change( function () {
37     id_grafica=$( "#cbx_tp_gr" ).val();
38     frk_4( apha, beta, gamma, tiempo, valor, id_grafica )
39     });
40     break;
41 default:
42     break;
43 }
44 }

```

Listing A.2: CASOS PRESENTADOS

```

1 $( "#alpha" ).slider({
2     range: "min",
3     min: 0.001,
4     max: 0.0124,
5     step:0.0001,
6     value: 0.002,
7     slide: function( event, ui ) {
8     $( "#n_apha" ).val(ui.value)
9     apha=ui.value
10    beta=$( "#beta" ).slider( "value" );
11    tiempo=$( "#tiempo" ).slider( "value" );
12    console.log( apha+" "+beta+" "+gamma+" "+tiempo)
13    id_grafica=$( "#cbx_tp_gr" ).val();
14    frk_4( apha, beta, gamma=0, tiempo, '1', id_grafica )
15
16    }
17 });

```

Listing A.3: CREACION DE LOS SLIDERS

```

1 function frk_4( alpha, beta, gama, tiempo, id, id_gr )
2 {
3     var apha=alpha.toString();
4     var bt=beta.toString();
5     var gm=gama.toString();
6     var b=tiempo.toString();
7     var m1=$( "#mu1" ).val();
8     var m2=$( "#mu2" ).val();
9     var V0=$( "#V0" ).val();
10    var W0=$( "#W0" ).val();
11    var X0=$( "#X0" ).val();
12    var Y0=$( "#Y0" ).val();
13    var Z0=$( "#Z0" ).val();
14    var n=$( "#n" ).val();

```

```

15 var p=$("#p").val();
16 var q=$("#q").val();
17 var id=id;
18 var id_gr=id_gr;
19 var parametros={
20     apha:apha,
21     bt:bt,
22     gm:gm,
23     m1:m1,
24     m2:m2,
25     b:b,
26     v0:v0,
27     w0:w0,
28     x0:x0,
29     y0:y0,
30     z0:z0,
31     n:n,
32     id:id,
33     id_gr:id_gr,
34     p:p,
35     q:q
36 }
37 console.log(parametros)
38 //-----//
39 $.ajax({
40     url: '/metodos',
41     data: parametros,
42     type: 'POST',
43     success: function(datos) {
44         $('#example').show()
45         var obj = jQuery.parseJSON(datos);
46         $('#example').DataTable({
47             data: obj,
48             destroy:true,
49             searching: false,
50             paging: false,
51             ordering: false,
52             info: false,
53             dom: 'Bfrtip',
54             buttons: [
55                 'copy', 'csv', 'excel', 'pdf', 'print'
56             ]
57         });
58     },
59     error: function(error) {
60         console.log(error);
61     }
62 });
63
64 $.ajax({
65     url: '/grafica',
66     data: parametros,
67     type: 'POST',
68     success: function(datos) {

```

```
69     var obj = jQuery.parseJSON(datos);
70     $('#dv_grf').html(obj)
71   },
72   error: function(error) {
73     console.log(error);
74   }
75 });
76 }
77 //-----//
```

Listing A.4: COLLECTA Y DEVOLUCION DE LOS DATOS QUE VAN HACER PROCESADOS POR PYTHON Y MOSTRADOS EN HTML. AJAX EN ACCION

```

1 from flask import Flask, render_template, json, request, Markup
2 import json
3 from metodos_numericos import *
4 from metodos_numericos_c import * #metodos_numericos_c
5 import matplotlib.pyplot as plt
6 import plotly.tools as tls
7 from plotly.offline import *
8 from plotly.graph_objs import *
9
10
11 app = Flask(__name__)
12
13 @app.route('/')
14 def main():
15     return render_template('index.html')
16
17
18 @app.route('/examen')
19 def examen():
20     return render_template('examen.html')
21
22 @app.route('/metodos', methods=['POST'])
23 def metodos():
24     _id = str(request.form['id'])
25     _p = float(request.form['p'])
26     _q = float(request.form['q'])
27     _apha = float(request.form['apha'])
28     _gm = float(request.form['gm'])
29     _bt = float(request.form['bt'])
30     _m1 = float(request.form['m1'])
31     _m2 = float(request.form['m2'])
32     _u = float(request.form['V0'])
33     _h1 = float(request.form['W0'])
34     _h2 = float(request.form['X0'])
35     _o1 = float(request.form['Y0'])
36     _o2 = float(request.form['Z0'])
37     _b = float(request.form['b'])
38     #####
39     _r = _m2 - _m1
40     _T = _u + _h1 + _h2 + _o1 + _o2
41     _u = round(_u / _T, 3)
42     _h1 = round(_h1 / _T, 3)
43     _h2 = round(_h2 / _T, 3)
44     _o1 = round(_o1 / _T, 3)
45     _o2 = round(_o2 / _T, 3)
46     _apha_n = round(_apha / _r, 3)
47     _bt_n = round(_bt / _r, 3)
48     _gm_n = round(_gm / _r, 3)
49     #####
50     _n = int(request.form['n'])
51     if (_id == '1'):
52         resultado = RK13(_u, _h1, _h2, _o1, _o2, _apha, _gm, _bt, _p, _q, _m1, _m2,
53             _b, _n, _id)

```

```

54     return j
55     else:
56         resultado=RK44(_u, _h1, _h2, _o1, _o2, _apha_n, _gm_n, _bt_n, _b, _n, _id
57             )
58         j=json.dumps(resultado[6])
59         return j
60
61 @app.route('/grafica', methods=['POST'])
62 def grafica():
63     _id= str(request.form['id'])
64     _id_gr=str(request.form['id_gr'])
65     _p = float(request.form['p'])
66     _q = float(request.form['q'])
67     _apha = float(request.form['apha'])
68     _gm = float(request.form['gm'])
69     _bt = float(request.form['bt'])
70     _m1 = float(request.form['m1'])
71     _m2 = float(request.form['m2'])
72     _u = float(request.form['v0'])
73     _h1 = float(request.form['w0'])
74     _h2 = float(request.form['x0'])
75     _o1 = float(request.form['y0'])
76     _o2 = float(request.form['z0'])
77     _b = float(request.form['b'])
78     #####
79     _r = _m2-_m1
80     _T= _u+_h1+_h2+_o1+_o2
81     _u= _u/_T
82     _h1= _h1/_T
83     _h2= _h2/_T
84     _o1= _o1/_T
85     _o2= _o2/_T
86     _apha_n= _apha/_r
87     _bt_n= _bt/_r
88     _gm_n=_gm/_r
89     #####
90     _n = int(request.form['n'])
91
92     if(_id=='1'):
93         resultado=RK13(_u, _h1, _h2, _o1, _o2, _apha, _gm, _bt, _p, _q, _m1, _m2,
94             _b, _n, _id)
95     else:
96         resultado=RK44(_u, _h1, _h2, _o1, _o2, _apha_n, _gm_n, _bt_n, _b, _n, _id
97             )
98
99     t=resultado[0]
100    V=resultado[1]
101    W=resultado[2]
102    X=resultado[3]
103    Y=resultado[4]
104    Z=resultado[5]
105    #todo este codigo sirve para plotear en python...
106    if(_id_gr=='1'):

```

```

105     fig = plt.gcf()
106     ax = plt.subplot()
107     ax.plot(t, V, '-r', label='Uaa')
108     ax.plot(t, W, '-b', label='HAA')
109     ax.plot(t, X, '-k', label='HAa')
110     ax.plot(t, Y, '-g', label='OAA')
111     ax.plot(t, Z, '-y', label='OAa')
112     plotly_fig = tls.mpl_to_plotly( fig )
113     plotly_fig['layout']['showlegend'] = True
114     plotly_fig['layout']['legend'] = {}
115     plotly_fig['layout']['legend'].update({'x':0.0, 'y':-0.3, '
        borderwidth':1, 'bgcolor':'rgb(217,217,217)'}))
116     my_plot_div=plot(plotly_fig, output_type='div')
117     grafica=str(my_plot_div)
118     return json.dumps( grafica )
119 if ( _id_gr=='2' ):
120     fig = plt.gcf()
121     ax = plt.subplot()
122     ax.plot(W, Y, '-b', label='HAA vs OAA')
123     plotly_fig = tls.mpl_to_plotly( fig )
124     plotly_fig['layout']['showlegend'] = True
125     plotly_fig['layout']['legend'] = {}
126     plotly_fig['layout']['legend'].update({'x':0.0, 'y':-0.3, '
        borderwidth':1, 'bgcolor':'rgb(217,217,217)'}))
127     my_plot_div=plot(plotly_fig, output_type='div')
128     grafica=str(my_plot_div)
129     return json.dumps( grafica )
130
131 if ( _id_gr=='3' ):
132     fig = plt.gcf()
133     ax = plt.subplot()
134     ax.plot(X, Z, '-b', label='HAa vs OAa')
135     plotly_fig = tls.mpl_to_plotly( fig )
136     plotly_fig['layout']['showlegend'] = True
137     plotly_fig['layout']['legend'] = {}
138     plotly_fig['layout']['legend'].update({'x':0.0, 'y':-0.3, '
        borderwidth':1, 'bgcolor':'rgb(217,217,217)'}))
139     my_plot_div=plot(plotly_fig, output_type='div')
140     grafica=str(my_plot_div)
141     return json.dumps( grafica )
142
143
144 if __name__ == "__main__":
145     app.run( debug=True )

```

Python procesa los datos

```
1 from sympy import *
2 from math import *
3 import numpy as np
4
5 def RK44(u, h1, h2, o1, o2, apha, gm, bt, T, Np, id):
6     lista=[]
7     xi=0
8     h=T/Np
9     w5 = [u]
10    w1 = [h1]
11    w2 = [h2]
12    w3 = [o1]
13    w4 = [o2]
14    ti = [xi]
15
16    l=(xi, u, h1, h2, o1, o2)
17    lista.append(l)
18    for i in range(1, int(Np)+1):
19
20        k11=h*E2(ti[i-1], w1[i-1], w2[i-1], w3[i-1], w4[i-1], apha, gm, bt, id)
21        ;
22        k12=h*E3(ti[i-1], w1[i-1], w2[i-1], w3[i-1], w4[i-1], apha, gm, bt, id)
23        ;
24        k13=h*E4(ti[i-1], w1[i-1], w2[i-1], w3[i-1], w4[i-1], apha, gm, bt, id)
25        ;
26        k14=h*E5(ti[i-1], w1[i-1], w2[i-1], w3[i-1], w4[i-1], apha, gm, bt, id)
27        ;
28
29        k21=h*E2(ti[i-1]+h*0.5, w1[i-1]+k11*0.5, w2[i-1]+k12*0.5, w3[i-1]+
30        k13*0.5,
31        w4[i-1]+k14*0.5, apha, gm, bt, id);
32        k22=h*E3(ti[i-1]+h*0.5, w1[i-1]+k11*0.5, w2[i-1]+k12*0.5, w3[i-1]+
33        k13*0.5,
34        w4[i-1]+k14*0.5, apha, gm, bt, id);
35        k23=h*E4(ti[i-1]+h*0.5, w1[i-1]+k11*0.5, w2[i-1]+k12*0.5, w3[i-1]+
36        k13*0.5,
37        w4[i-1]+k14*0.5, apha, gm, bt, id);
38        k24=h*E5(ti[i-1]+h*0.5, w1[i-1]+k11*0.5, w2[i-1]+k12*0.5, w3[i-1]+
39        k13*0.5,
40        w4[i-1]+k14*0.5, apha, gm, bt, id);
41
42        k31=h*E2(ti[i-1]+h*0.5, w1[i-1]+k21*0.5, w2[i-1]+k22*0.5, w3[i-1]+
43        k23*0.5,
44        w4[i-1]+k24*0.5, apha, gm, bt, id);
45        k32=h*E3(ti[i-1]+h*0.5, w1[i-1]+k21*0.5, w2[i-1]+k22*0.5, w3[i-1]+
46        k23*0.5,
47        w4[i-1]+k24*0.5, apha, gm, bt, id);
48        k33=h*E4(ti[i-1]+h*0.5, w1[i-1]+k21*0.5, w2[i-1]+k22*0.5, w3[i-1]+
49        k23*0.5,
50        w4[i-1]+k24*0.5, apha, gm, bt, id);
51        k34=h*E5(ti[i-1]+h*0.5, w1[i-1]+k21*0.5, w2[i-1]+k22*0.5, w3[i-1]+
52        k23*0.5,
53        w4[i-1]+k24*0.5, apha, gm, bt, id);
```

```

42     k34=h*E5( ti [ i -1]+h*0.5 ,w1[ i -1]+k21 *0.5 ,w2[ i -1]+k22 *0.5 ,w3[ i -1]+
      k23 *0.5 ,
43     w4[ i -1]+k24 *0.5 , apha , gm, bt , id ) ;
44
45
46     k41=h*E2( ti [ i -1]+h*0.5 ,w1[ i -1]+k31 ,w2[ i -1]+k32 ,w3[ i -1]+k33 ,w4[ i
      -1]+k34 ,
47     apha , gm, bt , id ) ;
48     k42=h*E3( ti [ i -1]+h*0.5 ,w1[ i -1]+k31 ,w2[ i -1]+k32 ,w3[ i -1]+k33 ,w4[ i
      -1]+k34 ,
49     apha , gm, bt , id ) ;
50     k43=h*E4( ti [ i -1]+h*0.5 ,w1[ i -1]+k31 ,w2[ i -1]+k32 ,w3[ i -1]+k33 ,w4[ i
      -1]+k34 ,
51     apha , gm, bt , id ) ;
52     k44=h*E5( ti [ i -1]+h*0.5 ,w1[ i -1]+k31 ,w2[ i -1]+k32 ,w3[ i -1]+k33 ,w4[ i
      -1]+k34 ,
53     apha , gm, bt , id ) ;
54
55     x2=w1[ i -1] + ( k11 + 2*k21 + 2*k31 + k41)/6
56     x3=w2[ i -1] + ( k12 + 2*k22 + 2*k32 + k42)/6
57     x4=w3[ i -1] + ( k13 + 2*k23 + 2*k33 + k43)/6
58     x5=w4[ i -1] + ( k14 + 2*k24 + 2*k34 + k44)/6
59     x1=1-x2-x3-x4-x5
60
61     w1 = np . append( w1 , x2 )
62     w2 = np . append( w2 , x3 )
63     w3 = np . append( w3 , x4 )
64     w4 = np . append( w4 , x5 )
65     w5 = np . append( w5 , x1 )
66
67     ti = np . append( ti , xi+i*h )
68
69     l=(round( xi+i*h,3) , round( x1 , 9) , round( x2 , 9) , round( x3 , 9) , round( x4
      , 9) ,
70     round( x5 , 9) )
71     lista . append( l )
72     return ( ti , w5, w1, w2, w3, w4, lista )
73
74
75
76 def E2( t , h1 , h2 , o1 , o2 , apha , gm, bt , id ) :
77     if id=="2" :
78         r=h1 *( o1+o2-( bt+apha ) )+apha *( h1+o1+0.5*h2+o2 *0.5) **2
79     if id=="4" :
80         r=(h1 *( h1+2*o1+h2+o2) +o1 *( o1+h2+o2) +(0.5*h2+0.5*o2) *(0.5*h2
      +0.5*o2) ) * apha+gm*( h1+h2) *o1+( - bt+bt *( h1+h2) - apha+o1+o2) *h1
81     return r
82 def E3( t , h1 , h2 , o1 , o2 , apha , gm, bt , id ) :
83     if id=="2" :
84         r=h2 *( o1+o2-( bt+apha ) )+2*( h1+o1+0.5*h2+o2 *0.5) *(1-h1-o1-0.5*h2
      -0.5*o2) * apha
85     if id=="4" :
86         r=(2*( h1+o1+0.5*h2+0.5*o2) *(1-( h1+o1+0.5*h2+o2 *0.5) ) ) * apha+gm*(
      h1+h2) *o2+( - bt+bt *( h1+h2) - apha+o1+o2) *h2

```

```

87     return r
88 def E4(t, h1, h2, o1, o2, apha, gm, bt, id):
89     if id=="2":
90         r=o1*(o1+o2-(1+apha))+bt*h1
91     if id=="4":
92         r=bt*(1-h1-h2)*h1+(-gm*(h1+h2)-apha-1+o1+o2)*o1
93     return r
94 def E5(t, h1, h2, o1, o2, apha, gm, bt, id):
95     if id=="2":
96         r=o2*(o1+o2-(1+apha))+bt*h2
97     if id=="4":
98         r= bt*(1-h1-h2)*h2+(-gm*(h1+h2)-apha-1+o1+o2)*o2
99     return r

```

Apéndice B

Otros Resultados

Esta sección se enfocará en enunciar otros teoremas que serán usados en el transcurso del trabajo los cuales son de soporte en la teoría de ecuaciones diferenciales.

Teorema B.1 (Regla de Descartes[5]). *Se considera un polinomio con coeficientes reales:*

$$p(\lambda) = a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n, a_i \in \mathbb{R}, a_0 \neq 0 \quad (\text{B.1})$$

Sean los coeficientes (B.1):

$$a_n, a_{n-1}, \dots, a_1, a_0$$

Sea k el número total de signos que se cambia de un coeficiente al siguiente entonces el número de raíces positivas del polinomio es igual a k ó menor a un entero par. (Notar que si $k = 1$ entonces el polinomio tiene exactamente una raíz real positiva.

Definición B.1. Sea $x_0 \in \mathbb{R}^n$ y $r > 0$. Se define el siguiente conjunto:

$$B(x_0, r) = \{x \in \mathbb{R}^n \mid |x - x_0| < r\}$$

Se dice que $U \subseteq \mathbb{R}^n$ es un conjunto **abierto** si dado cualquier $x \in U$, existe r tal que $B_r(x) \subseteq U$

Bibliografía

- [1] National Human Genome;. Available from: <https://www.genome.gov/glossarys/index.cfm?id=93>.
- [2] Florian Frommlet DRa Małgorzata Bogdan. Phenotypes and Genotypes: The Search for Influential Genes. 1st ed. Computational Biology 18. Springer-Verlag London; 2016. Available from: <http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=e87f347eb0db968c2c5b982ccd747c5e>.
- [3] Torrades S. Diversidad del genoma humano: los polimorfismos. Offarm: Farmacia y Sociedad. 2002;21(5):122–126.
- [4] Wikipedia;. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Variabilidad_diferenciable.
- [5] Wiggins S. Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos. vol. 2. Springer Science & Business Media; 2003.
- [6] Moreno LA, Pigeot I, Ahrens W. Epidemiology of obesity in children and adolescents. Prevalence and etiology, Nueva York: Springer. 2011;.
- [7] Overweight or obese population. OECD Publishing; 2014. Available from: <https://doi.org/10.1787/86583552-en>.
- [8] OECD. OBESITY Update; 2014. <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>.
- [9] Preston EC, Ariana P, Penny ME, Frost M, Plugge E. *Prevalence of childhood overweight and obesity and associated factors in Peru*. Revista Panamericana de Salud Pública. 2015;38(6):472–478.
- [10] INEI;. Available from: <https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/noticias/nota-de-prensa-n111-2016-inei.pdf>.
- [11] Ejima K, Aihara K, Nishiura H. Modeling the obesity epidemic: social contagion and its implications for control. Theoretical Biology and Medical Modelling. 2013;10(1):17.
- [12] Thomas DM, Weederdmann M, Fuemmeler BF, Martin CK, Dhurandhar NV, Bredlau C, et al. Dynamic model predicting overweight, obesity, and extreme obesity prevalence trends. Obesity. 2014;22(2):590–597.

- [13] CDC. Obesity Unit, Calculating BMI; 2010. <http://www.cdc.gov.html>.
- [14] Ober C, Vercelli D. Gene–environment interactions in human disease: nuisance or opportunity? *Trends in genetics*. 2011;27(3):107–115.
- [15] Qi L, Cho YA. Gene-environment interaction and obesity. *Nutrition reviews*. 2008;66(12):684–694.
- [16] What Is Mathematical Modeling?;. Available from: <https://www.sfu.ca/~vdabbagh/Chap1-modeling.pdf>.
- [17] Crow JF, Kimura M, et al. An introduction to population genetics theory. An introduction to population genetics theory. 1970;.
- [18] Raven P, Johnson G. *Biology* 6th ed. NY: McGraw-Hill Publishing. 2002;.
- [19] Curtis H, Schnek A. *Curtis. Biología*. Ed. Médica Panamericana; 2008.
- [20] Ewens WJ. *Mathematical population genetics 1: theoretical introduction*. vol. 27. Springer Science & Business Media; 2012.
- [21] *Essays, Biology*;. Available from: <http://nekhbet.com/hardy.shtml>.
- [22] Edwards CH, Penney DE. *Elementary differential equations with applications*. Prentice Hall; 1989.
- [23] Perko L. *Differential equations and dynamical systems*. vol. 7. Springer Science & Business Media; 2013.
- [24] Khalil HK. *Nonlinear systems*. Prentice-Hall, New Jersey. 1996;2(5):5–1.
- [25] Benazic R. *Temas de ecuaciones diferenciales*. vol. 1. Universidad Nacional de Ingeniería; 2006.
- [26] Hirsch MW, Smale S, Devaney RL. *Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos*. Academic press; 2012.
- [27] Pplane;. Available from: <http://math.rice.edu/~dfield/dfpp.html>.
- [28] Carr J. *Applications of centre manifold theory*. vol. 35. Springer Science & Business Media; 2012.
- [29] Brauer F, Kribs C. *Dynamical Systems for Biological Modeling: An Introduction*. CRC Press; 2015.
- [30] Hong F, Kelley V, Molina-Serrano K, Rhodes D, Burkow D, Paredes M, et al. *A Mathematical Model to Study the Joint Effects of Genetics and Diet on Obesity*. 2015;.
- [31] Allen LJS. *An Introduction to Mathematical Biology*. 1st ed. Pearson; 2006. Available from: <http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=B6F5A30A29EDE217DBC8B286EC84D84A>.
- [32] Maple;. Available from: <https://www.maplesoft.com/products/Maple/>.

- [33] Grinberg M. Flask web development: developing web applications with python. .°Reilly Media, Inc.”; 2018.
- [34] Bootstrap;. Available from: <https://getbootstrap.com/>.
- [35] JQuery;. Available from: <https://jquery.com/>.
- [36] JQueryUi;. Available from: <https://jqueryui.com/>.
- [37] Datatable;. Available from: <https://datatables.net/>.
- [38] Plotly;. Available from: <https://plot.ly/>.
- [39] Richard L Burden JDF. Numerical Analysis, 9th Edition. 9th ed. Brooks Cole; 2010. Available from: <http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=17D673B47AA520F748534F6292F46A2B>.
- [40] JSON;. Available from: <https://www.json.org/>.