

Estimado de la región de atracción para un modelo de infección viral con transmisión mitótica y tasa de cura con retardo.

Abraham Canul-Pech, Daniel Melchor-Aguilar

*División de Matemáticas Aplicadas, IPICYT, 78216, San Luis Potosí,
SLP, México correo electrónico:
abraham.canul, dmelchor@ipicyt.edu.mx.*

Resumen: El problema de estimar la región de atracción es uno de los más importantes cuando se trata de investigar la dinámica de sistemas no lineales. En este trabajo nos enfocamos principalmente en estimar la región de atracción para el equilibrio infectado de un modelo de infección viral con transmisión mitótica, tasa de cura y retardo incluido en la producción viral. Esta contribución está motivada en resultados teóricos sobre estimados de la región de atracción de sistemas no lineales con retardos utilizando el enfoque de funcionales de Lyapunov-Krasovkii.

Palabras Clave: Sistemas no lineales de tipo retardado, Región de atracción, funcionales de Lyapunov-Krasovkii

1. INTRODUCCIÓN

El método indirecto de Lyapunov nos permite dar conclusiones de estabilidad local de la solución trivial para un sistema no lineal mediante la estabilidad del sistema lineal asociado. Cuando la solución trivial de un sistema no lineal es localmente asintóticamente estable, es de gran interés determinar el conjunto de condiciones iniciales que generan soluciones que convergen asintóticamente al origen cuando el tiempo tiende a infinito. Este conjunto es llamado *la región de atracción* de la solución trivial. La construcción de estimados de la región de atracción se ha estudiado ampliamente para sistemas libres de retardos, véase por ejemplo Khalil (1996).

Por otro lado, la construcción de estimados de la región de atracción para sistemas con retardo es un problema bastante más complejo que en el caso sin retardo. El segundo método de Lyapunov es una herramienta teórica poderosa para resolver dicho problema Hale & Verduyn Lunel (1993). Se han hecho pocos estudios para estimados de la región de atracción para algunas clases de sistemas no lineales con retardo Kolmanovskii & Myshkis (2013), Richard et al. (1997), y Verriest et al. (2000). Melchor-Aguilar & Niculescu (2007) proponen varios estimados de regiones de atracción para una clase de sistemas no lineales con retardo, inspirado en el teorema de estabilidad de Poincaré-Lyapunov con respecto a la primera aproximación. El enfoque es constructivo, usando funcionales de Lyapunov-Krasovskii de tipo completo asociado a la parte lineal.

Las funcionales de Lyapunov-Krasovskii de tipo completo usados para estimar la región de atracción son definidas por funciones matriciales especiales véase Kharitonov (2012). Estas funciones matriciales son contraparte natural de las clásicas matrices de Lyapunov que aparecen en el

cálculo de funciones de Lyapunov en su forma cuadrática para sistemas sin retardos. Por tanto estas funciones matriciales son conocidas como *matrices de Lyapunov* para sistemas de tipo retardado.

Evidentemente las matrices de Lyapunov son componentes principales en la construcción de las funcionales de Lyapunov-Krasovskii de tipo completo. En Kharitonov (2012) se propone un método llamado semianalítico para el cálculo de matrices de Lyapunov. Este método reduce el problema a uno de construcción de soluciones de una ecuación lineal sin retardo.

En el campo de la epidemiología la construcción de estimados de la región de atracción es de importancia teórica y de aplicación práctica; por ejemplo, Matallana et al. (2007) estima el dominio de atracción de un modelo epidemiológico con tratamiento de individuos infectados, basado en la construcción de funciones de Lyapunov maximales. Un enfoque de optimización para estimar el dominio de atracción de una clase de modelos SIR, aplicando optimización de suma de cuadrados, es presentado en Jing et al. (2011).

El objetivo principal de este trabajo es estimar la región de atracción de un modelo de infección viral con transmisión mitótica, tasa de cura y retardo incluido en la producción viral. Primeramente presentaremos un resultado garantizando la estabilidad exponencial del modelo linealizado. Después utilizando una descripción aproximada del modelo con una parte lineal más una parte no lineal calculamos estimados de la región de atracción utilizando la teoría desarrollada en Melchor-Aguilar & Niculescu (2007).

El resto del artículo está organizado de la siguiente manera. En la sección 2 se presentan algunos preliminares sobre la construcción de estimados de la región de atracción para sistemas no lineales de tipo retardado de

acuerdo a Melchor-Aguilar & Niculescu (2007). El modelo matemático de infección viral, tasa de cura y retardo en la producción viral se presenta en la sección 3. Los resultados principales se presentan en la sección 4, donde se proponen condiciones suficientes de estabilidad dependiente del retardo para el modelo linealizado, para después construir estimados de la región de atracción. En la sección 5 se presenta un ejemplo ilustrando los resultados y finalmente en la sección 6 se presentan las conclusiones del trabajo.

2. PRELIMINARES

Considere el siguiente sistema no lineal de tipo retardado

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bx(t-h) + f(x(t), x(t-h)), \quad (1)$$

donde $A, B \in \mathbb{R}^{n \times n}$ son matrices dadas y $h > 0$ es el retardo. La función $f(u, v)$ es continua en sus argumentos y satisface una condición local de Lipschitz con respecto al primer argumento en una vecindad del origen y

$$\lim_{\|(u,v)\| \rightarrow 0} \frac{\|f(u,v)\|}{\|(u,v)\|} = 0. \quad (2)$$

De las suposiciones anteriores se tiene que $f(0,0) = 0$ y por tanto el sistema (1) tiene solución trivial.

Para definir una solución particular $x(t, \varphi)$ de (1), una función vectorial inicial φ debe ser dada. Sea $\mathcal{C}([-h, 0], \mathbb{R}^n)$ el espacio de funciones continuas que mapean $[-h, 0]$ a \mathbb{R}^n equipado con la norma de convergencia uniforme $\|\varphi\|_h = \sup_{\theta \in [-h, 0]} \|\varphi(\theta)\|$. Supongamos que $\varphi \in \mathcal{C}([-h, 0], \mathbb{R}^n)$. Definamos por $x_t(\varphi) = \{x(t+\theta, \varphi) : \theta \in [-h, 0]\}$ la restricción de la solución $x(t, \varphi)$ en el intervalo $[t-h, t]$. En el presente trabajo, usaremos la norma euclidiana para vectores y la norma inducida para matrices, ambas denotadas por $\|\cdot\|$.

Definición 1. (ESTABILIDAD): La solución trivial de (1) es estable si para cualquier $\epsilon > 0$ existe $\delta = \delta(\epsilon) > 0$ tal que $\|\varphi\|_h < \delta$ implica $\|x(t, \varphi)\| < \epsilon$, $t \geq 0$.

Definición 2. (ESTABILIDAD ASINTÓTICA): La solución trivial de (1) es asintóticamente estable si es estable y existe $\delta_a > 0$ tal que $\|\varphi\|_h < \delta_a$ implica $x(t, \varphi) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$.

Definición 3. (EXPONENCIALMENTE ESTABLE): La solución trivial de (1) es exponencialmente estable si existen constantes $\delta_e > 0$, $\mu \geq 1$ y $\alpha > 0$ tal que $\|\varphi\|_h < \delta_e$ implica $\|x(t, \varphi)\| \leq \mu \|\varphi\|_h e^{-\alpha t}$, $t \geq 0$.

Del teorema de estabilidad en primera aproximación, si el sistema lineal

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bx(t-h) \quad (3)$$

es exponencialmente estable, entonces la solución trivial de (1) es asintóticamente estable para condiciones iniciales suficientemente pequeñas (Bellman & Cook (1963); Hale & Verdun-Lunel (1993)).

De acuerdo a la Definición 2, existe $\delta_a > 0$ suficientemente pequeño tal que $\|\varphi\|_h < \delta_a$ implica que $x(t, \varphi) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$.

Estimar la región de atracción, es estimar el conjunto $\|\varphi\|_h < \delta_a$ en el espacio $\mathcal{C}([-h, 0], \mathbb{R}^n)$ tal que $x(t, \varphi) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$.

Estimados de la región de atracción de (1) pueden construirse mediante funcionales de Lyapunov-Krasovskii de tipo completo

$$\begin{aligned} v(\varphi) = & \varphi^T(0)U(0)\varphi(0) + 2\varphi^T(0) \int_{-h}^0 U(-h-\theta)B\varphi(\theta)d\theta \\ & + \int_{-h}^0 \int_{-h}^0 \varphi^T(\theta_1)B^T U(\theta_1-\theta_2)B\varphi(\theta_2)d\theta_1d\theta_2 \\ & + \int_{-h}^0 \varphi^T(\theta)(W_1 + (h+\theta)W_2)\varphi(\theta)d\theta, \end{aligned} \quad (4)$$

asociadas al sistema lineal (3) exponencialmente estable. La función matricial $U(\cdot)$ es definida como

$$U(\tau) = \int_0^\infty K^T(t)WK(t+\tau)dt \quad [-h, h], \quad (5)$$

donde $W = W_0 + W_1 + hW_2$ con W_j , $j = 0, 1, 2$ matrices simétricas y definidas positivas, $K(t)$ es la única función matricial que satisface

$$\dot{K}(t) = AK(t) + BK(t-h) \quad t > 0,$$

con condiciones iniciales $K(t) = 0$, para toda $t < 0$ y $K(0) = I$, (véase Bellman & Cook (1963)).

La función matricial $U(\cdot)$ satisface la ecuación dinámica

$$\frac{dU(\tau)}{d\tau} = U(\tau)A + U(\tau-h)B, \quad \tau \in [0, h], \quad (6)$$

la condición de simetría

$$U(-\tau) = U^T(\tau), \quad \tau \in [0, h], \quad (7)$$

y la condición algebraica

$$A^T U(0) + U(0)A + B^T U(h) + U(-h)B = -W. \quad (8)$$

De (2) se sigue que para cualquier $\gamma > 0$, existe $\delta(\gamma) > 0$ tal que si $\|(x(t), x(t-h))\| < \delta$ entonces

$$\|f(x(t), x(t-h))\| < \gamma \|(x(t), x(t-h))\|.$$

Teorema 1. (Melchor-Aguilar & Niculescu (2007))

Sea el sistema (3) exponencialmente estable. Para

$$0 < \gamma < \min \left\{ \frac{\lambda_{\min}(W_0)}{u_0(2 + \|B\|)h}, \frac{\lambda_{\min}(W_1)}{u_0(1 + \|B\|)h}, \frac{\lambda_{\min}(W_2)}{\|B\|u_0} \right\},$$

el conjunto

$$\mathcal{U} = \left\{ \varphi \in \mathcal{C}([-h, 0], \mathbb{R}^n) : v(\varphi) < \frac{\alpha_1 \delta^2}{4} \text{ y } \|\varphi\|_h < \frac{\delta}{2} \right\}$$

es un estimado de la región de atracción para la solución trivial de (1).

Aquí $\alpha_1 < \min \left\{ \frac{\lambda_{\min}(W_0)}{2\|A\| + \|B\|}, \frac{\lambda_{\min}(W_1)}{\|B\|} \right\}$, $\alpha_2 \geq k(1+h)$, $k = \max\{u_0(1+h\|B\|), u_0\|B\|(1+h\|B\|) + \|W_1 + 4hW_2\|\}$ y $u_0 = \max_{\tau \in [0, h]} \|U(\tau)\|$, donde $\lambda_{\min}(W_j)$ denota el valor propio mínimo de la matriz W_j , para $j = 0, 1, 2$.

Corolario 1. Sea el sistema (3) exponencialmente estable. Para cualquier solución $x(t, \varphi)$ de (1) tal que $\varphi \in \mathcal{U}$, el siguiente estimado exponencial se mantiene:

$$\|x(t, \varphi)\| \leq \sqrt{\frac{\alpha_2}{\alpha_1}} \|\varphi\|_h e^{-\frac{\beta}{2k}t}, \quad t \geq 0. \quad (9)$$

donde

$$\beta = \min\{\lambda_{\min}(W_0) - 2\gamma u_0(2 + \|B\| h), \\ \lambda_{\min}(W_2) - \|B\| u_0 \gamma\}.$$

Así, de acuerdo a la Definición 3, la solución trivial de (1) es exponencialmente estable.

2.1 Método Semianalítico para el cálculo de matrices de Lyapunov

El cálculo de la matriz de Lyapunov, se reduce a la construcción de una solución de un problema de valor en la frontera para sistemas de ecuaciones diferenciales matriciales libres de retardo (Kharitonov (2012)).

Definamos

$$Y(\tau) \triangleq U(\tau) \text{ y } Z(\tau) \triangleq U(\tau - h) \quad \tau \in [0, h]$$

Sea $U(\tau)$ una matriz de Lyapunov del sistema (3) asociado a una matriz W . Entonces las matrices $Y(\tau)$ y $Z(\tau)$ satisfacen el sistema matricial sin retardo y con valores en la frontera

$$\frac{dY(\tau)}{d\tau} = Y(\tau)A + Z(\tau)B \quad (10)$$

$$\frac{dZ(\tau)}{d\tau} = -B^T Y(\tau) - A^T Z(\tau) \quad (11)$$

$$-W = A^T Y(0) + Y(0)A + B^T Y(h) + Z(0)B \quad (12)$$

$$Y(0) = Z(h). \quad (13)$$

Si la condición de Lyapunov se satisface entonces el problema de valor en la frontera (10)-(13) tiene una única solución y esta solución define la matriz de Lyapunov $U(\tau)$, véase Kharitonov (2012).

3. MODELO CON TRANSMISIÓN MITÓTICA, TASA DE CURA Y RETARDO EN LA PRODUCCIÓN VIRAL

Un modelo básico de infección viral con transmisión mitótica y cura de células infectadas fue propuesto por Dahari et al. (2009) para la hepatitis B y C. En Canul-Pech (2015) se extiende dicho modelo incorporando una tasa de infección saturada y el retardo en la producción viral, determinado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales no lineales acopladas con retardo:

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= s + rx(t) \left[1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right] - \mu x(t) - \frac{\beta x(t)v(t)}{1 + \kappa v(t)} \\ &\quad + \delta y(t), \\ \frac{dy(t)}{dt} &= \frac{\beta x(t)v(t)}{1 + \kappa v(t)} + ry(t) \left[1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right] - \alpha y(t) \\ &\quad - \delta y(t), \\ \frac{dv(t)}{dt} &= \sigma e^{-\rho h} y(t-h) - \gamma v(t), \end{aligned} \quad (14)$$

donde $x(t), y(t), v(t)$ representan la concentración de células no infectadas, células infectadas y virus, respectivamente. Todos los parámetros son constantes positivas. En este modelo las células no infectadas son generadas por una tasa constante s y mueren con una tasa μ por célula infectada. Las células son infectadas por una tasa β . Las células infectadas mueren con una tasa α y son posiblemente curadas por un proceso no citolítico con

una tasa constante δ por célula. Debido a la carga viral en las células virus-infectados suponemos, $\mu \leq \alpha$. En otras palabras suponemos que el promedio del tiempo de vida de las células infectadas ($\frac{1}{\alpha}$), es más corto que el tiempo de vida de las células no infectadas ($\frac{1}{\mu}$). La proliferación de células infectadas y no infectadas por la división mitótica corresponde al crecimiento logístico. La proliferación mitótica de células libre de infección es descrita por $rx(t) \left[1 - \frac{x(t)+y(t)}{x_{max}} \right]$ y la transmisión mitótica ocurre en $ry(t) \left[1 - \frac{x(t)+y(t)}{x_{max}} \right]$, que es la división mitótica de células infectadas. Las células infectadas y libre de infección se multiplican con una tasa de máxima proliferación r y x_{max} es el máximo número de células la proliferación. Las células infectadas producen viriones con una tasa σ por cada célula infectada. Los virus son eliminados con una tasa γ . El retardo, nos indica el tiempo necesario para la producción de nuevos virus que con el tiempo se convierten en células infecciosas para la producción de virus.

En Canul-Pech (2015) se muestra que el sistema (14) siempre tiene un equilibrio $E_0(x_0, 0, 0)$ donde

$$x_0 = \frac{x_{max}}{2r} \left[(r - \mu) + \sqrt{(r - \mu)^2 + \frac{4rs}{x_{max}}} \right].$$

Cuando $R_0(h) > 1$, donde

$$R_0(h) = \frac{1}{\alpha + \delta} \left[\frac{\beta x_0 e^{-\rho h}}{\gamma} + r \left(1 - \frac{x_0}{x_{max}} \right) \right],$$

adicionalmente el sistema (14) admite otro punto de equilibrio $E_1(x_1, y_1, v_1)$ que satisface las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} 0 &= s + rx_1 \left[1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right] - \mu x_1 - \frac{\beta x_1 v_1}{1 + \kappa v_1} + \delta y_1, \\ 0 &= \frac{\beta x_1 v_1}{1 + \kappa v_1} + ry_1 \left[1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right] - \alpha y_1 - \delta y_1, \\ 0 &= \sigma e^{-\rho h} y_1 - \gamma v_1, \end{aligned} \quad (15)$$

Como el equilibrio E_1 no corresponde a la solución trivial usemos el siguiente cambio de variable $u_1(t) = x(t) - x_1$, $u_2(t) = y(t) - y_1$, $u_3(t) = v(t) - v_1$. Mediante la expansión en series de Taylor, el sistema (14) se puede escribir como el siguiente sistema con solución trivial:

$$\dot{u}(t) = Au(t) + Bu(t-h) + F(u(t)), \quad (16)$$

donde

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ 0 & 0 & a_{33} \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & b_{32} & 0 \end{pmatrix},$$

con

$$\begin{aligned} a_{11} &= r - \mu - \frac{r}{x_{max}}(2x_1 + y_1) - \frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1}, \\ a_{12} &= -\frac{rx_1}{x_{max}} + \delta, \\ a_{13} &= -\frac{\beta x_1}{(1 + \kappa v_1)^2}, \quad a_{21} = \frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} - \frac{ry_1}{x_{max}}, \\ a_{22} &= r - (\alpha + \delta) - \frac{r}{x_{max}}(x_1 + 2y_1), \quad a_{23} = \frac{\beta x_1}{(1 + \kappa v_1)^2}, \\ a_{33} &= -\gamma, \quad b_{32} = \sigma e^{-\rho h}, \end{aligned}$$

y $F(u(t))$ una función no lineal conteniendo todos los términos de orden mayor o igual 2, la cual satisface

$$\lim_{\|u\| \rightarrow 0} \frac{\|F(u)\|}{\|u\|} = 0. \quad (17)$$

4. RESULTADOS PRINCIPALES

La siguiente proposición nos da condiciones para que el sistema lineal de (16) sea exponencialmente estable:

Proposición 1. Si $h \in [0, h_{max})$ y

$$\mu - r\left(1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}}\right) > 0 \quad (18)$$

entonces

$$\dot{u}(t) = Au(t) + Bu(t-h) \quad (19)$$

es exponencialmente estable. Aquí

$$h_{max} = \frac{1}{\varrho} \ln \left(\frac{\beta x_0 \sigma}{\gamma(\alpha + \delta) + \gamma r \left(\frac{x_0}{x_{max}} - 1 \right)} \right). \quad (20)$$

Demostración: La demostración se realiza analizando el cuasipolinomio característico asociado a (19).

$$\lambda^3 + a_2(h)\lambda^2 + a_1(h)\lambda + a_0(h) + (b_1(h)\lambda + b_0(h))e^{-\lambda h} = 0, \quad (21)$$

donde

$$\begin{aligned} a_2(h) &= \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1)y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} \\ &\quad + \frac{\sigma e^{-\varrho h} y_1}{v_1}, \\ a_1(h) &= \left(\frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left(\frac{ry_1}{x_{max}} \right) + \left(\frac{s}{x_1} \right) \left(\frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1)y_1} \right) \\ &\quad + \left(\frac{rx_1}{x_{max}} \right) \left(\frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1)y_1} \right) + \frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max}(1 + \kappa v_1)} \\ &\quad + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \\ &\quad + \left(\frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1)y_1} \right) \frac{\sigma e^{-\varrho h} y_1}{v_1} \\ &\quad + \left(\frac{ry_1}{x_{max}} \right) \frac{\sigma e^{-\varrho h} y_1}{v_1}, \\ a_0(h) &= \left(\frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left(\frac{ry_1}{x_{max}} \right) \frac{\sigma e^{-\varrho h} y_1}{v_1} \\ &\quad + \left(\frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} \right) \left(\frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1)y_1} \right) \frac{\sigma e^{-\varrho h} y_1}{v_1} \\ &\quad + \left[\frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max}(1 + \kappa v_1)} + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \frac{\sigma e^{-\varrho h} y_1}{v_1}, \\ b_1(h) &= -\frac{\beta x_1 \sigma e^{-\varrho h}}{(1 + \kappa v_1)^2} \\ b_0(h) &= -\frac{\beta x_1 \sigma e^{-\varrho h}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left(\frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{ry_1}{x_{max}} - \frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} \right). \end{aligned}$$

Primero observemos que $R_0(h) > 1$ se satisface cuando $h \in [0, h_{max})$ con h_{max} dada por (20).

Cuando $h = 0$, el cuasipolinomio característico (21) se convierte en

$$\lambda^3 + a_2(0)\lambda^2 + (a_1(0) + b_1(0))\lambda + a_0(0) + b_0(0) = 0. \quad (22)$$

Por el criterio de Routh–Hurwitz todas las raíces del polinomio (22) tienen parte real negativa si

$$a_2(0) > 0, \quad (23)$$

$$a_0(0) + b_0(0) > 0, \quad (24)$$

$$a_2(0)(a_1(0) + b_1(0)) - (a_0(0) + b_0(0)) > 0. \quad (25)$$

Cálculos directos pero tediosos muestran que (23) se satisface para cualesquiera valores de los parámetros positivos. Por otro lado, si (18) se satisface entonces las desigualdades (24) y (25) se satisfacen.

Se sigue que si $h = 0$ y (18) se satisface entonces el polinomio (22) es Hurwitz estable.

Para $0 < h < h_{max}$ supongamos que $\lambda = i\omega$, $\omega > 0$ es una raíz de (21). La siguiente ecuación debe ser satisfecha para ω

$$\begin{aligned} &-\omega^3 i - a_2(h)\omega^2 + a_1(h)\omega i + a_0(h) \\ &+ (b_1(h)\omega i + b_0(h))(\cos(\omega h) - i \sin(\omega h)) = 0. \end{aligned}$$

Separando la parte real y la parte imaginaria de la ecuación anterior obtenemos

$$a_0(h) - a_2(h)\omega^2 = -b_0(h)\cos(\omega h) - b_1(h)\omega \sin(\omega h) \quad (26)$$

$$a_1(h)\omega - \omega^3 = -b_1(h)\omega \cos(\omega h) + b_0(h)\sin(\omega h).$$

Elevando al cuadrado ambas ecuaciones de (26) y sumándolos se obtiene

$$\begin{aligned} &\omega^6 + (a_2^2(h) - 2a_1(h))\omega^4 + (a_1^2(h) - 2a_0(h)a_2(h) \\ &- b_1^2(h))\omega^2 + (a_0^2(h) - b_0^2(h)) = 0. \end{aligned} \quad (27)$$

Sea

$$\omega^2 = z \quad A(h) = a_2^2(h) - 2a_1(h),$$

$$B(h) = a_1^2(h) - 2a_0(h)a_2(h) - b_1^2(h) \quad C(h) = a_0^2(h) - b_0^2(h).$$

Entonces tenemos que

$$G(z) = z^3 + A(h)z^2 + B(h)z + C(h) = 0. \quad (28)$$

Por cálculos directos, es fácil verificar que $A(h) > 0$, $B(h) > 0$. Por otro lado,

$$\begin{aligned} &a_0(h) + b_0(h) \\ &= \left[\left(\frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left(\frac{ry_1}{x_{max}} \right) + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \frac{\sigma e^{-\varrho h} y_1}{v_1} \\ &\quad + \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\varrho h}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left(\frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \kappa v_1 \\ &\quad + \frac{\beta y_1 \sigma e^{-\varrho h}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left((\alpha - \mu) + \mu - r \left(1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) \right), \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}
& a_0(h) - b_0(h) \\
&= \left[\left(\frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left(\frac{r y_1}{x_{max}} \right) \frac{\sigma e^{-\rho h} y_1}{v_1} \right. \\
&+ \left[\left(\frac{s}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} \right) \left(\frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right) \right] \frac{\sigma e^{-\rho h} y_1}{v_1} \\
&+ \left[\frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max}(1 + \kappa v_1)} + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \frac{\sigma e^{-\rho h} y_1}{v_1} \\
&+ \left. \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\rho h}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left(\mu - r \left(1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) + \frac{r(x_1 + y_1)}{x_{max}} \right) \right].
\end{aligned}$$

Si (18) se satisface entonces

$$C(h) = (a_0(h) + b_0(h))(a_0(h) - b_0(h)) = a_0^2(h) - b_0^2(h) > 0.$$

Ahora como $A(h), B(h), C(h) > 0$ y $z = \omega^2 > 0$ entonces $G(z) > 0$ para cualquier $z > 0$ lo que contradice (28). Esto muestra que el cuasipolinomio (21) no tiene raíces imaginarias puras cuando $h \in (0, h_{max})$ y (18) se satisfacen. Del hecho que (21) es estable para $h = 0$ y la continuidad de las raíces con respecto al retardo implican que (21) tiene todas sus raíces con parte real negativa cuando $h \in [0, h_{max})$ y (18) se satisface. ■

El estimado de la región de atracción \mathcal{U} , en el Teorema 1, depende de la constante δ obtenida de la condición de no linealidad (2). Para poder exhibir δ es necesario conocer una expresión explícita de la función $f(u, v)$ del sistema (1).

Así, con el objetivo de construir estimados de la región de atracción para el modelo de infección viral (14) con la teoría propuesta en Melchor-Aguilar & Niculescu (2007) consideraremos una aproximación de orden 2 para la función $F(u(t))$ en (16), es decir,

$$F(u(t)) \approx f(u(t)) = (f_1(u(t)), f_2(u(t)), 0) \quad (29)$$

donde

$$\begin{aligned}
f_1(u(t)) &= -\frac{r}{x_{max}} u_1^2(t) - \frac{r}{x_{max}} u_1(t) u_2(t) \\
&\quad - \frac{\beta}{(1 + \kappa v_1)^2} u_1(t) u_3(t) + \frac{\beta \kappa x_1}{(1 + \kappa v_1)^3} u_3^2(t), \\
f_2(u(t)) &= -\frac{r}{x_{max}} u_1(t) u_2(t) - \frac{r}{x_{max}} u_2^2(t) \\
&\quad + \frac{\beta}{(1 + \kappa v_1)^2} u_1(t) u_3(t) - \frac{\beta \kappa x_1}{(1 + \kappa v_1)^3} u_3^2(t),
\end{aligned}$$

y por lo tanto consideramos el siguiente sistema no lineal aproximado al sistema (16):

$$\dot{u}(t) = Au(t) + Bu(t - h) + f(u(t)), \quad (30)$$

con A y B dados en (16).

De (29) se tiene que $f_1(u(t))$ y $f_2(u(t))$ pueden escribirse como

$$\begin{aligned}
f_1(u(t)) &= \frac{1}{2} u^T(t) Q_1 u(t) \\
f_2(u(t)) &= \frac{1}{2} u^T(t) Q_2 u(t)
\end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned}
Q_1 &= \begin{pmatrix} -\frac{2r}{x_{max}} & -\frac{r}{x_{max}} & -\frac{\beta}{(1 + \kappa v_1)^2} \\ -\frac{r}{x_{max}} & 0 & 0 \\ -\frac{\beta}{(1 + \kappa v_1)^2} & 0 & \frac{2\kappa\beta x_1}{(1 + \kappa v_1)^3} \end{pmatrix}, \\
Q_2 &= \begin{pmatrix} 0 & -\frac{r}{x_{max}} & \frac{\beta}{(1 + \kappa v_1)^2} \\ -\frac{r}{x_{max}} & -\frac{2r}{x_{max}} & 0 \\ \frac{\beta}{(1 + \kappa v_1)^2} & 0 & -\frac{2\kappa\beta x_1}{(1 + \kappa v_1)^3} \end{pmatrix}.
\end{aligned}$$

Aplicando la desigualdad de Cauchy-Schwartz se obtiene

$$\begin{aligned}
|f_1(u(t))| &\leq \frac{1}{2} \|Q_1\| \|u(t)\|^2, \\
|f_2(u(t))| &\leq \frac{1}{2} \|Q_2\| \|u(t)\|^2.
\end{aligned}$$

Lo que implica que

$$\begin{aligned}
\|f(u(t))\|^2 &= f_1^2(u(t)) + f_2^2(u(t)) \\
&\leq \frac{1}{4} \|Q_1\|^2 \|u(t)\|^4 + \frac{1}{4} \|Q_2\|^2 \|u(t)\|^4.
\end{aligned}$$

Entonces $\|f(u(t))\| \leq \frac{\sqrt{\|Q_1\|^2 + \|Q_2\|^2}}{2} \|u(t)\|^2$. Por tanto, para cualquier $\gamma > 0$ existe

$$\delta(\gamma) = \frac{2\gamma}{\sqrt{\|Q_1\|^2 + \|Q_2\|^2}} > 0, \quad (31)$$

tal que $\|f(u(t))\| < \gamma \|u(t)\|$ si $\|u(t)\| < \delta$.

Así, el sistema no lineal (30) satisface las condiciones para aplicar el Teorema 1 en Melchor-Aguilar & Niculescu (2007) y por tanto se tiene el siguiente resultado que determina un estimado de la región de atracción:

Proposición 2. Sea $\mu - r \left(1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) > 0$ y $h \in [0, h_{max})$.

Para

$$0 < \gamma < \min \left\{ \frac{\lambda_{\min}(W_0)}{u_0(2 + \|B\|h)}, \frac{\lambda_{\min}(W_1)}{u_0(1 + \|B\|h)}, \frac{\lambda_{\min}(W_2)}{\|B\|u_0} \right\}, \quad (32)$$

con δ definida por (31), el conjunto

$$\mathcal{U} = \left\{ \varphi \in \mathcal{C}([-h, 0], \mathbb{R}^3) : v(\varphi) < \frac{\alpha_1 \delta^2}{4} \text{ y } \|\varphi\|_h < \frac{\delta}{2} \right\} \quad (33)$$

es un estimado de la región de atracción para la solución trivial de (30). Aquí α_1, u_0 son definidos en el teorema (1).

Corolario 2. Sea $\mu - r \left(1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) > 0$ y $h \in [0, h_{max})$.

Para cualquier solución $u(t, \varphi)$ de (30) tal que $\varphi \in \mathcal{U}$, el siguiente estimado exponencial se mantiene:

$$\|u(t, \varphi)\| \leq \sqrt{\frac{\alpha_2}{\alpha_1}} \|\varphi\|_h e^{-\frac{\beta}{2\kappa} t}, \quad t \geq 0, \quad (34)$$

donde

$$\beta = \min \{ \lambda_{\min}(W_0) - 2\gamma u_0(2 + \|B\|h),$$

$$\lambda_{\min}(W_2) - \|B\|u_0\gamma \}. \quad (35)$$

6. CONCLUSIONES

En este artículo abordamos el problema de construir estimados de la región de atracción de un modelo de infección viral con transmisión mitótica y tasa de cura con retardo. Se obtienen condiciones suficientes de estabilidad dependientes del retardo para el modelo linealizado. Con este resultado se construyen estimados de la región de atracción utilizando resultados existentes basados en funcionales de Lyapunov-Krasovskii y matrices de Lyapunov.

ACKNOWLEDGEMENTS

Abraham Canul-Pech agradece al CONACYT y al IPICYT por el apoyo económico.

REFERENCIAS

- Bellman, R. & Cook, K. L. (1963) *Differential and Difference Equations*. New York: Academic Press.
- Canul-Pech A. (2015) *Análisis dinámico de modelos de infección viral con efecto lítico periódico, proliferación mitótica y cura*. Tesis, Facultad de Matemáticas-UADY.
- Dahari, H., Shudo, E., Ribeiro, R. M., & Perelson, A. S. (2009). Modeling Complex Decay Profiles of Hepatitis B Virus during Antiviral Therapy. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 49(1), 32–38.
- Hale, J. K. & Verduyn-Lunel, S. M. (1993) *Introduction to Functional Differential Equations*. New York: Springer.
- Jing Y. W, Chen X. Y, Li C. J, et al. (2011), Domain of attraction estimation for SIRS epidemic models via Sum-of-Square Optimization, August 28 - September 2, in Proc. IFAC WC. Milano, Italy.
- Khalil, H. K. (1996) *Nonlinear Systems*. NJ: Prentice Hall.
- Kharitonov, V. (2012). *Time-delay systems: Lyapunov functionals and matrices*. Springer Science & Business Media.
- Kolmanovskii, V., & Myshkis, A. (2013). *Introduction to the theory and applications of functional differential equations* (Vol. 463). Springer Science & Business Media.
- Matallana L.G, Blanco A. M., and Bandoni J. A. (2007) Estimation of domains of attraction in epidemiological models with constant removal rates of infected individuals, *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 90, no. 1, Article ID 012052.
- Melchor-Aguilar, D., & Niculescu, S. I. (2007). Estimates of the attraction region for a class of nonlinear time-delay systems. *IMA Journal of Mathematical Control and Information*, 24(4), 523-550.
- Richard, J. P., Goubet-Bartholomeus, A., Tchangani, P. A. & Dambrine, M. (1997) *Nonlinear delay systems: tools for a quantitative approach to stabilization. Stability and Control of Time-Delay Systems*. Lecture Notes in Control and Information Sciences. Springer, pp. 218–240.
- Verriest, E. (2000) *Robust stability and stabilization: from linear to nonlinear*. Proceedings of 2nd IFAC Workshop on Linear Time Delay Systems, Ancona, Italy, pp. 184–195.

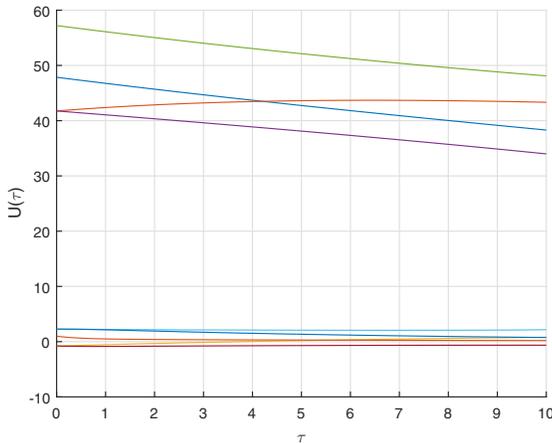


Fig. 1. Componentes de la matriz $U(\tau)$.

El conjunto \mathcal{U} involucra la funcional de Lyapunov-Krasovskii $v(\varphi)$ lo cual dificulta su construcción. Siguiendo Melchor-Aguilar & Niculescu (2007) es posible obtener un estimado de la región de atracción más conservador pero más sencillo de construir. Así, se tiene el siguiente estimado de la región de atracción

$$\mathcal{V} = \left\{ \varphi \in \mathcal{C}([-h, 0], \mathbb{R}^3) : \|\varphi\|_h < \sqrt{\frac{\alpha_2}{\alpha_1} \frac{\delta}{2}} \right\} \subseteq \mathcal{U} \quad (35)$$

5. EJEMPLO NUMERICO

Considere el sistema (14) con el siguiente conjunto de parámetros $r = 0.025, s = 5, \mu = 0.02, \alpha = 0.0302, x_{max} = 1200, \beta = 0.0027, \sigma = 0.302, \gamma = 2.1, \kappa = 0.001, \delta = 0.02, \varrho = 0.0302$. Para estos valores obtenemos el equilibrio $E_1(x_1, y_1, v_1)$ con $x_1 = 123.5120, y_1 = 313.8681, v_1 = 33.3717$. Para estos valores la desigualdad (18) se satisface y de (20) se obtiene $h_{max} = 61.1822$.

Seleccionemos $h = 10$. Entonces por la Proposición 1 el sistema (19) es exponencialmente estable.

Sea $W_0 = I, W_1 = 0.75I$, y $W_2 = 0.5I$. Usando el método semianalítico en Kharitonov (2012), obtenemos la matriz $U(\tau)$ véase Figura 1. Se obtiene que $u_0 = 94.5651, \alpha_1 < 0.2215$ y $\alpha_2 \geq 3.3628 \times 10^3$. Escojamos $\alpha_1 = 0.2214$ y $\alpha_2 = 3.3628 \times 10^3$.

De (32) se obtiene que $0 < \gamma < 0.0025$. Seleccionamos $\gamma = 0.0024$. Entonces (31) implica $\delta = 1.2308$. Por lo tanto, estimado de la región de atracción para la solución trivial de (30)

$$\mathcal{U} = \{ \varphi \in \mathcal{C}([-10, 0], \mathbb{R}^3) : v(\varphi) < 0.0838, \|\varphi\|_{10} < 0.6154 \}.$$

y

$$\mathcal{V} = \{ \varphi \in \mathcal{C}([-10, 0], \mathbb{R}^3) : \|\varphi\|_{10} < 0.005 \}.$$

De (34) obtenemos la siguiente cota exponencial para cualquier solución empezando en el conjunto \mathcal{U} .

$$\|u(t, \varphi)\| < 123.2428 \|\varphi\|_{10} e^{-6.4341 \times 10^{-5} t} \quad t \geq 0$$