

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ELECTRÓNICA
MAESTRÍA EN INGENIERÍA ELECTRÓNICA,
OPCIÓN INSTRUMENTACIÓN ELECTRÓNICA



TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN INGENIERÍA ELECTRÓNICA

Análisis, sincronización e instrumentación electrónica de sistemas biológicos de orden fraccionario con retardos temporales

Autor:

Lic. Berenice Fernández Carreón*

Asesores:

Dr. Jesús Manuel Muñoz Pacheco-FCE-BUAP
Dra. Luz del Carmen Gómez Pavón-FCE-BUAP

Asesores externos:

Dr. Ernesto Zambrano Serrano-FIME-UANL
Dr. Andrés Anzo Hernández-FCFM-BUAP

*Becaria CONACYT

Enero 2021

*Dedico con cariño a mi mamá por ser mi mayor inspiración,
a mi abuelita por su apoyo incondicional y
a mi hermana por ser el mejor ejemplo a seguir.*

Agradecimientos

Este trabajo de tesis sin duda representó un gran desafío, el cual supere y realice con el apoyo y orientación de varias personas.

Por lo que tengo que agradecer en primer lugar a mi mamá Rocío por su apoyo incondicional, por su confianza y por ser mi mejor ejemplo de esfuerzo y superación.

A mi abuelita, a quien considero una segunda madre por inculcarme sus valores y por el cariño que a diario me muestra.

A mi hermana Viridiana, por ser mi principal motivación para seguir este camino, por ser mi ejemplo y sobre todo por ser mi mejor amiga.

A mis tíos Elena y Jorge, por su apoyo y por siempre estar presentes en los momentos más importantes.

A mis asesores, Dr. Jesús Manuel Muñoz Pacheco, Dr. Ernesto Zambrano Serrano, Dra. Luz del Carmen Gómez Pavón y Dr. Andrés Anzo Hernández por darme la oportunidad de trabajar con ellos, por sus enseñanzas, sus consejos y su paciencia.

A mi jurado, Dr. José Eligio Moisés Gutiérrez Arias, Dr. Arnulfo Luis Ramos y Dra. Olga Guadalupe Félix Beltrán por su atención y correcciones que ayudaron a mejorar el trabajo de tesis. Todos son admirables y un gran ejemplo a seguir profesionalmente y como personas.

A mis profesores que fueron parte importante de mi educación. A la M.C. Ana María Rodríguez Domínguez y al Dr. Gerardo Mino Aguilar por su confianza y por darme la oportunidad de demostrar mi compromiso con el posgrado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada como parte del Programa de Becas Nacionales para Estudios de Posgrado.

De igual manera le agradezco al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México perteneciente a la red de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica (No. de Proyecto: 202001025C).

Finalmente agradezco a la Facultad de Ciencias de la Electrónica de la BUAP por ser mi segunda casa, brindarme el apoyo e infraestructura necesarios y que tendrá siempre un lugar especial en mi corazón.

Esta investigación fue realizada gracias al apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y la Facultad de Ciencias de la Electrónica (FCE) de la BUAP.

Resumen

En el presente trabajo de tesis se analizan dos sistemas biológicos con retardos temporales, que corresponden al modelo de evolución de células tumorales relacionado con el padecimiento de cáncer y al modelo del sistema regulador glucosa-insulina relacionado con la diabetes. Estos modelos se seleccionaron debido a los temas de interés que abordan y a la inclusión de retardos temporales en sus modelos matemáticos.

Los retardos temporales son un factor que siempre existe en la naturaleza y aunque no es un valor que usualmente se contemple, en algunos casos como el de los sistemas biológicos propuestos en este trabajo de tesis, la inclusión de retardos temporales muestra un cambio significativo en su comportamiento [1, 2].

El cálculo fraccionario representa un orden no entero en las ecuaciones diferenciales del modelo matemático que componen el sistema y en algunos casos el orden fraccionario muestra un comportamiento distinto al del sistema de orden entero. Por lo tanto se realizó el análisis de la dinámica no lineal variando el orden fraccionario así como el valor de los retardos para ambos sistemas biológicos y se escogieron los valores que mejor representan el comportamiento de los sistemas biológicos reales [3].

Posteriormente se diseñó una red compleja que representa la comunicación entre las células de estudio de cada sistema biológico con la finalidad de observar su comportamiento y representar una población mayor de células debido a que la población real en el cuerpo es superior a la indicada en ambos sistemas [4].

También se realizó la implementación electrónica de los sistemas biológicos de orden fraccionario con retardos para representar los sistemas de una manera practica para aplicaciones futuras, como puede ser el uso médico. Finalmente se incluye una etapa de control en la red compleja, debido a que ambos sistemas representan estados de enfermedad. Donde el control representa agentes externos a la red capaces de cambiar el comportamiento de la red a un estado saludable.

Índice general

Agradecimientos	II
Resumen	IV
Introducción	XI
Justificación	XV
Objetivos	XVI
Organización de la tesis	XVI
1. Marco teórico	1
1.1. Sistemas dinámicos no lineales con retardo	1
1.1.1. Métodos de solución numérica para sistemas con retardo	3
1.2. Sistemas de orden fraccionario	5
1.2.1. Método de solución numérica de Grünwald-Letnikov para orden fraccionario con retardo	7
1.2.2. Sistemas caóticos	7
1.2.3. Análisis de la dinámica no lineal de sistemas de orden fraccionario	8
1.3. Redes complejas	12
1.3.1. Grafos	12
1.3.2. Parámetros de una red	13
1.3.3. Tipos de redes complejas	14
1.4. Modelo matemático de una red compleja	17
2. Análisis de los sistemas biológicos	19
2.1. Modelo de evolución de células tumorales de orden fraccionario con retardos temporales	19
2.1.1. Antecedentes y descripción del modelo biológico	19
2.1.2. Descripción del modelo matemático	20
2.1.3. Modelo de orden fraccionario propuesto	23
2.1.4. Análisis del modelo fraccionario	24
2.2. Modelo del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos temporales	30
2.2.1. Antecedentes y descripción del modelo biológico	30

2.2.2.	Descripción del modelo matemático	32
2.2.3.	Modelo de orden fraccionario propuesto	34
2.2.4.	Análisis del modelo fraccionario	35
3.	Diseño de una red compleja para los sistemas biológicos de orden fraccionario con retardos	40
3.1.	Programación de una red compleja de N nodos para sistemas de orden fraccionario con retardos	40
3.1.1.	Error	44
3.1.2.	Control por <i>Pinning</i>	45
3.2.	Sincronización del sistema de orden fraccionario que describe la evolución de células tumorales	47
3.2.1.	Modelo matemático de la red compleja	47
3.2.2.	Programación de la red compleja	48
3.2.3.	Control de la red compleja	50
3.3.	Sincronización del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario	53
3.3.1.	Modelo matemático de la red compleja	54
3.3.2.	Programación de la red compleja	54
3.3.3.	Control de la red compleja	56
4.	Implementación electrónica de los sistemas biológicos	60
4.1.	Simulación en Python	60
4.1.1.	Simulación del modelo de evolución tumoral de orden fraccionario con retardos	60
4.1.2.	Simulación del modelo del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos	63
4.2.	Implementación de los sistemas biológicos	65
4.2.1.	Implementación del modelo de evolución de células tumorales de orden fraccionario con retardos	65
4.2.2.	Implementación del modelo del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos	68
4.3.	Implementación del control de la red compleja de los sistemas biológicos	70
4.3.1.	Implementación del control por <i>Pinnig</i> del modelo de evolución tumoral de orden fraccionario con retardos	70
4.3.2.	Implementación del control por <i>Pinnig</i> del modelo del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos	73
	Conclusiones	76
	A. Publicaciones	78
	Bibliografía	96

Índice de figuras

1.	Diagrama de la metodología a seguir para el desarrollo de la tesis. . . .	XIV
1.1.	Descripción del comportamiento de un sistema con retardo τ	3
1.2.	Estabilidad de los sistemas de orden fraccionario en el plano complejo. .	8
1.3.	Representación de una sección de Poincaré.	9
1.4.	Obtención del mapa de Poincaré del modelo (1.26) mediante $x - a = 0$ donde $a = 1$, en (a) se muestra la evolución en el tiempo de las variables de estado x, y, z y en (b) el mapa de Poincaré obtenido.	10
1.5.	Mapa de Poincaré (a) y diagrama de bifurcación (b) del sistema de ecuaciones diferenciales (1.26) variando el orden fraccionario q	11
1.6.	(a) Sistema de conexiones de algunas direcciones IP en internet y (b) Sistema de conexiones entre proteínas.	12
1.7.	Diseño del grafo del problema de los 7 puentes de Königsburg.	13
1.8.	Ubicación del enlace d en la red, donde en rojo, verde y amarillo se muestran los diferentes caminos que enlazan al nodo i con el j , siendo el enlace d el recorrido más corto.	14
1.9.	Muestras de <i>clustering</i> en la red, donde en rojo se presentan 3 nodos interconectados, pero no vecinos y en verde 3 nodos interconectados donde 2 son vecinos.	14
1.10.	Grafo de relaciones de amistad de una red social que muestra la relación entre enlaces y grados.	15
1.11.	Tipos de redes complejas: (a) mundo pequeño, (b) aleatoria y (c) escala libre.	15
1.12.	Modificación de una red tipo mundo pequeño variando la distribución de grado.	17
1.13.	Ejemplo de red de 3 nodos, para la representación en matriz de una red.	18
2.1.	Imagen que muestra la interacción de las células tumorales y el retardo temporal τ que presentan las células inmunes ante la presencia de células tumorales.	21
2.2.	Evolución en el tiempo de las células huésped y , tumorales z y efectoras x con $\tau = 0.12$ (a) y atractor del modelo que describe la evolución de las células tumorales en orden entero (b).	22

2.3.	Diagramas de bifurcación con $0 \leq \tau \leq 0.25$ (a) y $0 \leq \beta_1 \leq 0.8$ (b) con los valores descritos en la Tabla 2.1 y $q = 1$	25
2.5.	Diagramas de bifurcación con $3.5 \leq \rho \leq 6$ (a) y $0.4 \leq \alpha \leq 0.8$ (b) con los valores descritos en la Tabla 2.1 y $q = 1$	25
2.4.	Diagramas de bifurcación con $0.4 \leq \delta \leq 0.65$ (a) y $0.8 \leq \gamma_1 \leq 2$ (b) con los valores descritos en la Tabla 2.1 y $q = 1$	26
2.6.	Diagramas de bifurcación variando el orden fraccionario q de 0.95 a 1 con los valores descritos en la Tabla 2.1, $\tau = 0.12$ para (a) y $\tau = 0$ para (b).	26
2.7.	Series de tiempo (a) y fase (b) del sistema fraccionario propuesto con $q = 0.9988$, $\tau = 0.12$ y los parámetros descritos en la Tabla 2.1.	27
2.8.	Series de tiempo (a) y fase (b) del sistema fraccionario propuesto con $q = 0.9988$, $\tau = 0$ y los parámetros descritos en la Tabla 2.1.	28
2.9.	Diagrama de bifurcación sistema fraccionario propuesto (2.10) con $q = 0.9988$, $0 > \tau < 0.25$ y los parámetros descritos en la Tabla 2.1.	28
2.10.	Descripción gráfica del modelo que describe el control de glucosa-insulina.	32
2.11.	Evolución en el tiempo (a) y fase (b) de la concentración de insulina (x), glucosa (y) y células β (z) con $\tau_i = 0.05$ y $\tau_g = 0.56$	34
2.12.	(a) Diagrama de bifurcación variando τ_i con los parámetros descritos en la Tabla 2.3, $\tau_g = 0.56$ y $q = 1$, (b) diagrama de bifurcación variando τ_g con los parámetros descritos en la Tabla 2.3, $\tau_i = 2.55$ y $q = 1$	35
2.13.	Diagrama de bifurcación variando q con los parámetros descritos en la Tabla 2.3, $\tau_g = 0.56$ y $\tau_i = 2.55$	36
2.14.	(a) Diagrama de bifurcación variando τ_i con los parámetros descritos en la Tabla 2.3, $\tau_g = 0.56$ y $q = 0.964$, (b) diagrama de bifurcación variando τ_g con los parámetros descritos en la Tabla 2.3, $\tau_i = 2.55$ y $q = 0.964$	37
2.15.	Evolución en el tiempo (a) y fase (b) de la concentración de insulina (x), glucosa (y) y células β (z) con $\tau_i = 2.55$ y $\tau_g = 0.56$	39
3.1.	Resultados de la red compleja del modelo de evolución tumoral de orden fraccionario con retardos temporales con $c = 0.8$ (a), (b) y (c), $c = 0.5$ (d), (e) y (f), y $c = 0.2$ (g), (h) y (i).	49
3.2.	Series de tiempo (a) y atractor (b) de la red propuesta de 6 nodos para el sistema de evolución tumoral de orden fraccionario con retardos.	50
3.3.	Series de tiempo (a) y atractor (b) del nodo maestro propuesto para el control.	51
3.4.	Resultados de la red compleja con control por <i>Pinning</i> a 1 nodo (a), (b) y (c), a 2 nodos (d), (e) y (f) y a 3 nodos (g), (h) y (i).	52
3.5.	Resultados de la red compleja sin sincronización (a), (b) y (c), con sincronización (d), (e) y (f) y con control por <i>Pinning</i> (g), (h) y (i).	53
3.6.	Resultados de la red compleja del modelo del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos temporales con $c = 0.8$ (a), (b) y (c), $c = 0.5$ (d), (e) y (f), y $c = 0.2$ (g), (h) y (i).	55

3.7.	Series de tiempo (a) y atractor (b) de la red propuesta de 6 nodos para el sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos.	56
3.8.	Series de tiempo (a) y atractor (b) del nodo maestro propuesto para el control.	57
3.9.	Resultados de la red compleja con control por <i>Pinning</i> a 1 nodo (a), (b) y (c), a 2 nodos (d), (e) y (f) y a 3 nodos (g), (h) y (i).	58
3.10.	Resultados de la red compleja sin sincronización (a), (b) y (c), con sincronización (d), (e) y (f) y con control por <i>Pinning</i> (g), (h) y (i).	59
4.1.	Series de tiempo (a) y atractor del plano $x - y$ (b), $x - z$ (c) y $y - z$ (d) del sistema propuesto de orden fraccionario con $q = 0.9988$, $\tau = 0.12$ y los parámetros descritos en la Tabla 2.1.	61
4.2.	Series de tiempo (a) y atractor del plano $x - y$ (b), $x - z$ (c) y $y - z$ (d) del sistema de evolución de células tumorales de orden fraccionario transformado.	62
4.3.	Series de tiempo (a) y atractor del plano $x - y$ (b), $x - z$ (c) y $y - z$ (d) del sistema propuesto de orden fraccionario con $q = 0.964$, $\tau_g = 0.56$, $\tau_i = 2.55$ y los parámetros descritos en la Tabla 2.3.	63
4.4.	Series de tiempo (a) y atractor del plano $x - y$ (b), $x - z$ (c) y $y - z$ (d) del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario transformado.	64
4.5.	Posición y nombres de los pines de la tarjeta Raspberry Pi.	65
4.6.	Conexión propuesta por el fabricante para el DAC312HP.	66
4.7.	Circuito implementado del DAC312HP con la Raspberry Pi 3.	66
4.8.	Resultados vistos en el osciloscopio para el modelo de evolución de células tumorales de orden fraccionario con retardos.	67
4.9.	Conexión propuesta por el fabricante para el DAC0800.	68
4.10.	Circuito implementado del DAC con la Raspberry Pi 3.	68
4.11.	Resultados de vistos en el osciloscopio para el modelo de ajuste entre glucosa e insulina de orden fraccionario con retardos.	69
4.12.	Series de tiempo (a) y atractor del plano $x - y$ (b), $x - z$ (c) y $y - z$ (d) de la red compleja controlada del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario.	71
4.13.	Resultados de vistos en el osciloscopio para el modelo de evolución de células tumorales de orden fraccionario con retardos.	72
4.14.	Series de tiempo (a) y atractor del plano $x - y$ (b), $x - z$ (c) y $y - z$ (d) de la red compleja controlada del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario.	73
4.15.	Resultados vistos en el osciloscopio del control de la red compleja del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos.	74

Índice de tablas

2.1. Parámetros del modelo matemático de evolución de células tumorales. .	22
2.2. Estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema de evolución de células tumorales.	30
2.3. Tabla de parámetros del modelo matemático del sistema regulador glucosa-insulina.	33
2.4. Estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema regulador glucosa-insulina.	38

Introducción

Los sistemas se definen como la combinación de varios elementos que interactúan entre sí para un fin específico. Para su investigación o estudio un sistema puede representarse mediante un modelo matemático, el cual representa lo más fiel posible el comportamiento del sistema real por medio de expresiones matemáticas conocidas [5,6].

El comportamiento de los sistemas reales responde a diversos factores, como pueden ser el clima, lugar, posición, tiempo etc. por lo que muchos de los sistemas reales son sistemas no lineales y variantes en el tiempo, debido a esto es común que su modelo matemático sea descrito mediante ecuaciones diferenciales. En el caso de los sistemas biológicos normalmente se busca modelar matemáticamente enfermedades o padecimientos humanos para así crear modelos lo más fieles posibles que sirvan como herramienta de estudio para combatir o solucionar estos males [7–14].

Por lo tanto, en el presente trabajo de tesis se analizan dos modelos matemáticos que representan padecimientos de gran impacto e interés para la sociedad, correspondientes a un sistema regulador glucosa-insulina el cual es responsable de padecimientos asociados con la Diabetes y un sistema de evolución de células tumorales que se asocian al Cáncer.

El cáncer es un término genérico con el cual se asocia a un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; normalmente relacionadas con tumores o neoplasias malignos. Una de las principales características del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales o defectuosas que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden llegar a invadir partes adyacentes o incluso propagarse a otros órganos, a este proceso se le denomina metástasis y es la principal causa de muerte por cáncer [15,16].

En el 2015 el cáncer representó la segunda causa de muerte en el mundo, ocasionando 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad, donde el 70 % de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos. Existen cinco principales factores de riesgo asociados a la conducta y dieta causantes de cáncer, los cuales son: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol, siendo el tabaquismo el principal factor de riesgo que ocasiona aproximadamente el 22 % de las muertes por cáncer [16,17].

Lamentablemente unos de los problemas más frecuentes son la falta de diagnóstico, tratamiento o un diagnóstico en fase avanzada. En 2017, solo el 26 % de los países de

ingresos bajos informaron contar con servicios de patología para atender a la población en general, mientras que más del 90 % de los países de ingresos altos ofrecen tratamiento a los enfermos oncológicos [16, 17].

La dinámica de los tumores cancerígenos es un tema de gran importancia tanto para matemáticos como oncólogos aplicados, debido al crecimiento impredecible de las células tumorales [18]. Por lo tanto, un modelo matemático que describa la evolución de las células tumorales aportaría grandes beneficios en el área de la medicina y supondría una herramienta no invasiva para el estudio de un tratamiento. Se han desarrollado varios modelos que describen la evolución de células tumorales sin embargo al tratarse de un sistema biológico se busca aquel que mejor describa las características del sistema real [18–23].

La diabetes es el nombre de un grupo de enfermedades caracterizadas por trastornos en los procesos metabólicos del cuerpo humano, en los que se interrumpe el mecanismo de control del nivel de azúcar en la sangre, donde la insulina, que es el elemento principal de control no se secreta o las células del cuerpo ignoran su presencia. Existen dos tipos principales de diabetes, el primero es diabetes mellitus tipo 1 donde hay una deficiencia de insulina, normalmente causada por una destrucción autoinmune de las células pancreáticas, y la diabetes mellitus tipo 2, donde la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina (generalmente asociada a obesidad) y una inadecuada respuesta secretora compensatoria [24–27].

En México, datos recabados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006, 2012 y MC 2016, muestran que la prevalencia de diabetes por diagnóstico previo ha aumentado con una tendencia anual positiva de 2.7 %. En 2016, la prevalencia de diabetes fue de 9.4 % mayor respecto a la de 2012 y al menos en México hasta el 2016 había poco más de 6.4 millones de personas diagnosticadas con diabetes, cerca de 60 000 más que en 2012 [26, 28].

Datos de la OMS muestran que la diabetes en el mundo aumentó de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014 y entre 2000 y 2016, se registró un incremento del 5 % en la mortalidad prematura por diabetes. La diabetes también puede provocar otros padecimientos, como son la ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y amputación de los miembros inferiores. Se estima que en 2016 la diabetes fue la causa directa de 1,6 millones de muertes y es fue séptima causa principal de mortalidad en 2016. Casi la mitad de todas las muertes atribuibles a la hiperglucemia tienen lugar antes de los 70 años de edad [29, 30].

Por lo anterior el estudio y la generación de modelos matemáticos que describan la dinámica entre la generación de glucosa-insulina es de gran importancia tanto para médicos como para matemáticos debido al aumento de personas con obesidad que es una de las principales causas de diabetes en el mundo. Existen varios modelos que describen diferentes características de la diabetes sin embargo como se ha mencionado anteriormente, en esta clase de sistemas lo importante es la fidelidad con el sistema real [26, 31–35].

Los modelos matemáticos que usan ecuaciones diferenciales ordinarias con orden entero han demostrado ser valiosos para comprender la dinámica de los sistemas biológi-

cos. Sin embargo, el comportamiento de la mayoría de los sistemas biológicos tienen memoria o secuelas. Por lo que modelar los sistemas en orden fraccionario es de gran importancia ya que hay pérdida de información con los métodos de orden entero. En consecuencia, el cálculo fraccionario ha ganado popularidad e importancia, principalmente debido a su precisión, por lo que tiene aplicaciones en numerosos campos, como física, química, hidrología, medicina y finanzas [36–38]. Esto se debe al hecho de que las derivadas e integrales fraccionarias permiten una descripción mejor de la dinámica real de un sistema. Por lo tanto, existe una creciente necesidad de estudiar y utilizar las ecuaciones diferenciales e integrales de orden fraccionario [3].

Aunado a la precisión que ofrecen los sistemas de orden fraccionario se pueden integrar los sistemas con retardo puesto que dichos sistemas también mejoran la dinámica de los sistemas reales al contemplar retardos que suelen existir en la naturaleza, y que los sistemas de ODEs normales no toman en cuenta [2]. Por tal motivo se asume que la integración de dichos sistemas permite una representación aún más fiel y precisa del sistema real, ya se han realizado algunos trabajos que integran estos dos métodos y por lo general se encuentran soluciones dentro del campo de la medicina donde la precisión en muchos casos es de vital importancia [1, 39–42].

Pero en la naturaleza existen una gran cantidad de sistemas diferentes que difícilmente se encuentran aislados ya que suelen interactuar con otros sistemas iguales o diferentes para llevar a cabo una acción. Dicha interacción entre sistemas es conocida como un sistema complejo, estos están compuestos de varias partes que interactúan entre sí, donde cada parte tiene su propia estructura interna y una función específica [4, 43]. Un sistema complejo de igual manera que los sistemas “normales” tiene una representación matemática conocida como red compleja además de tener una representación gráfica llamada grafo, la cual consiste en varios nodos conectados entre sí mediante enlaces [44], donde los nodos representan los sistemas que conforman la red y los enlaces las interacciones entre los nodos.

La sincronización de una red es un fenómeno que se da de forma natural y consiste en la acción grupal de varios sistemas entre sí. Existen una gran cantidad de sistemas reales que son capaces de sincronizarse ya sea entre sistemas del mismo tipo u otros. Algunos ejemplos son los cardúmenes, parvadas, enjambres etc., que son un conjunto de individuos que se coordinan para formar ciertas figuras o secuencias para un fin específico, donde ningún elemento en particular funge como líder del grupo. Algunos ejemplos que se han representado con redes complejas son la propagación de una enfermedad de transmisión sexual [45], la propagación de una epidemia [46], entre otros [44, 47, 48].

Por lo tanto, al incorporar los tres efectos antes mencionados, los cuales son orden fraccionario, retardos temporales y redes complejas a los sistemas biológicos que se analizan en el presente trabajo de tesis se obtienen modelos con características más fieles a las de los sistemas reales.

Para validar el modelo matemático propuesto de los sistemas biológicos, es importante reproducirlo experimentalmente mediante una implementación electrónica de los modelos. La implementación electrónica permite estudiar la relación entrada-salida

(excitaciones y respuestas) del sistema, además de que tiene varios usos, por ejemplo, la reproducción experimental de un sistema biológico puede usarse en laboratorios especializados y hasta en escenarios quirúrgicos, además de poder fungir como un sistema experimental o de pruebas cuando el sistema real es de difícil acceso, difícil de manipular, peligroso o de alto costo. Esta reproducción electrónica del sistema biológico se realizó mediante una tarjeta embebida Raspberry Pi, puesto que ofrecen un hardware portable, una arquitectura conocida y de fácil acceso.

El diagrama de la metodología a seguir para la elaboración de la tesis se muestra en la Figura 1.

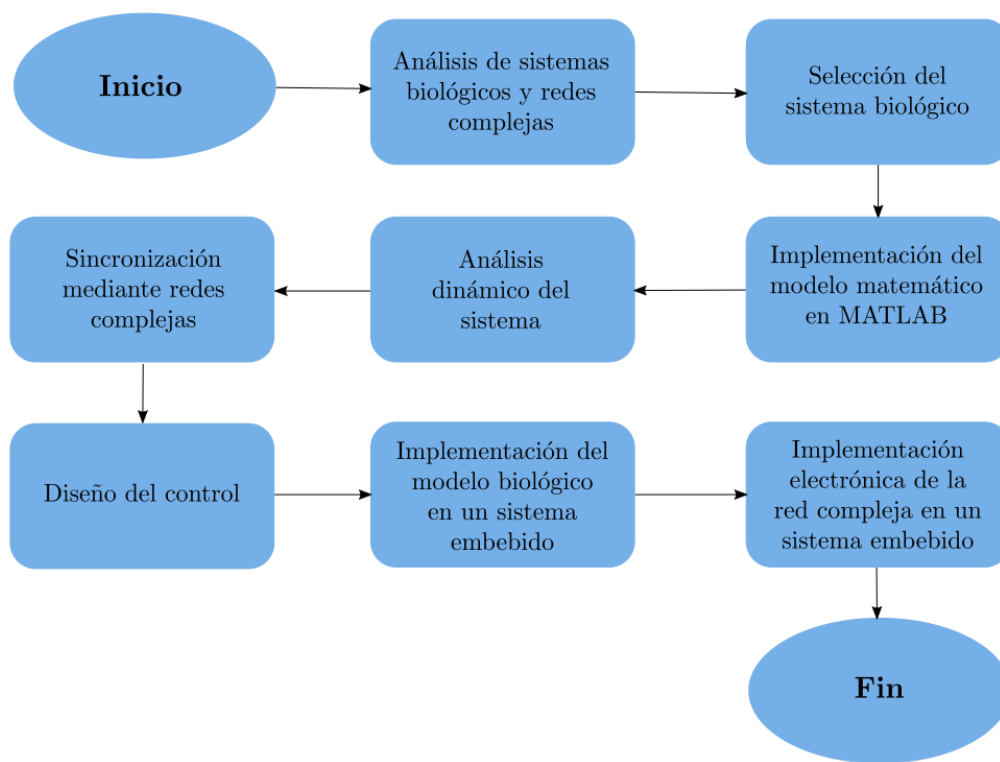


Figura 1: Diagrama de la metodología a seguir para el desarrollo de la tesis.

Justificación

El presente trabajo de tesis incorpora tres efectos principales para mejorar la caracterización de sistemas biológicos, los cuales son los retardos temporales, el orden fraccionario y las redes complejas.

Se usan retardos temporales, debido a que los sistemas biológicos en la naturaleza suelen presentar retardos. Existen artículos que demuestran que al incorporar retardos en los modelos matemáticos de los sistemas se obtienen cambios en su comportamiento que representan características reales de los mismos [1, 2, 42, 49]. Como el modelo descrito por *Shujuan Geng et al* que describe una masa neuronal cuyos resultados indican que un retraso en la transmisión de la señal entre las neuronas puede causar una actividad similar a una convulsión en el cerebro cuando el grado de retraso alcanza un cierto valor [50]. El modelo de *Bachar, Mostafa y Anita Dorfmayr* muestra los posibles efectos del tratamiento antirretroviral sobre la dinámica de la propagación de la enfermedad de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una población de tamaño variable, donde el retraso inducido por el tratamiento representa el período de tiempo mínimo que los pacientes tienen que estar bajo tratamiento médico hasta que se produzcan efectos positivos [51].

El orden fraccionario a diferencia de los sistemas de orden entero incorpora una memoria en el sistema que produce comportamientos diferentes [3, 42]. Como en el modelo de *W.W Teka et al* que representa el comportamiento de las neuronas, en este caso el modelo de orden fraccionario presenta diferentes tipos de oscilaciones que pueden ser el resultado de la dependencia e interacción a largo plazo de las corrientes iónicas intracelulares y extracelulares [38]. Otro modelo de orden fraccionario es el propuesto por *I. Assadi et al* que representa un modelo respiratorio donde las variaciones en el orden fraccionario corresponden a un sistema sano, con asma y EPOC [52].

Las redes complejas son útiles para caracterizar sistemas complejos los cuales se ha demostrado que abundan en la naturaleza ya que hay una gran variedad de sistemas que interactúan entre sistemas del mismo o diferente tipo [4, 44–48, 53]. Las redes complejas permiten analizar una gran cantidad de sistemas que interactúan entre sí; algunos ejemplos son, el modelo de red compleja de *Mohammed Diykh y Yan Li* el cual propone un método de clasificación de las etapas del sueño eficiente en el que evaluaron un número mayor de características que mejoro la precisión del modelo [54], y el modelo de red compleja de *Nicola Amoroso et al* que presenta nuevas conexiones cerebrales que coinciden con la enfermedad de Parkinson con lo que se demuestra que la conectividad de varias regiones del cerebro está significativamente relacionada con esta enfermedad [55].

Por lo anterior se incorporan los tres efectos mencionados en el sistema de evolución tumoral y el sistema regulador de glucosa-insulina, con el fin de obtener un comportamiento más cercano al de los sistemas reales.

Objetivos

Objetivo general

Analizar los efectos que los retardos en el tiempo (*time-delay*), y la memoria inducida por el orden fraccionario de las derivadas de los modelos matemáticos tienen sobre la observación y predicción de fenómenos biológicos; y así poder sincronizar las condiciones biológicas a un estado deseado. Además, validar las observaciones teóricas usando hardware electrónico embebido.

Objetivos específicos

- Estudiar diversos sistemas biológicos para seleccionar en cuales incorporar la memoria y el retardo en el tiempo.
- Simular la dinámica de al menos dos sistemas biológicos de orden fraccionario con retardos en el tiempo usando Matlab.
- Caracterizar los efectos causados por la memoria y el retardo en el tiempo sobre la dinámica no lineal de sistemas biológicos mediante los métodos de series de tiempo, estabilidad de los puntos de equilibrio, diagramas de fase, bifurcaciones, exponentes de Lyapunov y bases de atracción.
- Sincronizar los sistemas biológicos de orden fraccionario y con retardos en el tiempo usando redes complejas.
- Implementar electrónicamente los sistemas biológicos de orden fraccionario y con retardos en el tiempo usando hardware embebido.

Organización de la tesis

A continuación, se presenta una breve descripción de la organización de la tesis. En el Capítulo 1 se presentan las definiciones de los tres elementos principales que se ocuparon en los sistemas dinámicos biológicos propuestos, los cuales corresponden a retardos temporales, orden fraccionario y redes complejas. En el Capítulo 2 se abordan los sistemas biológicos a implementar, así como su modelo matemático, series de tiempo y diagramas de fase además de incluir los análisis necesarios para determinar el orden fraccionario, los retardos y la presencia de caos, como son los diagramas de bifurcación. En el Capítulo 3 se presenta la metodología necesaria para el diseño de un programa que modela una red de N nodos para los sistemas biológicos con retardos temporales de orden fraccionario, así como el control propuesto para cada sistema. Por último, en el Capítulo 4 se incluyen los resultados de la implementación de cada sistema biológico como de la red controlada.

Capítulo 1

Marco teórico

En el presente capítulo se abordan los conceptos de las herramientas que se ocuparon para llevar a cabo el trabajo de tesis, algunos temas son los sistemas con retardo, orden fraccionario, redes complejas, entre otros.

1.1. Sistemas dinámicos no lineales con retardo

En la naturaleza existen varios fenómenos biológicos que generan una gran variedad de señales, las cuales se pueden representar con funciones de una o más variables independientes que contienen información acerca de la naturaleza o comportamiento de estos fenómenos [6, 56].

A grandes rasgos, un *sistema* es una combinación de componentes que interactúan para alcanzar un objetivo en específico respondiendo a señales particulares y produciendo otras señales, es decir poseen elementos de entrada y salida [5].

Las señales describen fenómenos físicos y contienen la información del sistema y se representan matemáticamente como funciones de una o más variables independientes. Por su naturaleza las señales pueden variar de forma continua en el tiempo o evolucionar de forma discreta [57].

Dado un sistema de tiempo continuo, un *estado* se define como la cantidad mínima de información necesaria en un instante conociendo la entrada, y a partir de este se puede determinar cualquier variable del sistema en cualquier instante posterior. Esta cantidad mínima se representa por un conjunto de variables $x_i(t)$ cuyos valores dependen del estado t por lo que se denominan *variables de estado* del sistema. Este conjunto de variables $x(t)$ también recibe el nombre de *vector de estado* [58, 59].

Los sistemas dinámicos pueden ser descritos por ecuaciones diferenciales debido a que contienen variables de estado que siguen una serie de reglas temporales, es decir que los parámetros del sistema cambian con respecto a alguna variable, que por lo general es el tiempo.

Los sistemas dinámicos se clasifican en lineales y no lineales, los sistemas dinámicos lineales cumplen con el principio de superposición. Este principio establece que la

respuesta producida por la aplicación simultanea de dos funciones de excitación, es la suma de dos respuestas individuales, por lo que las complicadas soluciones de las ecuaciones diferenciales se pueden obtener de la suma de soluciones simples, mientras que los sistemas no lineales u oscilatorios en general no tienen soluciones analíticas y son aquellos donde la dependencia entre las variables del sistema es no lineal. Estos sistemas no lineales son de gran importancia debido a que la mayoría de los sistemas que describen fenómenos biológicos son no lineales [5].

Un sistema dinámico puede ser autónomo, es decir, no requerir una señal de excitación externa, donde las ecuaciones diferenciales del espacio de estado tienen la forma siguiente:

$$\dot{x} = f(x),$$

donde $x \in \mathbb{R}$.

En un sistema es de gran importancia la predicción de su comportamiento, esta predicción se basa en una descripción matemática de las características dinámicas del sistema, y se conoce como *modelo matemático* [5].

Para realizar el modelo matemático que describa un sistema en específico es importante conocer las condiciones iniciales en las que el sistema realiza su función correctamente, sin embargo, en sistemas reales no se cuenta con las condiciones iniciales exactas.

Dentro de los sistemas dinámicos no lineales se encuentran los sistemas con retardo, los cuales son de naturaleza abundante. Estos ocurren en una amplia variedad de sistemas físicos, químicos, de ingeniería, económicos, biológicos etc. Algunos ejemplos de estos sistemas son los espectadores sentados en un estadio de fútbol, que a pesar de que todos están aplaudiendo en sincronía, aquellos que están sentados en direcciones opuestas no escuchan los aplausos en sincronía con los suyos debido al retraso de propagación de un extremo al otro, también los ecos en un auditorio e incluso la actividad neuronal, donde la información no se recibe de forma instantánea puesto que tiene que ser procesada.

Los sistemas con retardo se representan mediante ecuaciones diferenciales con retardos o DDEs por sus siglas en inglés (*Delay differential equations*) y se representan de la siguiente forma,

$$\dot{x} = f(t, x(t), x(t - \tau)), \tag{1.1}$$

donde τ es el retardo, el cual puede ser constante, discreto (τ_i con $i= 1,2,3 \dots$), dependiente de un estado ($\tau(t, x(t))$) y dependiente del tiempo ($\tau(t)$).

La dinámica de un sistema con retardo se representa como en la Figura 1.1, donde se puede apreciar que el sistema inicia en $t = -\tau$ es decir la solución de la función $f_0(t)$ está definida en el intervalo $t \in (-\tau, 0)$ y Φ^τ es un operador de evolución cuya función es tomar una función definida durante un intervalo de tiempo de longitud τ y mapearla en otra función definida durante un intervalo de tiempo similar posterior. En algunos casos simples, uno puede resolver este mapeo analíticamente como puede ser el caso de una ecuación diferencial de retardo lineal (LDDE).

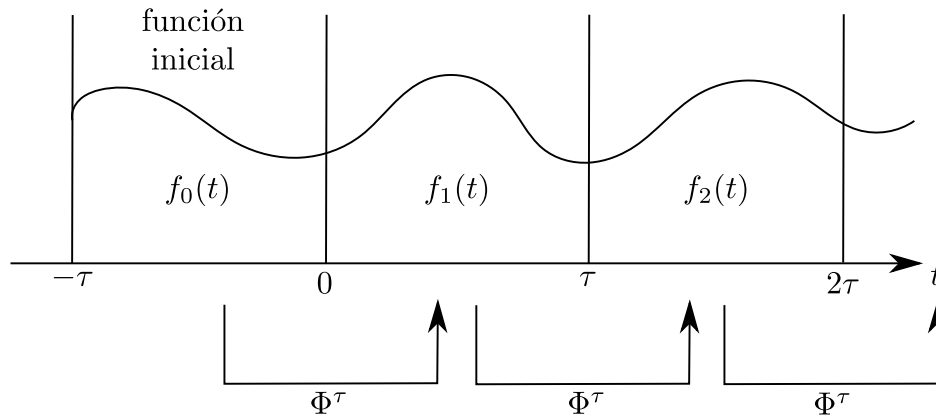


Figura 1.1: Descripción del comportamiento de un sistema con retardo τ [2].

1.1.1. Métodos de solución numérica para sistemas con retardo

Como se ha mencionado, muchos de los sistemas están representados por ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE), los cuales para observar su comportamiento requieren de métodos de integración numérica. Estos métodos son necesarios cuando se desea observar el comportamiento de las ecuaciones diferenciales dadas por un sistema y consisten básicamente en tomar pequeños intervalos de tiempo en los que se evalúan las funciones para formar una gráfica del sistema mediante aproximaciones sucesivas a la solución, empezando desde una estimación inicial [1].

Existen varios métodos de solución numérica para ODEs, los cuales se clasifican de acuerdo a la exactitud que ofrecen en:

- Sistemas de primer orden
- Sistemas segundo orden
- Sistemas de orden superior

Siendo los de primer orden los más básicos y los de orden superior los que ofrecen menos errores. Algunos de los métodos más conocidos son, los métodos de Runge-Kutta, Euler y método de Taylor [2].

En cuanto a los sistemas con retardo es posible implementar estos métodos de solución numérica realizando algunas modificaciones a los mismos. Dichas modificaciones de los métodos ya conocidos son lo que realizan algunos softwares diseñados especialmente para la solución de sistemas con retardo como son dde-biftool 1, ddesolver 2 e incluso Fortran o MATLAB.

En los sistemas con retardo, el retardo puede ser constante, dependiente del tiempo o de otra variable, en el presente documento sólo se abordará el estudio de los métodos de solución numérica con retardos cuando el retardo es una constante.

Método de Euler

Este método de primer orden consiste en tomar en cuenta la solución de la iteración anterior para calcular la solución presente [2].

Caso ordinario: Dado un sistema ordinario de la forma

$$\dot{x} = f(t, x(t)). \quad (1.2)$$

El método de Euler se usa de la siguiente manera.

$$\begin{aligned} x_{n+1} &= x_n + hf(t_n, x_n), \\ t_{n+1} &= t_n + h, \end{aligned} \quad (1.3)$$

donde t es el tiempo, h el paso de integración, x la variable de la función y n es el número de iteración.

Como se puede ver, en este caso los métodos de solución numérica aplicados a un sistema dependiente del tiempo modifican el sistema de tal forma que ahora, siguen dependiendo del tiempo, pero este a su vez está discretizado en pasos de tamaño h , donde cada paso es una iteración.

Caso retrasado: En cuanto a los sistemas con retardo, es decir aquellos representados de la siguiente forma:

$$\dot{x} = f(t, x(t), x(t - \tau)). \quad (1.4)$$

El paso de integración $h = \frac{\tau}{N}$, con N igual al número de iteraciones que corresponden a τ , puesto que se debe cumplir que el tiempo esté discretizado en algún múltiplo de τ para así poder regresar a un número de iteración que corresponda al valor de τ . Por lo que el método de Euler retrasado se representa de la siguiente manera [2]:

$$\begin{aligned} x_{n+1} &= x_n + h * f(t_n, x_n, x(t_n - \tau)), \\ t_{n+1} &= t_n + h. \end{aligned} \quad (1.5)$$

Método Runge-Kutta

El método Runge-Kutta surgió de la necesidad de mejorar el método de Euler calculando la siguiente iteración en dos etapas [2]. Para la primera iteración:

1. Calcula $f(t_0, x_0)$ de tal forma que $x_1 = x_0 + hf(t_0, x_0)$
2. Calcula $f(t_0, x_0, x_1)$
3. Calcula una mejor aproximación de x_1 por el promedio

$$x_1 = x_0 + h \frac{f(t_0, x_0) + f(t_0 + h, x_1)}{2}. \quad (1.6)$$

También se puede representar como

$$x_1 = x_0 + hb_{11}f(t_0, x_0) + b_{12}f(t_0 + h, x_1), \quad (1.7)$$

donde $f(t_0, x_0)$ es igual a $x_1 = x_0 + a_1 hf(t_0, x_0)$ y $a_1 = 1$ y $b_{11} = b_{12} = \frac{1}{2}$ que representan el promedio entre dos de la ecuación (1.6).

Caso ordinario: Dada la explicación anterior el método de Runge-kutta se describe de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} k_1 &= f(t_0 + a_1 * h, x_0 + h \sum_{j=1}^s b_{1j} * k_j), \dots \\ k_s &= f(t_0 + a_s * h, x_0 + h \sum_{j=1}^s b_{sj} * k_j), \\ x_1 &= x_0 + h \sum_{j=1}^s c_j * k_j, \\ t_1 &= t_0 + h. \end{aligned} \quad (1.8)$$

Caso con retardo temporal: El caso del método de Runge-kutta se representa en la ecuación, donde $h = \frac{\tau}{N}$.

$$\begin{aligned} k_1 &= f(t_0 + a_1 h, x_0 + h \sum_{j=1}^s b_{1j} k_j, \varphi(t_0 + a_1 h)), \dots \\ k_s &= f(t_0 + a_s h, x_0 + h \sum_{j=1}^s b_{sj} k_j, \varphi(t_0 + a_s h)), \\ x_1 &= x_0 + h \sum_{j=1}^s c_j * k_j, \\ t_1 &= t_0 + h. \end{aligned} \quad (1.9)$$

1.2. Sistemas de orden fraccionario

El cálculo fraccionario es una generalización de la diferenciación e integración de funciones a un orden no entero, dado por el operador integro-diferencial continuo ${}_a D_t^q$, donde a y t son los límites de la operación y $q \in \mathbb{R}$. El operador se define como:

$${}_a D_t^q = \begin{cases} \frac{d^q}{dt^q}, & q > 0, \\ 1, & q = 0, \\ \int_a^t (d\tau)^q, & q < 0. \end{cases} \quad (1.10)$$

Las tres definiciones más frecuentemente utilizadas para generar funciones de orden fraccionario se muestran a continuación [3]:

- **Grünwald-Letnikov:** La diferenciación e integración de orden fraccionario se puede definir de forma unificada como

$${}_a D_t^q f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^q} \sum_{j=0}^{\frac{t-a}{h}} (-1)^j \binom{q}{j} f(t - jh), \quad (1.11)$$

donde $\binom{q}{j}$ son los coeficientes binomiales, los subíndices a la izquierda y derecha de D son los límites inferior y superior de la integral, donde el valor de q puede ser positivo o negativo, correspondiente a la diferenciación e integración respectivamente y es no entero.

Para el cálculo de los coeficientes binomiales se usa una relación entre la función Gamma de Euler y el factorial, definida como

$$\binom{q}{j} = \frac{q!}{j!(q-j)!} = \frac{\Gamma(q+1)}{\Gamma(j+1)\Gamma(q-j+1)}. \quad (1.12)$$

- **Riemann-Liouville:** La integral de orden fraccionario está dada por

$${}_a D_t^{-q} f(t) = \frac{1}{\Gamma(q)} \int_a^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^{1-q}} d\tau, \quad (1.13)$$

donde $0 < q < 1$, y a es el valor inicial. La definición de Riemann-Liouville es ampliamente utilizada para la diferenciación e integración de orden fraccionario. De manera similar, la derivada de orden fraccionario se define como

$${}_a D_t^q f(t) = \frac{d^n}{dt^n} ({}_a D_t^{-n-q}) \frac{1}{\tau(n-q)} \frac{d^n}{dt^n} \int_a^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^{q-n+1}} d\tau, \quad (1.14)$$

donde $n = [q]$.

- **Caputo:** La derivada de orden fraccionario de Caputo se puede escribir como

$${}_0 D_t^q f(t) = \frac{1}{\tau(n-q)} \int_0^t \frac{f^n(\tau)}{(t-\tau)^{q-n+1}} d\tau, \quad (1.15)$$

donde $n = [q]$. De forma similar la integración esta descrita por

$${}_0 D_t^{-q} f(t) = \frac{1}{\tau(q)} \int_0^t \frac{f(\tau)}{(t-q)^{1-q}} d\tau, \quad q > 0. \quad (1.16)$$

Para las definiciones anteriores, Γ se define como

$$\Gamma(z) = \int_0^\infty t^{z-1} e^{-t} dt. \quad (1.17)$$

1.2.1. Método de solución numérica de Grünwald-Letnikov para orden fraccionario con retardo

Para el cálculo de derivadas de orden fraccionario se puede usar la definición de derivada fraccionaria de Grünwald-Letnikov. La relación con la aproximación numérica de la derivada q th en los puntos kh , ($k = 1, 2, \dots$) es la siguiente:

$${}_{(k-lm/h)}D_{t_k}^q f(t) \approx h^{-q} \sum_j^k (-1)^j \binom{q}{j} f(t_{k-j}), \quad (1.18)$$

donde Lm es el tamaño de memoria, $t_k = kh$, h es el paso de cálculo y $(-1)^j \binom{q}{j}$ son los coeficientes binomiales $c_j^{(q)}$ ($j = 0, 1, \dots$). Los cuales se calculan con la siguiente expresión [3]:

$$c_0^{(q)} = 1, c_j^{(q)} = \left(1 - \frac{1+q}{j}\right) c_{j-1}^{(q)}. \quad (1.19)$$

Entonces la solución numérica general de la ecuación diferencial ${}_a D_t^q x(t) = f(x(t, t-\tau))$, puede ser expresada como

$$x(t_{k+1}) = f(x(t_k, t_k - \tau)) h^q - \sum_{j=v}^k c_j^{(q)} x(t_{k-j}). \quad (1.20)$$

Para el termino de memoria expresado por la suma, es usado un principio de memoria corta que dice que $v = 1$ para $k < (Lm/h)$ y $v = k - (Lm/h)$ para $k > (Lm/h)$, en caso de requerir memoria completa $v = 1$. La memoria corta es usada puesto que hay valores en la suma que ya son casi cero y no alteran el comportamiento del sistema, además de reducir el tiempo de cómputo.

En el caso de un sistema de orden fraccionario con retardo solo es necesario realizar pequeñas modificaciones al modelo anterior, una es que el Lm deben ser múltiplo del retardo τ y al igual que en el método de Euler el valor del retardo $\tau = ht_\tau$, donde el tamaño de τ (t_τ) es el número de pasos hacia atrás en la memoria [2, 3].

1.2.2. Sistemas caóticos

El caos es un comportamiento que se presenta en sistemas dinámicos no lineales y es determinista a pesar de su condición caótica, por lo tanto, las trayectorias no tienden a un punto fijo a lo largo del tiempo, pero tienden a un atractor extraño. Otra característica de los sistemas caóticos es que son altamente sensibles a las condiciones iniciales lo que quiere decir que al mínimo cambio de las condiciones iniciales dadas, el sistema puede presentar un comportamiento totalmente diferente [60–62].

Por lo tanto, el caos se define como un comportamiento aperiódico de un sistema determinista a largo término. Este fenómeno se presenta en sistemas o procesos dinámicos importantes tales como la turbulencia en fluidos, dispositivos láser retro alimentados, vibraciones mecánicas debidas a fricción, procesos biológicos, etc [8, 9, 11, 48].

El caos no ocurre en sistemas lineales y es condición necesaria pero no suficiente la no linealidad. La aperiodicidad es otro factor importante, las órbitas caóticas son aperiódicas pero la aperiodicidad no implica la presencia de caos [10, 63, 64]. Por lo tanto, es necesario realizar una serie de análisis para verificar la presencia de caos en un sistema como son los mapas de Poincaré, diagramas de bifurcación y exponentes de Lyapunov.

1.2.3. Análisis de la dinámica no lineal de sistemas de orden fraccionario

Para un sistema de ecuaciones diferenciales se sabe que es estable si las raíces de su correspondiente polinomio característico son negativas o si son complejos conjugados con la parte real negativa. Es decir que las raíces se encuentran dentro del lado izquierdo del plano complejo.

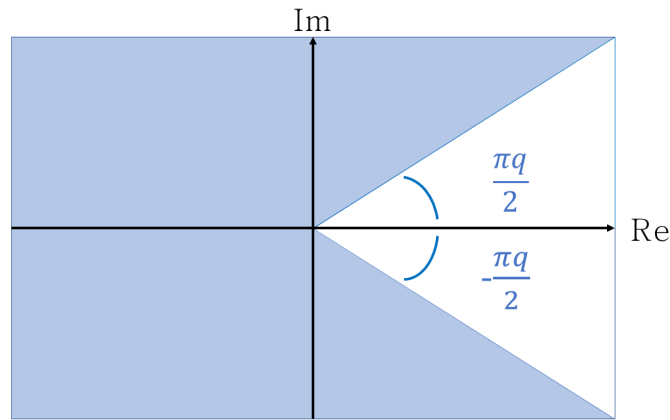


Figura 1.2: Estabilidad de los sistemas de orden fraccionario en el plano complejo [3].

En el caso de un sistema de orden fraccionario, no es posible determinar la estabilidad solo con el signo de la parte real de sus raíces, puesto que el sistema también puede ser estable teniendo raíces en la parte derecha del lado complejo como se muestra en la Figura 1.2.

Teorema 1: Para un sistema descrito de la forma

$$D^q x(t) = f(x(t), t). \quad (1.21)$$

Los puntos de equilibrio son asintóticamente estables si los valores propios $\lambda_i (i = 1, 2, \dots, n)$ satisfacen la siguiente condición [3]:

$$|\arg(\lambda_i)| > \frac{q\pi}{2}, \quad (1.22)$$

Se define como el punto de equilibrio como el valor de la función $f(x)$ donde su derivada es cero, $f'(x) = 0$.

El análisis de sistema dinámico es necesario para determinar la presencia de caos. La estabilidad local se obtiene a partir de los eigenvalores, los cuales se calculan a partir de la siguiente ecuación:

$$\det |J(x^*) - \lambda I| = 0, \quad (1.23)$$

donde x^* representa cada uno de los puntos de equilibrio del sistema y J representa el Jacobiano del mismo, definido como:

$$J(x) = \Delta f(x) = \begin{bmatrix} \frac{\delta f_1}{\delta x_1} & \frac{\delta f_1}{\delta x_2} & \dots & \frac{\delta f_1}{\delta x_n} \\ \frac{\delta f_2}{\delta x_1} & \frac{\delta f_2}{\delta x_2} & \dots & \frac{\delta f_2}{\delta x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\delta f_n}{\delta x_1} & \frac{\delta f_n}{\delta x_2} & \dots & \frac{\delta f_n}{\delta x_n} \end{bmatrix}, \quad (1.24)$$

los puntos de equilibrio son asintóticamente estables si todos los eigenvalores λ_i ($i = 1, 2, \dots, n$) de la matriz jacobiana $J = \delta f / \delta x$, satisface la siguiente condición,

$$|\arg(\text{eig}(J))| = |\arg(\lambda_i)| > \frac{\alpha\pi}{2}, i = 1, 2, \dots, n. \quad (1.25)$$

Mapas de Poincaré

Es una técnica para analizar sistemas dinámicos que consiste en colocar un plano llamado sección de Poincaré que atraviese al sistema dinámico, de tal forma que se obtengan solo los puntos del sistema que toquen el plano desde una misma dirección, como se muestra en la Figura 1.3.

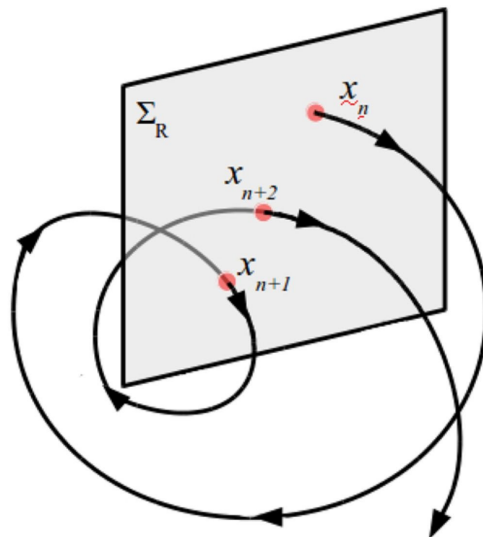


Figura 1.3: Representación de una sección de Poincaré [65].

El mapa de Poincaré muestra los puntos de la sección de Poincaré y en él se puede observar que tan periódico es el sistema puesto que, si la distancia entre los puntos es la misma, el sistema es periódico [65, 66].

La ubicación de la sección de Poincaré depende del comportamiento del sistema, se puede seleccionar un punto de alguna de las variables del modelo matemático por el cual cruce varias veces el modelo. Por ejemplo, dado el modelo matemático (1.26) del artículo *Infinitely many hidden attractors in a new fractional-order chaotic system based on a fracmemristor* [67], se seleccionó un valor que cruce a la variable x de tal forma que se seleccionen los puntos de las variables restantes que comparten los instantes de tiempo donde la señal x cruza por el valor seleccionado, este valor es el mapa de Poincaré y se selecciona con $x - a = 0$ donde x es la variable y a es el punto donde se colocara el mapa de Poincaré, esto se puede apreciar mejor en la Figura 1.4(a). Por último el mapa de Poincaré se obtiene de graficar los puntos obtenidos del paso anterior como se muestra en la figura 1.4(b).

$$\begin{aligned}
 D^{0.95}x &= zx + y, \\
 D^{0.95}y &= 1 - |x|, \\
 D^{0.95}z &= -x - 0.1zW(w), \\
 D^{0.95}w &= 10z, \\
 W(w) &= -0.2 + 0.01w^2
 \end{aligned}
 \tag{1.26}$$

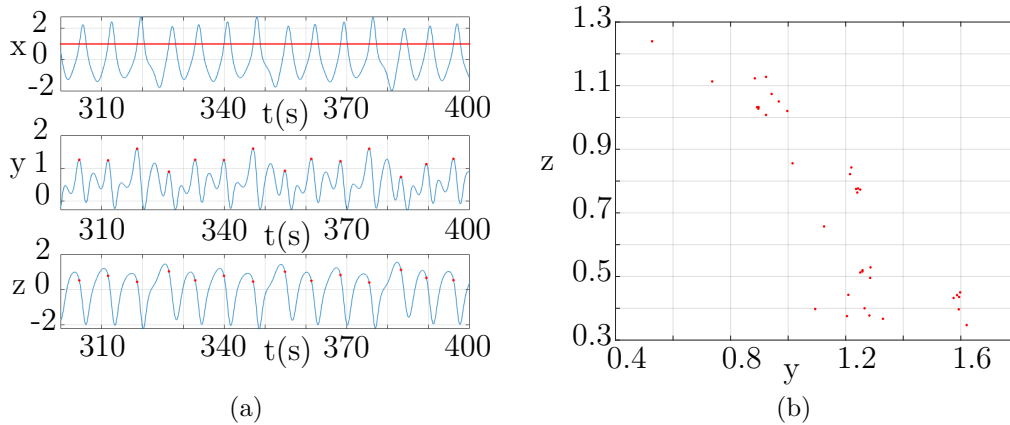


Figura 1.4: Obtención del mapa de Poincaré del modelo (1.26) mediante $x - a = 0$ donde $a = 1$, en (a) se muestra la evolución en el tiempo de las variables de estado x, y, z y en (b) el mapa de Poincaré obtenido.

Diagramas de bifurcación

“Un cambio cualitativo puede ocurrir solo cuando el sistema es estructuralmente inestable. Así, el conjunto de valores de bifurcación es el conjunto de valores de

parámetros en los cuales el sistema es estructuralmente inestable [66]”. Es decir, que los diagramas de bifurcación nos muestran los valores para los cuales un parámetro muestra inestabilidad.

El diagrama de bifurcación está compuesto de una gran cantidad de mapas de Poincaré. Para obtener cada sección o mapa es necesario calcular la distancia r que hay entre cada punto del mapa de Poincaré, mediante $r = \sqrt{xp^2 + yp^2 + \dots}$, donde xp y yp son los valores de las variables x y y que cruzaron la sección de Poincaré una vez obtenido r se vuelve a calcular el mapa de Poincaré pero variando el valor de un parámetro seleccionado, esto se repite una gran cantidad de veces para formar el diagrama de bifurcación final.

Debido a que el diagrama de bifurcación permite detectar valores para los cuales el sistema es “inestable” [66], es de gran importancia para estimar posibles regiones de caos puesto que se obtiene una gran cantidad de puntos dispersos con los sistemas caóticos por su condición determinista aparentemente inestable puesto que converge a un atractor.

Para detectar caos en los diagramas de bifurcación es necesario someter el sistema a diferentes condiciones iniciales por cada mapa de Poincaré, puesto que una de las características principales de los sistemas caóticos es su sensibilidad a las condiciones iniciales, esto se logra tomando condiciones iniciales aleatorias pero acotadas de tal manera que la diferencia entre ellas sea mínima. otra condición importante es eliminar el transitorio, esto debido a la sensibilidad a las condiciones iniciales y a la propiedad determinista de los sistemas caóticos. Para reflejar mejor como se compone un diagrama de bifurcación se retoma el ejemplo de las ecuaciones (1.26), en la Figura 1.5 (a) se muestra un mapa de Poincaré que conforma al diagrama de bifurcación de la Figura 1.5 (b).

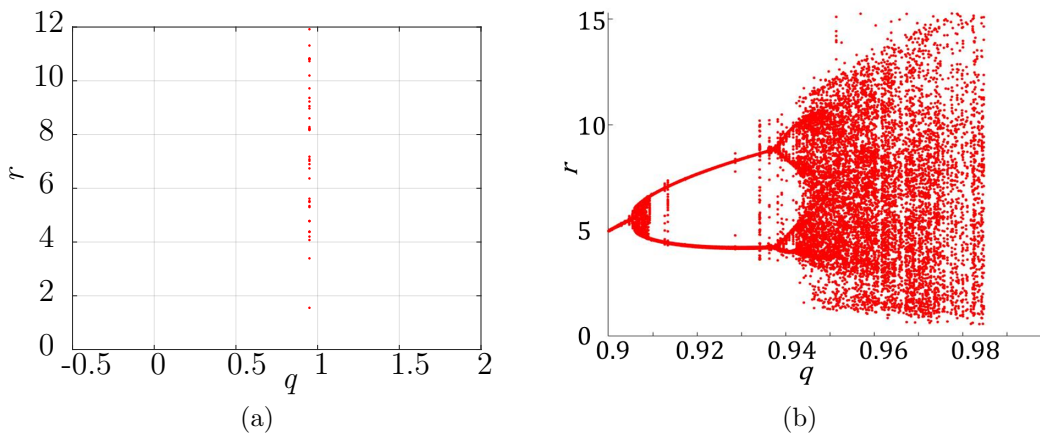


Figura 1.5: Mapa de Poincaré (a) y diagrama de bifurcación (b) del sistema de ecuaciones diferenciales (1.26) variando el orden fraccionario q [67].

1.3. Redes complejas

Los sistemas complejos poseen diferentes características, entre las más importantes se encuentran las siguientes [4]:

- Están compuestos de varios elementos que interactúan entre sí.
- Cada elemento tiene su propia estructura interna y está encargada de llevar a cabo una función específica.
- Lo que ocurra a cada elemento del sistema afecta de manera altamente no lineal a todo el sistema.
- Presentan comportamientos emergentes, de tal manera que el todo no es la simple suma de sus partes.

Una red compleja es la representación de un sistema complejo y está compuesta por varios nodos los cuales representan los sistemas que conforman la red, estos se comunican entre sí mediante enlaces para llevar a cabo alguna acción, estos enlaces representan las interacciones entre los sistemas. En el mundo real estas conexiones son complejas, es decir, cuentan con una gran cantidad de nodos y conexiones diferentes entre ellos como se puede ver en la Figura 1.6.



Figura 1.6: (a) Sistema de conexiones de algunas direcciones IP en internet y (b) Sistema de conexiones entre proteínas [4].

1.3.1. Grafos

Una de las mejores formas de representar redes complejas es mediante grafos. Un grafo es la representación gráfica de una red y está integrado por nodos y las interacciones que existen entre ellos, mismas que representan, los sistemas y enlaces

que componen la red. Los grafos surgieron en 1736 y constituyen la base del estudio de las redes complejas, Leonhard Eüler quien es conocido como el padre de la teoría de grafos lo implemento por primera vez para resolver el conocido problema de los siete puentes de Königsberg, el cual consiste en recorrer mediante los 7 puentes toda la ciudad sin pasar por el mismo puente otra vez [48], para su solución Eüler diseño un grafo donde los sitios de la ciudad se representaron como nodos y los puentes como los enlaces entre los sitios como muestra la Figura 1.7, una vez teniendo la representación gráfica del problema (grafo) lo resolvió mediante herramientas matemáticas dando como resultado que no se podía recorrer la ciudad sin repetir al menos un puente en el trayecto.

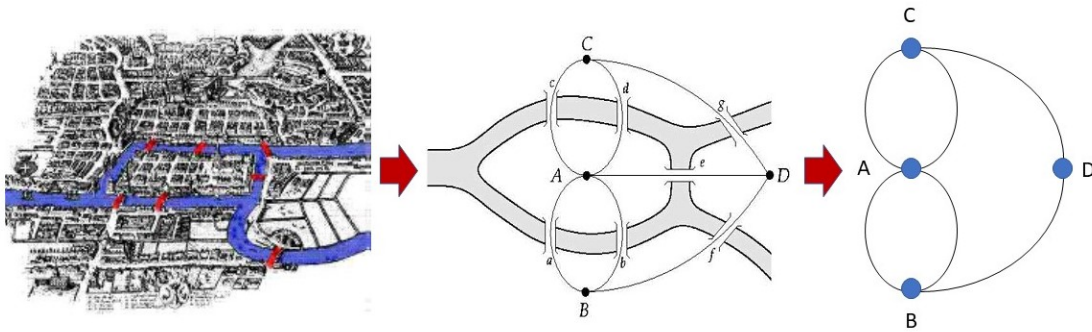


Figura 1.7: Diseño del grafo del problema de los 7 puentes de Königsberg [4].

1.3.2. Parámetros de una red

Para modelar la red compleja existen tres importantes parámetros a tomar en cuenta, los cuales son [4, 48]:

- Longitud de camino promedio (L): Se define como el valor promedio de todas las distancias de la siguiente forma.

$$L = \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i < j} d_{ij}. \quad (1.27)$$

Donde N es el número de nodos en la red y d_{ij} la distancia mínima de enlaces recorridos del nodo i al j , como se ve en la Figura 1.8. Otro parámetro importante es el diámetro D que es la distancia más larga que existe entre todos los nodos, es decir el valor de d_{ij} más grande.

- Coeficiente de agrupamiento o *clustering* (C): Es la probabilidad de que dos nodos conectados directamente a un tercero sean vecinos entre ellos [68], en la Figura 1.9 se representa el coeficiente de agrupamiento el cual se define a continuación.

$$C_i = \frac{2E_i}{K_i(K_i - 1)}. \quad (1.28)$$

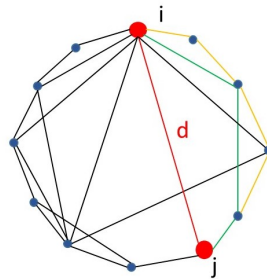


Figura 1.8: Ubicación del enlace d en la red, donde en rojo, verde y amarillo se muestran los diferentes caminos que enlazan al nodo i con el j , siendo el enlace d el recorrido más corto [4].

Donde K_i es el número de nodos vecinos de i y E_i es el número de enlaces reales existentes entre estos nodos.

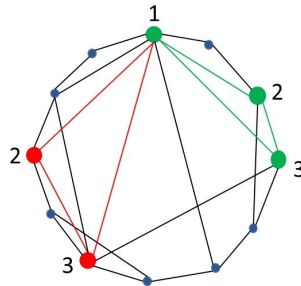


Figura 1.9: Muestras de *clustering* en la red, donde en rojo se presentan 3 nodos interconectados, pero no vecinos y en verde 3 nodos interconectados donde 2 son vecinos [4].

- Distribución de grado de nodo: El grado K_i se define como el número total de conexiones del nodo i . En la Figura 1.10 se muestra cómo se define cada grado en una red compleja. La distribución de grado de los nodos en una red viene dada por la función de distribución $P(k)$, que es la probabilidad de que un nodo seleccionado de forma aleatoria tenga exactamente k enlaces.

1.3.3. Tipos de redes complejas

Después de que Eüler desarrollará la teoría de grafos para el problema de los siete puentes, el avance de los estudios en este ramo se detuvo hasta 1950, pero a partir de ese momento comenzó su evolución gracias también al avance de la tecnología.

Existen varios tipos de redes complejas, algunas son: mundo pequeño, escala libre y aleatoria. Donde la principal diferencia radica en la conexión entre nodos como se puede apreciar en la Figura 1.11. En la red de mundo pequeño, dos nodos de la red se

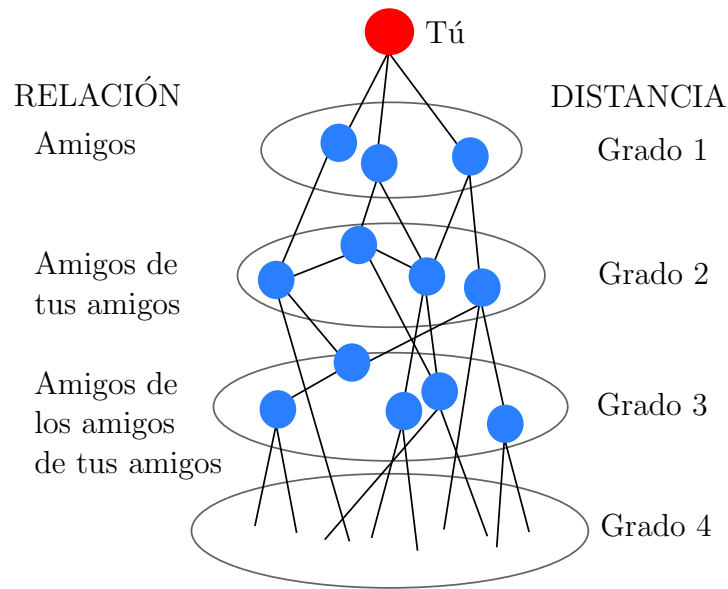


Figura 1.10: Grafo de relaciones de amistad de una red social que muestra la relación entre enlaces y grados [4].

comunican por un camino de nodos intermedios relativamente pequeño. Para la red de escala libre existen nodos con muchas conexiones y otros con muy pocas. Por último las redes aleatorias, no solo tienen conexiones de diferentes tamaños, sino que estas conexiones varían con el tiempo agregándose nuevos nodos a la red [48].

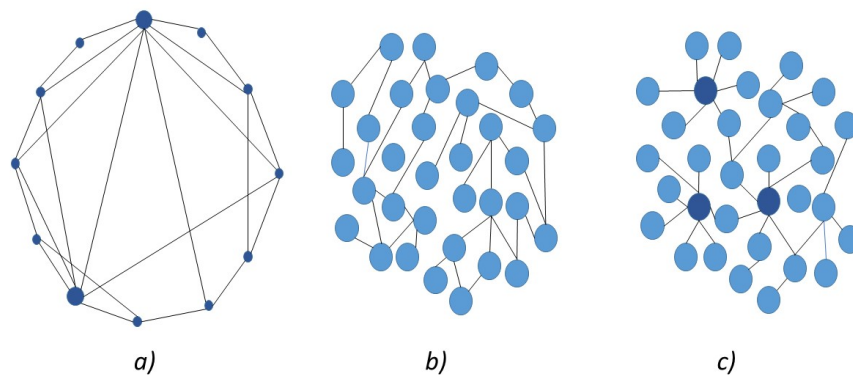


Figura 1.11: Tipos de redes complejas: (a) mundo pequeño, (b) aleatoria y (c) escala libre [4].

Red aleatoria

También conocida como red de Erdős-Rényi fue desarrollada por dos matemáticos húngaros, Paul Erdős (1913-1996) y Alfréd Rényi (1921-1970), a finales de la década de 1950, y se considera la primera teoría de grafos, rigurosa y completa sobre redes [4, 48]. Esta teoría menciona que cada enlace está presente o ausente con la misma probabilidad, como se observa en la Figura 1.11 (b), por lo tanto, la distribución de grados corresponde a una topología de Poisson como se muestra en la ecuación (1.29). Las redes del mundo real son en su mayoría muy diferentes al grafo aleatorio en sus distribuciones de grados. La distribución de grados de Erdős-Rényi viene dada por la siguiente ecuación

$$P(K) = e^{-z} \frac{z^k}{k!}. \quad (1.29)$$

Un inconveniente importante de los grafos aleatorios de Erdős-Rényi es la muy baja probabilidad de presentar características como triángulos y otras estructuras cíclicas para un gran número de nodos, lo que da como resultado un valor de coeficiente de agrupamiento muy bajo. Esto es muy diferente a la mayoría de las redes complejas del mundo real estudiadas empíricamente [43].

Red de mundo pequeño

Watts y Strogatz en 1998 propusieron un modelo simple que integra la característica de una pequeña longitud de camino promedio de los grafos aleatorios con el gran coeficiente de agrupamiento presentado por los grafos regulares, los cuales constituyen la forma más simple de grafos donde todos los nodos tienen el mismo número de nodos vecinos [43].

Se puede generar una red de mundo pequeño Watts-Strogatz mediante el siguiente algoritmo [48]:

1. Inicia con una red en forma de anillo con N nodos, en el que cada nodo está conectado a $2 * K$ vecinos, donde $K > 0$ es un número entero (generalmente pequeño).
2. Para cada par de nodos conectados en la red en forma de anillo, se vuelve a conectar un enlace de tal manera que se mantenga un extremo, pero el otro extremo se desconecte con probabilidad p y se conecte a un nodo elegido aleatoriamente desde la red (siempre evitando los auto bucles y múltiples enlaces). Esta operación de cableado se realiza enlace por enlace en la red en forma de anillo en sentido horario (o antihorario) [4, 48].

Claramente, el Paso 2 anterior introducirá algunas conexiones de largo alcance. Donde en el caso de que $p = 0$ se tiene una red regular (la red en forma de anillo original), mientras que el caso de $p = 1$ corresponde a una clase de redes de grafos

aleatorios de Erdős-Rényi. Por lo tanto, al ajustar el valor de p , se puede obtener una transición de una red completamente regular a una red de tipo aleatorio, como se ilustra en la Figura 1.12.

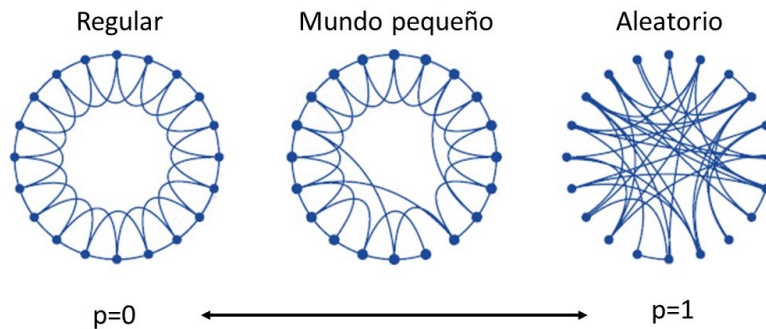


Figura 1.12: Modificación de una red tipo mundo pequeño variando la distribución de grado [47].

Red de escala libre

Una característica común de las redes de grafos aleatorios y de las redes de mundo pequeño es que sus distribuciones de grado de nodo están descritas por la distribución de Poisson. En particular, los nodos con grados muy altos no existen. Por esta razón, este tipo de redes se llama redes homogéneas o exponenciales. Sin embargo, se ha encontrado que muchas redes del mundo real, incluidas las típicas como Internet, redes metabólicas, etc., no son redes homogéneas; En cambio, su conectividad es heterogénea. Más importante aún, sus distribuciones de grado de nodo tienen una forma de ley de potencia como se ve en la ecuación (1.30) y son independientes de la escala de conectividad, por lo que se las denomina redes de escala libre [43, 48]. Este modelo de red fue implementado por Barabási y Albert y es el modelo que mejor representa los sistemas en evolución.

$$P(K) = Ck^{-\gamma}. \quad (1.30)$$

1.4. Modelo matemático de una red compleja

Como se vio anteriormente el grafo es la representación gráfica de una red compleja, pero esta representación solo ayuda a tener una perspectiva más clara del sistema que se desea conocer. Al momento de modelar la red lo que se busca es tener una representación matemática. Las matrices son la forma más fácil de representar una red, puesto que pueden contener una gran información de forma clara y compacta. Por ejemplo, una red de 3 nodos como la mostrada en la Figura 1.13, se puede representar como la matriz A (1.31) donde a_{ij} es el número de enlaces entre el nodo i y j , y se

conoce como matriz Laplaciana que tiene solo valores de 0 o 1 dependiendo de si hay (1) o no (0) conexión entre los nodos.

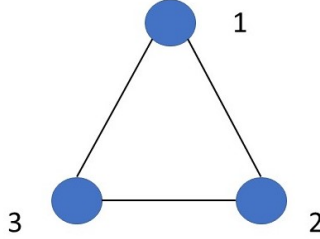


Figura 1.13: Ejemplo de red de 3 nodos, para la representación en matriz de una red.

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \Rightarrow \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 \end{pmatrix}. \quad (1.31)$$

Así como los sistemas dinámicos tienen su representación matemática, una red compleja también. Este modelo está dado por los parámetros de red, los cuales se vieron a fondo en la sección (1.8.2) y se representa con la ecuación (3.6).

$$\dot{x}_i = f(x_i) + c \sum_{j=1, j \neq i}^N a_{ij} \Gamma L, \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad (1.32)$$

donde N es el número de nodos, $f(x_i)$ es la función del sistema, Γ es la matriz de acoplamiento interno con valores de 1 o 0 que indica si hay o no acoplamiento, a_{ij} representa las conexiones entre nodos i y j , c es la fuerza de acoplamiento y L es la matriz Laplaciana que representa la diferencia entre el nodo vecino y el nodo actual ($x_j - x_i$).

Capítulo 2

Análisis de los sistemas biológicos

Un modelo es una representación simplificada de un sistema. Puede ser conceptual, verbal, gráfico, físico o formal (matemático). Para el estudio de los sistemas y su implementación en una red compleja se necesita la representación del sistema en un modelo matemático [69]. Existen una gran cantidad de sistemas los cuales representan comportamientos sociales, químicos, físicos, biológicos, eléctricos entre otros, incluso existen modelos matemáticos que no representan sistemas reales pero que son útiles para realizar estudios [12, 14, 39, 40, 46, 56]. Los sistemas en la naturaleza son muy complejos y difíciles de modelar, por lo que requieren un gran estudio que se basa en la observación y experimentación para ser avalados, puesto que deben representar el comportamiento de un sistema real lo más fiel posible, aun así es difícil igualar al sistema real por lo que se busca el sistema cuyos errores sean mínimos [44, 56, 69] por lo tanto estos sistemas tienen un comportamiento no lineal y variante en el tiempo que se representa mediante ecuaciones diferenciales.

2.1. Modelo de evolución de células tumorales de orden fraccionario con retardos temporales

2.1.1. Antecedentes y descripción del modelo biológico

El cáncer representa un conjunto de enfermedades relacionadas. En donde algunas de las células del cuerpo empiezan a dividirse sin detenerse y se extienden a los tejidos cercanos [15, 16].

El cáncer puede surgir prácticamente en cualquier lugar del cuerpo humano. Normalmente, las células crecen y se dividen para formar nuevas células y cuando envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las remplazan. Sin embargo, en el cáncer este proceso se descontrola de tal forma que las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción llegando a formar masas llamadas tumores [15, 16].

El cáncer es un mal que en los últimos años se ve con mayor regularidad, tan solo en México de 2011 a 2016, dos de cada 100 000 habitantes de 0 a 17 años fallecen anualmente por un tumor en órganos hematopoyéticos (conformado entre otros, por la leucemia). Entre los jóvenes de 18 a 29 años, mueren tres de cada 100 000 hombres contra dos de cada 100 000 mujeres. Tres de cada 10 muertes por cáncer en la población de 30 a 59 años, son consecuencia del cáncer en órganos digestivos. Para la población de 60 años y más, cuatro de cada 10 defunciones por cáncer en mujeres se deben a tumor en órganos digestivos, contra tres de cada 10 en varones. Respecto al cáncer de mama, en 2016 se observaron 16 defunciones por cada 100 000 mujeres de 20 años y más [28]. El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial, en 2015 provocó aproximadamente 8.8 millones de defunciones.

Por lo anterior, en el presente trabajo se analiza el modelo matemático propuesto por *Subhas Khajanchi et al* [49] que describe la evolución de las células tumorales para posteriormente proponer un orden fraccional tomando en cuenta el análisis de estabilidad y diagramas de bifurcación. Esto debido a que el cálculo fraccional ha demostrado resultados más cercanos a la realidad al igual que la consideración de retardos temporales puesto que ambos integran un efecto de memoria [23, 36, 37, 41].

2.1.2. Descripción del modelo matemático

Se propone un modelo de población de células tumorales e inmunes descrito por *Subhas Khajanchi et al* que describe fenómenos clínicos observados, como el deslizamiento, las oscilaciones en el tamaño del tumor, la remisión y recurrencia tumoral. El modelo incluye células inmunes cuyo crecimiento puede ser estimulado por la presencia del tumor y que puede destruir las células tumorales a través del sistema inmune, pero, aunque la presencia de un tumor sea detectada no implica necesariamente que el tumor ha escapado por completo de la supervisión del sistema inmune. Es completamente posible que la respuesta del sistema inmune no sea suficiente para combatir por completo el rápido crecimiento de la población de células tumorales y el eventual desarrollo en un tumor [19, 49].

A continuación, se presenta el modelo matemático propuesto por *Subhas Khajanchi et al* [49] que describe cómo las células tumorales (T) evolucionan y sobreviven al breve encuentro con el sistema inmune, mediado por las células efectoras (E) y las células huésped (H). Las células inmunes efectoras son elementos importantes en el sistema inmune puesto que destruyen las células tumorales a través de un proceso cinético por el cual las células tumorales entran en contacto con las células efectoras y las hacen funcionalmente inactivas. Además, las células tumorales secretan citocinas inmunosupresoras ($TGF-\beta$), prostaglandina (E_2), IL-10, etc., que pueden estimular la proliferación de células tumorales. Por lo tanto, instantáneamente, las células efectoras no pueden destruir las células tumorales, por lo que hay un intervalo de tiempo entre la desactivación de las células tumorales por las células efectoras inmunes dado [49]. Para comprender lo anterior, esta interacción entre células se representa en la Figura 2.1.

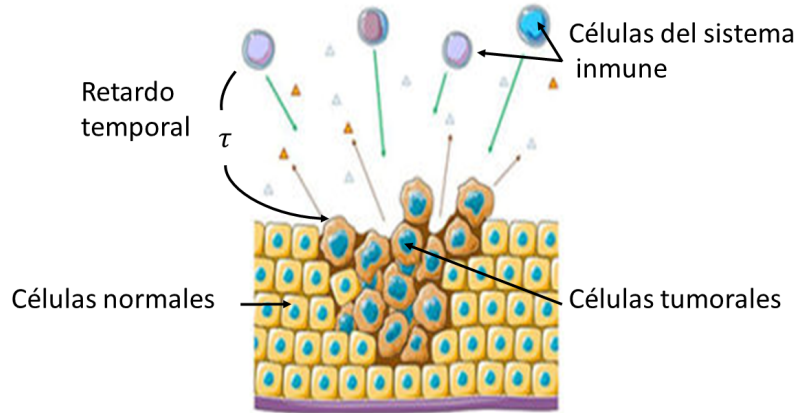


Figura 2.1: Imagen que muestra la interacción de las células tumorales y el retardo temporal τ que presentan las células inmunes ante la presencia de células tumorales.

El intervalo de tiempo de respuesta puede considerarse como un retraso de interacción, por lo que se genera el modelo matemático de la ecuación (2.1) que integra en retardo temporal con la finalidad de representar mejor al sistema real.

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= \frac{\rho x z}{g + z} - \beta_1 x(t - \tau) - \delta x, \\
 \frac{dy}{dt} &= \alpha y(1 - y) - \gamma_1 y z, \\
 \frac{dz}{dt} &= z(1 - z) - \beta_2 x(t - \tau) z(t - \tau) - \gamma_2 y z.
 \end{aligned}
 \tag{2.1}$$

Los parámetros del modelo se muestran en la Tabla 2.1, donde además x representa las células inmunes efectoras E , y representa la población de células huésped o normales H y z la población de células tumorales T y se asumen las condiciones iniciales $[x(0), y(0), z(0)] = [0.1, 0.55, 0.12]$ que representan una etapa en la que hay una poca cantidad de células tumorales [19, 49].

Teniendo el modelo matemático se hizo uso de la herramienta de MATLAB para obtener los diagramas de series de tiempo y fase mediante el método de solución numérica de Euler con retardo, obtenidos los resultados de la Figura 2.2, los cuales pueden ser validados en el documento “*The influence of time delay in a chaotic cancer model*” [49].

Tabla 2.1: Parámetros del modelo matemático de evolución de células tumorales.

Parámetros	Definición	Valores
τ	Tiempo entre la desactivación de las células tumorales por las células efectoras	0.12
ρ	Máximo reclutamiento de células efectoras	4.5
g	Coefficiente de precipitación de las células inmunes	1.0
β_1	Fracciones de células inmunes destruidas por células tumorales	0.2
δ	Tasa de descomposición de las células efectoras inmunes	0.5
α	Tasa de proliferación de las células huésped	0.5
γ_1	Muerte fraccionada de células huésped por células tumorales	1.5
β_2	Tasa de inactivación de células tumorales	2.5
γ_2	Tasa de desactivación de las células tumorales	1.0

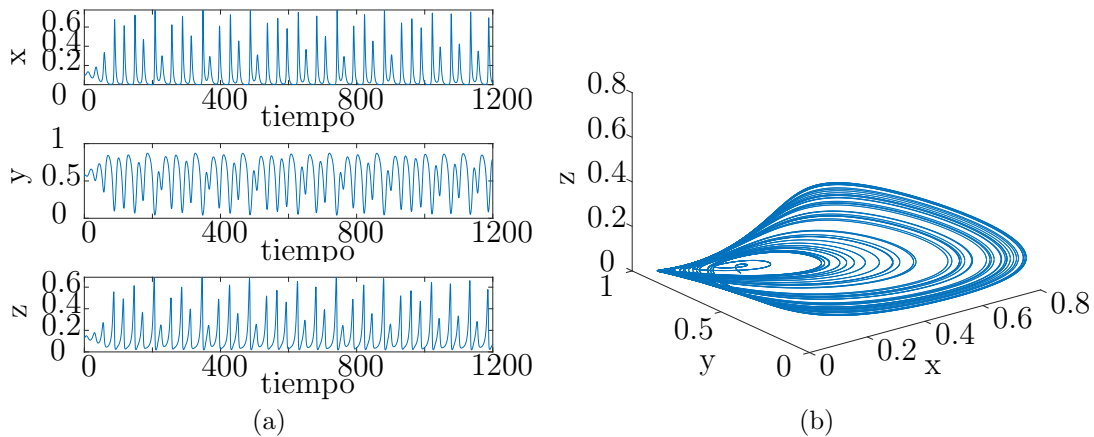


Figura 2.2: Evolución en el tiempo de las células huésped y , tumorales z y efectoras x con $\tau = 0.12$ (a) y atractor del modelo que describe la evolución de las células tumorales en orden entero (b).

Este modelo exhibe oscilaciones aperiódicas, así como un comportamiento caótico como se muestra en la Figura 2.2, para este sistema dicho comportamiento es indicador de una evolución tumoral a largo plazo [19, 49].

2.1.3. Modelo de orden fraccionario propuesto

Existen varias definiciones para generar funciones de orden fraccionario entre las que destacan la de Grünwald-Letnikov, Riemann-Lioville y Caputo, para el presente documento se consideró el método de solución numérica derivado de la definición de Grünwald-Letnikov (2.2), debido a que ocupa un efecto de memoria [3, 70].

$${}_{(k-Lm/h)}D_{t_k}^q f(t) \approx h^{-q} \sum_{j=0}^k (-1)^j \binom{q}{j} f(t_{k-j}). \quad (2.2)$$

Donde q es el orden fraccionario, Lm es el tamaño de memoria, $t_k = kh$, h es el paso de integración y $(-1)^j \binom{q}{j}$ son los coeficientes binomiales $c_j^{(q)}$ ($j = 0, 1, \dots$). Los cuales se calculan con la siguiente expresión [3, 70]:

$$c_0^{(q)} = 1, \quad c_j^{(q)} = \left(1 - \frac{1+q}{j}\right) c_{j-1}^{(q)}. \quad (2.3)$$

Entonces la solución numérica general de una ecuación diferencial con retardos de la forma ${}_a D_t^q x(t) = f(x(t, t - \tau))$, puede ser expresada como

$$x(t_{k+1}) = f(x(t_k, t_k - \tau))h^q - \sum_{j=v}^k c_j^{(q)} x(t_{k-j}). \quad (2.4)$$

Para el término de memoria expresado por la suma, es usado un principio de memoria corta que dice que $v = 1$ para $k < (Lm/h)$ y $v = k - (Lm/h)$ para $k > (Lm/h)$, en caso de requerir memoria completa $v = 1$.

Como el presente caso trata un sistema de orden fraccionario con retardo, Lm debe tener un valor que sea múltiplo del retardo τ y $\tau = h(t_\tau)$, donde t_τ es el tamaño de τ y representa el número de pasos hacia atrás en la memoria [1, 3, 41].

Tomando en cuenta la definición anterior, el modelo de la ecuación (2.1) se representa en orden fraccionario como en la ecuación (2.5)

$$\begin{aligned} D_t^q x(t) &= \frac{\rho x z}{g + z} - \beta_1 x(t - \tau) - \delta x, \\ D_t^q y(t) &= \alpha y(1 - y) - \gamma_1 y z, \\ D_t^q z(t) &= z(1 - z) - \beta_2 x(t - \tau) z(t - \tau) - \gamma_2 y z. \end{aligned} \quad (2.5)$$

Por lo tanto la representación de la solución numérica del sistema de evolución de células tumorales, de acuerdo con la definición de Grünwald-Letnikov (2.2) se presenta en la ecuación (2.6).

$$\begin{aligned}
 x(t_{k+1}) &= \left(\frac{\rho x z}{g + z} - \beta_1 x(t - \tau) - \delta x \right) h^q - \sum_{j=v}^k c_j^{(q)} x(t_{k-j}), \\
 y(t_{k+1}) &= (\alpha y(1 - y) - \gamma_1 y z) h^q - \sum_{j=v}^k c_j^{(q)} y(t_{k-j}), \\
 z(t_{k+1}) &= (z(1 - z) - \beta_2 x(t - \tau) z(t - \tau) - \gamma_2 y z) h^q - \sum_{j=v}^k c_j^{(q)} z(t_{k-j}),
 \end{aligned} \tag{2.6}$$

donde se propone $h = 0.01$ por ser múltiplo de $\tau = 0.12$ y q será propuesto a partir del análisis de estabilidad y diagramas de bifurcación.

2.1.4. Análisis del modelo fraccionario

En esta sección se presentan algunas de las propiedades analizadas del sistema de orden fraccionario de la ecuación (2.5), entre las que se encuentran los puntos de equilibrio, valores propios y diagramas de bifurcación.

Diagramas de bifurcación

Como se ha mostrado anteriormente las gráficas de tiempo y fase del modelo de la evolución de células tumorales presentan un comportamiento aparentemente caótico. A continuación se implementaron diagramas de bifurcación para analizar cómo afectan ciertos cambios en los parámetros al sistema con $r = \sqrt{y(t_k)^2 + z(t_k)^2}$ que es la distancia por cada cruce de $x(t_k)$ en el mapa de Poincaré. De acuerdo con el modelo de células tumorales, se estudió cuales parámetros pueden presentar variaciones en el sistema real para realizar sus correspondientes diagramas de bifurcación y así poder seleccionar los valores de los parámetros que se implementaran en el modelo fraccionario. De acuerdo con los artículos [19–22, 49] los parámetros τ , $\beta_1, \delta, \gamma_1, \rho$ y α pueden presentar variaciones entre pacientes, por lo tanto se realizaron los diagramas de bifurcación correspondientes a cada parámetro con $q = 1$.

Del diagrama de bifurcación de la Figura 2.3 (a) se puede observar que las áreas donde existe una mayor dispersión de puntos son las regiones donde es posible encontrar caos, esto quiere decir que hay valores del retardo τ para los cuales el sistema presenta o no, un comportamiento caótico. Lo mismo sucede cuando se incrementa la tasa de inhibición β_1 de las células efectoras, de acuerdo con la Figura 2.3 (b) el modelo presenta un comportamiento caótico entre menor sea el valor de β_1 .

En la Figura 2.4 y Figura 2.5 se observan los diagramas de bifurcación correspondientes a δ , γ_1 , ρ y α respectivamente para δ y γ_1 se puede ver que aparentemente existe un comportamiento caótico mientras menor sea su valor, mientras que para ρ y α el comportamiento caótico se presenta mientras su valor incrementa.

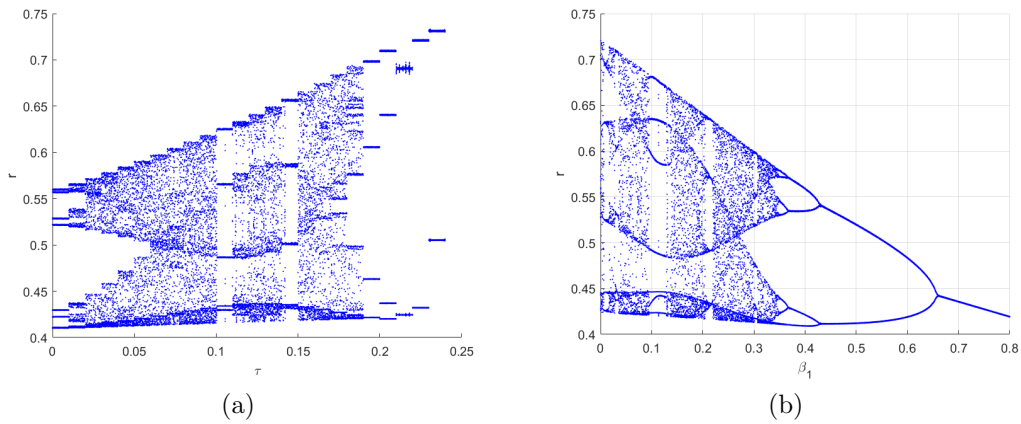


Figura 2.3: Diagramas de bifurcación con $0 \leq \tau \leq 0.25$ (a) y $0 \leq \beta_1 \leq 0.8$ (b) con los valores descritos en la Tabla 2.1 y $q = 1$.

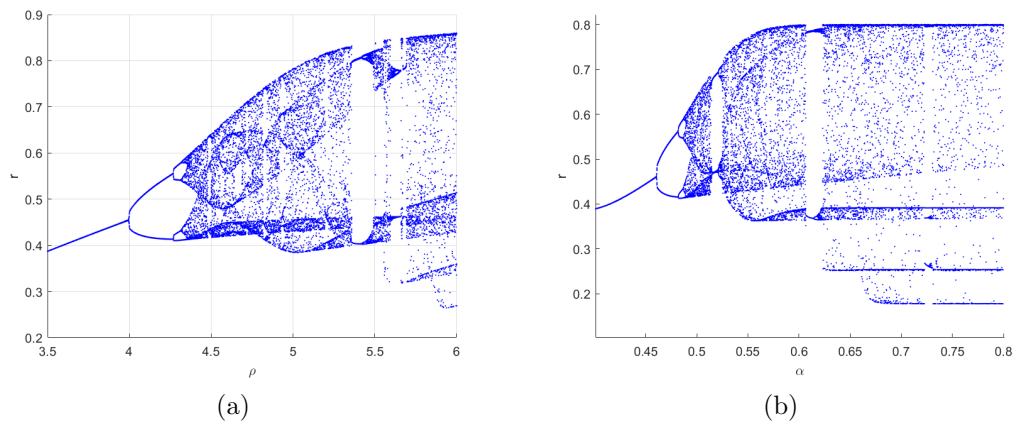


Figura 2.5: Diagramas de bifurcación con $3.5 \leq \rho \leq 6$ (a) y $0.4 \leq \alpha \leq 0.8$ (b) con los valores descritos en la Tabla 2.1 y $q = 1$.

Una vez realizados los diagramas de bifurcación de los parámetros del modelo de células tumorales, se seleccionan los valores que se ocuparan en el sistema fraccionario (2.5), como los valores descritos en la Tabla 2.1 cumplen con generar un comportamiento caótico, se usan los mismos para el sistema de orden fraccionario. Pero es necesario seleccionar un orden fraccionario por lo que también se realizó un diagrama de bifurcación para estimar valor del orden fraccionario q .

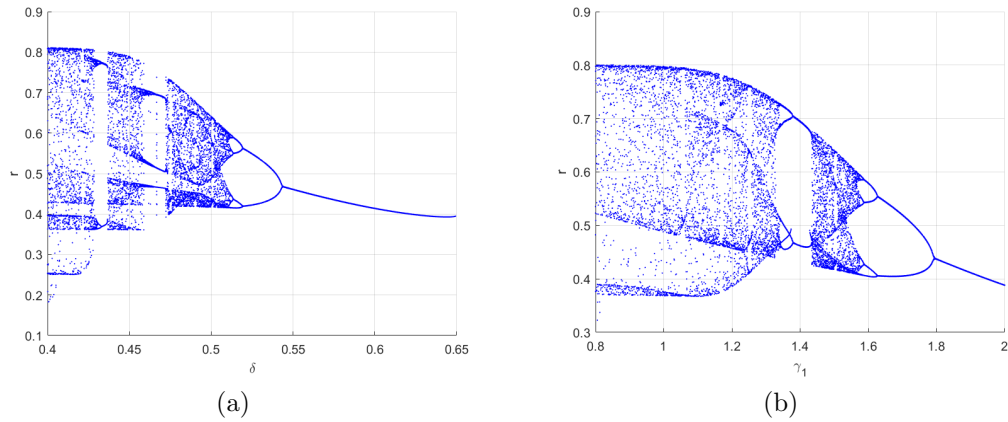


Figura 2.4: Diagramas de bifurcación con $0.4 \leq \delta \leq 0.65$ (a) y $0.8 \leq \gamma_1 \leq 2$ (b) con los valores descritos en la Tabla 2.1 y $q = 1$.

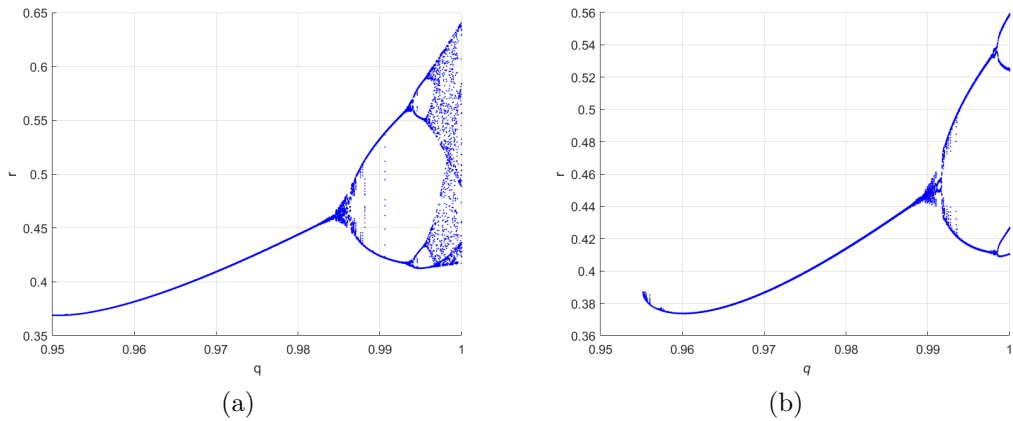


Figura 2.6: Diagramas de bifurcación variando el orden fraccional q de 0.95 a 1 con los valores descritos en la Tabla 2.1, $\tau = 0.12$ para (a) y $\tau = 0$ para (b).

En la Figura 2.6 (a) se muestra que mientras el orden fraccional q se acerca a 1 el sistema presenta un comportamiento caótico. En la Figura 2.6 (b) se vuelve a realizar un diagrama de bifurcación para q pero en esta ocasión con $\tau = 0$, esto con el fin de observar si el retardo τ modifica el modelo fraccional. Se puede observar que si no existe un retardo τ en el sistema de orden fraccional no es posible que presente un comportamiento caótico, lo que quiere decir que hubo una pronta respuesta del sistema inmune, mientras que si existe un retardo τ , existe una región aproximada de $0.998 - 1$ de valores en el orden fraccional q donde es posible que presente caos, lo que se traduce en un retardo en la repuesta del sistema inmune insuficiente para actuar eficientemente contra el desarrollo de las células tumorales [19, 20, 49].

Es necesario señalar que para los diagramas de bifurcación realizados se usaron

condiciones iniciales aleatorias cercanas a las condiciones iniciales descritas por *Subhas Khajanchi et al* [49] para cada mapa de Poincaré, esto con el fin de tomar en cuenta que los sistemas caóticos son altamente sensibles a las condiciones iniciales, pero como se mencionó en la sección 1.2.2 aunque las condiciones iniciales afecten al sistema, al transcurso de un periodo largo de tiempo el sistema converge al mismo atractor, por lo que se despreció un transitorio del 50 % para realizar los diagramas de bifurcación mostrados en esta sección.

Dado que el modelo propuesto aún no tiene asignado un valor para el orden fraccionario q , este se propuso a partir los resultados del diagrama de bifurcación de la Figura 2.6, puesto que con $\tau = 0$ no es posible que el sistema presente un comportamiento caótico, por lo que se seleccionó un valor arbitrario de q dentro del intervalo $0.998 > q < 1$, seleccionando $q = 0.9988$.

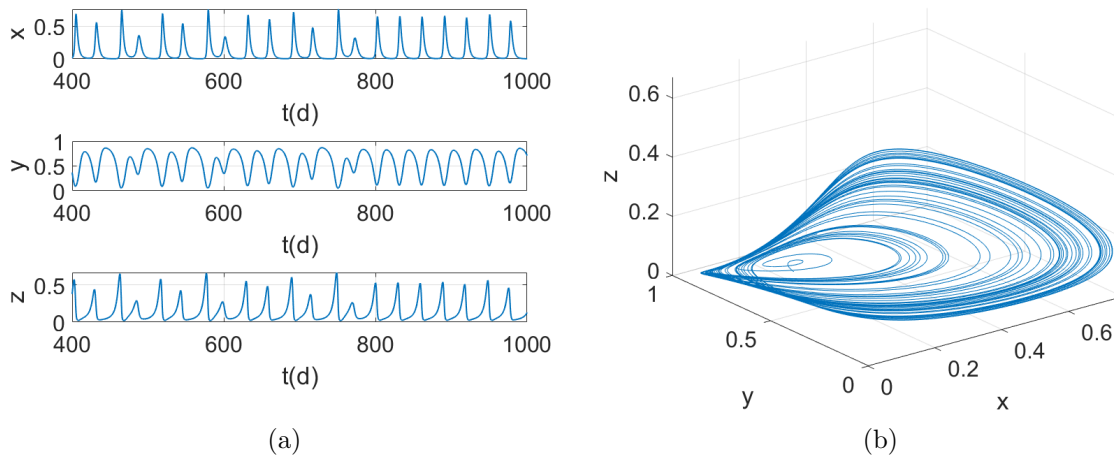


Figura 2.7: Series de tiempo (a) y fase (b) del sistema fraccionario propuesto con $q = 0.9988$, $\tau = 0.12$ y los parámetros descritos en la Tabla 2.1.

Como se puede ver de la Figura 2.7 con $q = 0.9988$ y $\tau = 0.12$ el sistema de orden fraccionario con retardo propuesto presenta un comportamiento caótico, mientras que con $q = 0.9988$ y $\tau = 0$ el sistema presenta un comportamiento periódico, como se muestra en la Figura 2.8.

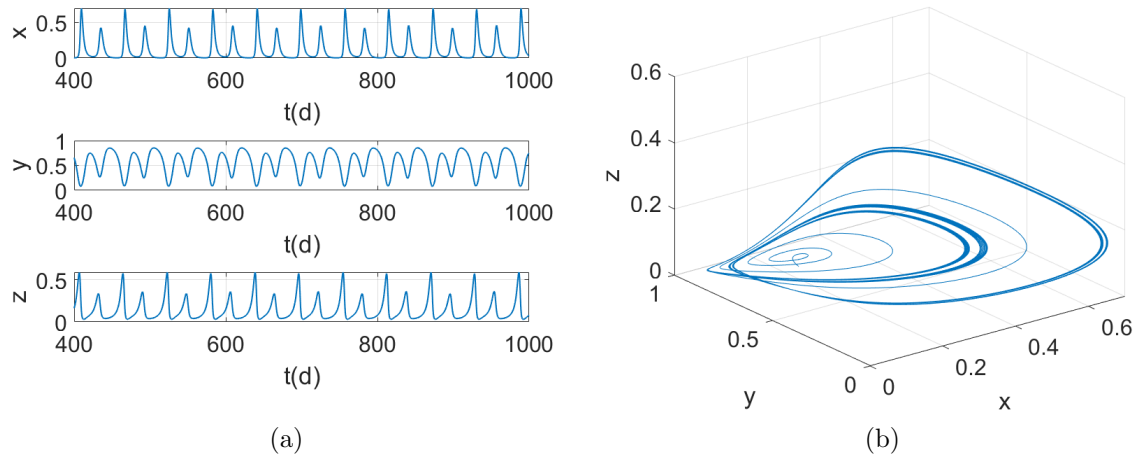


Figura 2.8: Series de tiempo (a) y fase (b) del sistema fraccionario propuesto con $q = 0.9988$, $\tau = 0$ y los parámetros descritos en la Tabla 2.1.

También es posible analizar el efecto que tiene el retardo τ en el modelo propuesto una vez fijado un valor para el orden fraccionario arbitrario $q = 0.9988$ como se ve en la Figura 2.9, que indica que con un retraso temporal ($0.1 < \tau < 0.153$) en la respuesta inmune, el tumor puede desarrollarse a un nivel más hostil, ya que en esta zona hay presencia de caos lo que se puede corroborar con los resultados de la Figura 2.7.

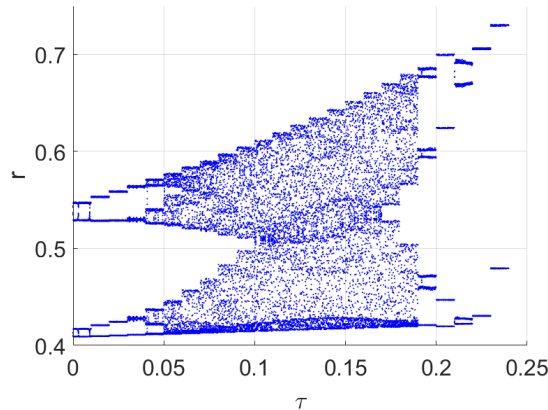


Figura 2.9: Diagrama de bifurcación sistema fraccionario propuesto (2.10) con $q = 0.9988$, $0 > \tau < 0.25$ y los parámetros descritos en la Tabla 2.1.

De lo anterior se puede observar que al variar algunos de los parámetros del sistema en un amplio rango, la interacción entre el sistema inmune y el tumor demuestra dinámicas complejas como comportamientos periódicos regulares, irregulares y aleatorios como escenarios caóticos o de alta periodicidad. De acuerdo a *Subhas Khajanchi et al*, los comportamientos periódicos regulares indican un proceso de equilibrio donde

el sistema inmune controla la evolución de las células tumorales, mientras la aparición de un comportamiento desordenado indica que el tumor puede desarrollarse a un nivel más hostil, este último es el comportamiento que se busca puesto que es importante analizar el sistema en su estado hostil con el fin de proponer métodos que contrarresten este estado.

Estabilidad asintótica

Resolviendo $f(x, y, z) = 0$ donde $f(x, y, z)$ es el sistema de evolución de células tumorales dado por el modelo matemático de la ecuación (2.5), se obtienen los puntos de equilibrio.

Posteriormente, se obtiene la estabilidad asintótica local de los puntos de equilibrio calculando la matriz jacobiana J_E en la cual serán sustituidos cada uno de los puntos de equilibrio, la cual se deriva de la ecuación (2.7) [1, 41]:

$$|J_E - \lambda_i I| = 0. \quad (2.7)$$

Donde $J_E = J_0 + e^{\lambda_i \tau} J_\tau$, J_0 es la matriz jacobiana del sistema de evolución de células tumorales para un retardo $\tau = 0$, J_τ es la matriz jacobiana para el sistema con $\tau = 0.12$, I es la matriz identidad y λ_i representa los valores propios del punto de equilibrio. Por lo tanto se obtuvo la siguiente la matriz jacobiana J_E :

$$J_E = \begin{pmatrix} J_{11} & 0 & J_{13} \\ 0 & J_{22} & J_{23} \\ J_{31} & J_{32} & J_{33} \end{pmatrix}. \quad (2.8)$$

Donde $J_{11} = \frac{9z^*}{2z^* + 2} - \frac{z^* e^{-\lambda_i \tau}}{5} - \frac{1}{2}$, $J_{13} = \frac{9x^*}{2z^* + 2} - \frac{x^* e^{-\lambda_i \tau}}{5} - \frac{9x^* z^*}{2(z^* + 1)^2}$, $J_{22} = \frac{1 - 3z^*}{2} - y^*$, $J_{23} = \frac{-3y^*}{2}$, $J_{31} = \frac{-5z^* e^{-\lambda_i \tau}}{2}$, $J_{32} = -z^*$ y $J_{33} = 1 - 2z^* - \frac{-5x^* e^{-\lambda_i \tau}}{2} - y^*$, estos resultados se obtuvieron con los valores de los parámetros indicados en la Tabla 2.1, donde x^* , y^* y z^* son los puntos de equilibrio.

Por lo tanto los puntos de equilibrio y estabilidad del sistema de evolución de células tumorales se presentan en la Tabla 2.2 [71].

Tabla 2.2: Estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema de evolución de células tumorales.

Puntos de equilibrio	Valores propios	Estabilidad
$E_1 = (0, 0, 0)$	$\lambda_1 = -0.5,$ $\lambda_2 = 0.5,$ $\lambda_3 = 1.0$	Punto silla, índice-2
$E_2 = (0, 1, 0)$	$\lambda_1 = -0.5,$ $\lambda_2 = -0.5,$ $\lambda_3 = 0$	No hiperbólico
$E_3 = (0, 0, 1)$	$\lambda_1 = -1, 0,$ $\lambda_2 = -1.0,$ $\lambda_3 = 1.5846$	Punto silla, índice-1
$E_4 = (0.3470, 0, 0.1325)$	$\lambda_1 = 0.3012,$ $\lambda_2 = 0.3012,$ $\lambda_3 = 0.3012$	Nodo inestable, índice-3
$E_5 = (-7.1470, 0, 18.8675)$	$\lambda_1 = -27.8012,$ $\lambda_2 = -27.8012,$ $\lambda_3 = -27.8012$	Nodo estable, índice-0
$E_6 = (0.1060, 0.6025, 0.1325)$	$\lambda_1 = -0.5014,$ $\lambda_2 = -0.5014,$ $\lambda_3 = -0.5014$	Nodo estable, índice-0

Como todos los valores propios no tienen parte imaginaria no es posible determinar el orden fraccionario mínimo q , dado que los sistemas de orden fraccionario pueden ser estables para ciertos valores del lado derecho del plano complejo [3, 71].

2.2. Modelo del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos temporales

2.2.1. Antecedentes y descripción del modelo biológico

La diabetes técnicamente llamada diabetes mellitus, es un grupo de enfermedades caracterizadas por trastornos en los procesos metabólicos del cuerpo humano, en los que se interrumpe el mecanismo de control del nivel de azúcar en la sangre. En estos casos la insulina, el elemento principal de control no se secreta o las células del cuerpo ignoran su presencia [24, 26, 27].

Diversos procesos patológicos están involucrados en el desarrollo de diabetes me-

llitus, aunque la gran mayoría de los casos pueden incluirse en dos categorías. En la primera de ellas, diabetes mellitus tipo 1, donde la causa es una deficiencia absoluta en la secreción de insulina, a menudo con evidencia de destrucción autoinmune de las células pancreáticas. En la segunda categoría y mucho más prevalente esta la diabetes mellitus tipo 2, donde la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina (generalmente asociada a obesidad) y una inadecuada respuesta secretora compensatoria [24, 26–28].

La glucemia es la medida de concentración de glucosa libre en la sangre, un alto nivel de glucemia aparece cuando el organismo no cuenta con la suficiente cantidad de insulina o cuando la cantidad de insulina es muy escasa, a este proceso derivado de la diabetes se le llama técnicamente hiperglucemia que se caracteriza por altos niveles de azúcar en la sangre. La hiperglucemia crónica se asocia con lesiones a largo plazo en diversos órganos, particularmente ojos, riñón, nervios, vasos sanguíneos y corazón. Si la hiperglucemia no es tratada puede conllevar a sufrir a una afección denominada cetoacidosis (coma diabético) la cual puede provocar la muerte.

Por lo contrario, la hipoglucemia también conocida como bajo nivel de glucosa o de azúcar en la sangre, ocurre cuando el nivel de glucosa en la sangre cae por debajo de lo normal. Para muchas personas con diabetes, eso se refiere a un nivel de 70 miligramos por decilitro (mg/dL) o menos. La hipoglucemia puede ser un efecto secundario de la insulina y otros tipos de medicinas para la diabetes que ayudan al cuerpo a crear más insulina.

A continuación, se presentan algunos datos estadísticos sobre la población diagnosticada con esta enfermedad en México, donde datos recabados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006, 2012 y MC 2016, muestran que la prevalencia de diabetes por diagnóstico previo ha aumentado con una tendencia anual positiva de 2.7%. En 2016, la prevalencia de diabetes fue de 9.4% mayor respecto a la de 2012 y al menos en México hasta el 2016 había poco más de 6.4 millones de personas diagnosticadas con diabetes, cerca de 60 000 más que en 2012 [28].

El 48.1% de las personas con diabetes tiene adicionalmente diagnóstico previo de hipertensión. Esta prevalencia aumenta a 50.4%, si viven en áreas urbanas, y a 60%, si tienen 60 años o más de edad. El 50.4% de las personas con diabetes también presentan diagnóstico médico previo de colesterol alto, que aumenta a 52.6%, si viven en zonas rurales, y a 55.5%, si tienen entre 40 y 59 años de edad. El 40.4% de las personas con diabetes tienen además obesidad; esta prevalencia aumenta a 49.7% si tienen entre 40 y 59 años de edad [28].

La dinámica de la interacción entre la generación de glucosa-insulina es un tema de gran importancia tanto para matemáticos como para médicos, debido al aumento de población con diabetes al igual que al aumento de personas con obesidad e hipertensión ya que son personas propensas a padecer esta enfermedad [26, 27]. Por lo tanto, un modelo biológico que describa la dinámica del sistema regulador de insulina glucosa podría ayudar a hacer predicciones confiables y estudios hacia un tratamiento efectivo de la diabetes mellitus y una regulación eficiente del mecanismo de retroalimentación

de insulina glucosa, algunos trabajos acerca de este tema son los descritos por *Sadeghi et al.*, *Lenbury et al.*, *J. S. Bajaj et al.* y *Sarika et al.* [26, 31, 32, 35].

Por lo tanto, en el presente trabajo se analiza el modelo matemático de ecuaciones diferenciales con retardo propuesto por *Sadeghi et al.* que describe el comportamiento dinámico del sistema de regulador glucosa-insulina que involucra a las células β e incorpora dos retardos de tiempo, uno para la generación de insulina y el otro para la detección de glucosa [26].

Se propone ampliar el modelo descrito por *Sadeghi et al.* [26] a orden fraccionario debido a que la implementación del cálculo fraccionario el cual es el estudio de derivadas e integrales de orden no entero a demostrado comportamientos nuevos en los sistemas que no son posibles de ver en los sistemas de orden entero y que resultan más fieles a la dinámica real de estos sistemas [36, 37, 41, 42, 67, 72, 73].

2.2.2. Descripción del modelo matemático

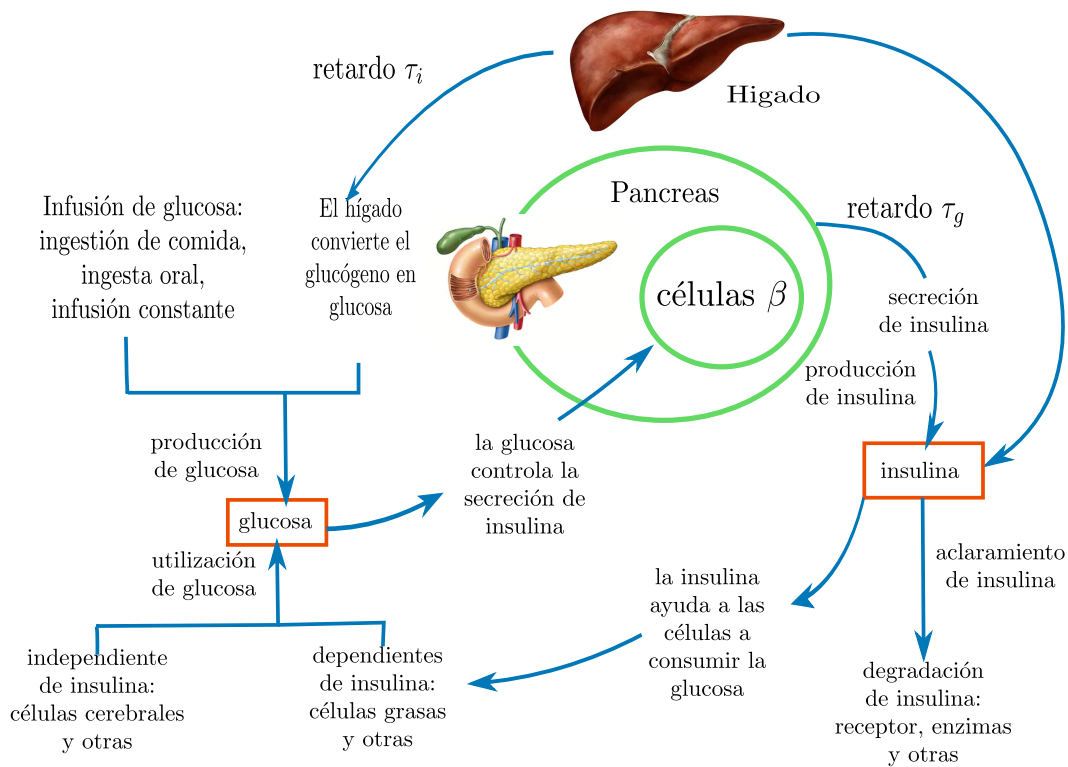


Figura 2.10: Descripción gráfica del modelo que describe el control de glucosa-insulina.

El modelo descrito en el artículo “*A Novel Approach to Numerical Modeling of Metabolic System: Investigation of Chaotic Behavior in Diabetes Mellitus*” de *Sadeghi et al.* incorpora retardos temporales en un modelo del sistema regulador glucosa-insulina el cual describe al control primario de la secreción de insulina como un sistema de retroalimentación negativa dirigida entre las células β pancreáticas y la concentración

de glucosa en la sangre que fluye hacia ellas, como se muestra en la Figura 2.10. Un nivel elevado de glucosa en sangre, como durante la ingesta de una comida, estimula directamente a las células β para sintetizar y liberar insulina. El aumento del nivel de insulina, a su vez, reduce el nivel de glucosa en plasma a la normalidad, promoviendo el uso y almacenamiento de nutrientes. Por el contrario, una caída de la glucosa en sangre por debajo de lo normal, como durante el ayuno, inhibe directamente la secreción de insulina. La disminución de la tasa de secreción de insulina desplaza el metabolismo de la fase de absorción a la fase post-absorción. Por lo tanto, este simple sistema de retroalimentación negativa puede mantener un suministro relativamente constante de glucosa a los tejidos esencialmente sin requerir la participación de nervios u otras hormonas [26].

Tabla 2.3: Tabla de parámetros del modelo matemático del sistema regulador glucosa-insulina.

Parámetros	Valores
r_1	0.472
r_2	0.25
R_3	0.82
R_4	0.6
R_5	0.3
R_6	0.3
R_7	0.2
\hat{y}	1.42
N	1.27
T	1.5
c_1	0.1
C_2	0.8

El modelo matemático del sistema regulador glucosa-insulina descrito por *Sadeghi et al.* se muestra en la ecuación (2.9) el cual está basado en el modelo propuesto por *Chuedoung et al* [34], *Bajaj et al* [35] y el modelo de *Sarika et al* [32].

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= r_1 y(t - \tau_g) z(t - \tau_g) - r_2 x + c_1 z(t - \tau_g), \\
 \frac{dy}{dt} &= \frac{R_3 N}{z} - R_4 x(t - \tau_i) + C_2, \\
 \frac{dz}{dt} &= R_5 (y - \hat{y})(T - z) + R_6 z(T - z) - R_7 z,
 \end{aligned}
 \tag{2.9}$$

donde $x(t)$ es la concentración de insulina, $y(t)$ es la concentración de glucosa, $z(t)$ es el número de células β y \hat{y} es la diferencia entre el nivel de glucosa en ayunas y su nivel basal, $\tau_g = 0.56$ es el retraso en la secreción de insulina en respuesta al aumento del nivel de glucosa en sangre y $\tau_i = 0.05$ es el retraso en la caída de glucosa debido al aumento del nivel de insulina, donde un mal funcionamiento en el ajuste de cualquiera de los dos retardos temporales de tiempo puede conducir a una pérdida de estabilidad que podría resultar en que el nivel de glucosa en sangre se vuelva drásticamente alto (hiperglucemia) o extremadamente bajo (hipoglucemia), $r_1, r_2, \cdot, R_7, c_1$ y C_2 son constantes de velocidad, N es el número normal de células y T es la densidad total de las células divisorias y no divisorias que se supone constante [25, 31, 34].

Dado el valor de los parámetros de la Tabla 2.3 y las condiciones iniciales $[x(0), y(0), z(0)] = [6.03, 1.79, 0.82]$ se realizaron los diagramas que muestran la dinámica no lineal del modelo de ecuaciones diferenciales (2.9) obteniendo los resultados de la Figura 2.11.

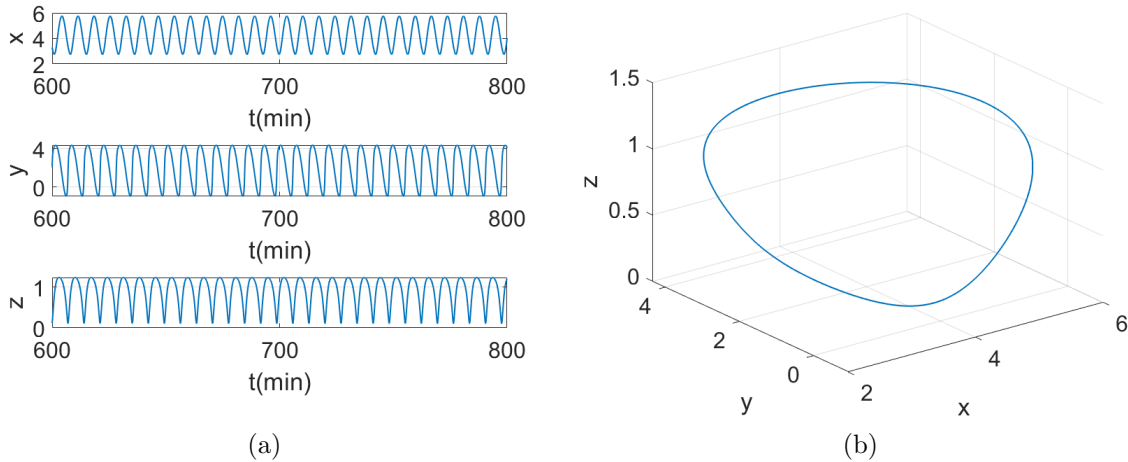


Figura 2.11: Evolución en el tiempo (a) y fase (b) de la concentración de insulina (x), glucosa (y) y células β (z) con $\tau_i = 0.05$ y $\tau_g = 0.56$.

2.2.3. Modelo de orden fraccionario propuesto

Tomando en cuenta la representación de derivada fraccionaria, el modelo de la ecuación (2.9) se representa en orden fraccionario de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} D_t^q x(t) &= r_1 y(t - \tau_g) z(t - \tau_g) - r_2 x + c_1 z(t - \tau_g), \\ D_t^q y(t) &= \frac{R_3 N}{z} - R_4 x(t - \tau_i) + C_2, \\ D_t^q z(t) &= R_5 (y - \hat{y})(T - z) + R_6 z(T - z) - R_7 z. \end{aligned} \quad (2.10)$$

Por lo tanto la representación de la solución numérica del sistema regulador glucosa-insulina, de acuerdo con la definición de Grünwald-Letnikov de la ecuación (2.2) se presenta en la ecuación (2.11).

$$\begin{aligned}
 x(t_{k+1}) &= (r_1 y(t - \tau_g) z(t - \tau_g) - r_2 x + c_1 z(t - \tau_g)) h^q - \sum_{j=v}^k c_j^{(q)} x(t_{k-j}), \\
 y(t_{k+1}) &= \left(\frac{R_3 N}{z} - R_4 x(t - \tau_i) + C_2 \right) h^q - \sum_{j=v}^k c_j^{(q)} y(t_{k-j}), \\
 z(t_{k+1}) &= (R_5 (y - \hat{y})(T - z) + R_6 z(T - z) - R_7 z) h^q - \sum_{j=v}^k c_j^{(q)} z(t_{k-j}),
 \end{aligned} \tag{2.11}$$

donde $h = 0.01$ por ser múltiplo de $\tau_i = 0.05$ y $\tau_g = 0.56$ además de que q será propuesto a partir del análisis de estabilidad y diagramas de bifurcación.

2.2.4. Análisis del modelo fraccionario

Diagramas de bifurcación

Dado que el modelo de ecuaciones (2.9) presenta un comportamiento periódico con $\tau_g = 0.56$ y $\tau_i = 0.05$, lo que se traduce en un buen funcionamiento del sistema regulador glucosa-insulina y lo que se busca es un comportamiento caótico, ya que según *Sadeghi et al* este comportamiento representa un sistema enfermo [26, 34]. Por lo tanto se propone un nuevo valor para τ_g y τ_i en base a diagramas de bifurcación donde $r = \sqrt{y(t_k)^2 + x(t_k)^2}$ y es la distancia para cada cruce de $z(t_k)$ a través de una superficie de Poincaré [67].

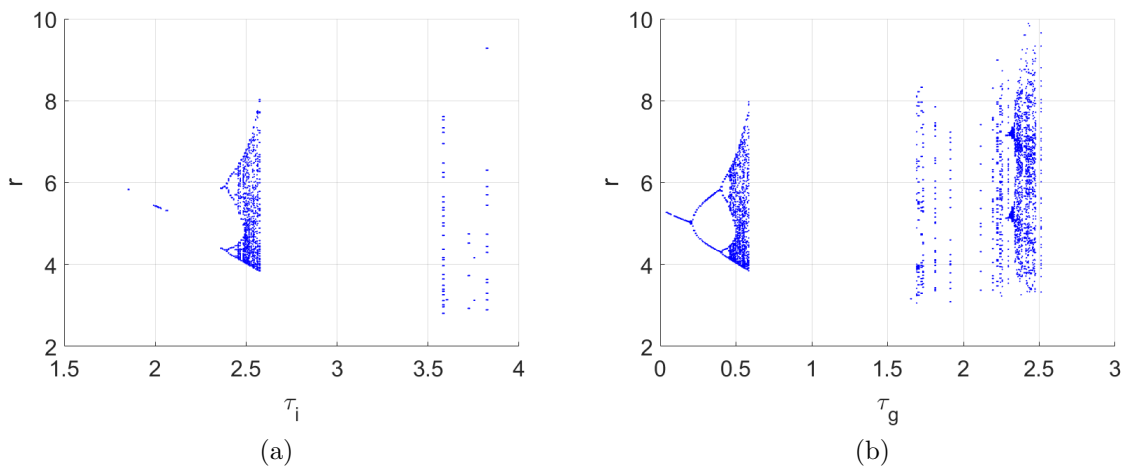


Figura 2.12: (a) Diagrama de bifurcación variando τ_i con los parámetros descritos en la Tabla 2.3, $\tau_g = 0.56$ y $q = 1$, (b) diagrama de bifurcación variando τ_g con los parámetros descritos en la Tabla 2.3, $\tau_i = 2.55$ y $q = 1$.

Como se puede observar en la Figura 2.12 (a) el sistema muestra un comportamiento periódico para el valor de $\tau_i = 0.05$, se observa que mientras el valor de τ_i aumenta el sistema presenta un comportamiento aparentemente caótico. Por lo tanto, se propone un nuevo valor para $\tau_i = 2.55$ debido a que el estudio de *Forrest et al* muestra que para niños con desnutrición el retardo temporal τ_i puede ser de hasta 10 minutos y el valor propuesto se encuentra dentro de este rango además de que cumple con producir un comportamiento caótico [74].

De la misma forma se puede estimar un valor para q , realizando el diagrama de bifurcación correspondiente obteniendo la Figura 2.13. Donde se puede observar un comportamiento caótico para valores cercanos a 0.95 por lo que se propone un valor aleatorio de $q = 0.964$.

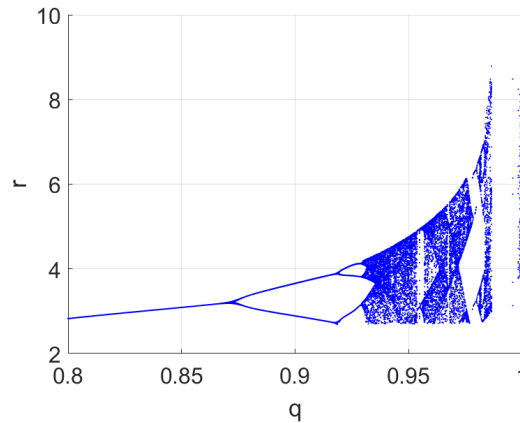


Figura 2.13: Diagrama de bifurcación variando q con los parámetros descritos en la Tabla 2.3, $\tau_g = 0.56$ y $\tau_i = 2.55$.

Con el valor del orden fraccionario seleccionado se realizaron nuevamente los diagramas de bifurcación para los retardos temporales τ_i y τ_g que se muestran en la Figura 2.14 (a) y (b) donde se observa que la región en la que el sistema fraccionario presenta un comportamiento caótico incremento a comparación de los resultados de la Figura 2.12.

Por lo tanto, dados los resultados obtenidos de los diagramas de bifurcación anteriores, se puede concluir que los valores de los parámetros propuestos para el modelo de ecuaciones diferenciales de orden fraccionario (2.10) descritos en Tabla 2.3 además de $\tau_g = 0.56$, $\tau_i = 2.55$ y $q = 0.964$ cumplen con producir un comportamiento caótico en el sistema.

Estabilidad asintótica

A continuación, se muestra el análisis de estabilidad correspondiente al modelo de orden fraccionario propuesto.

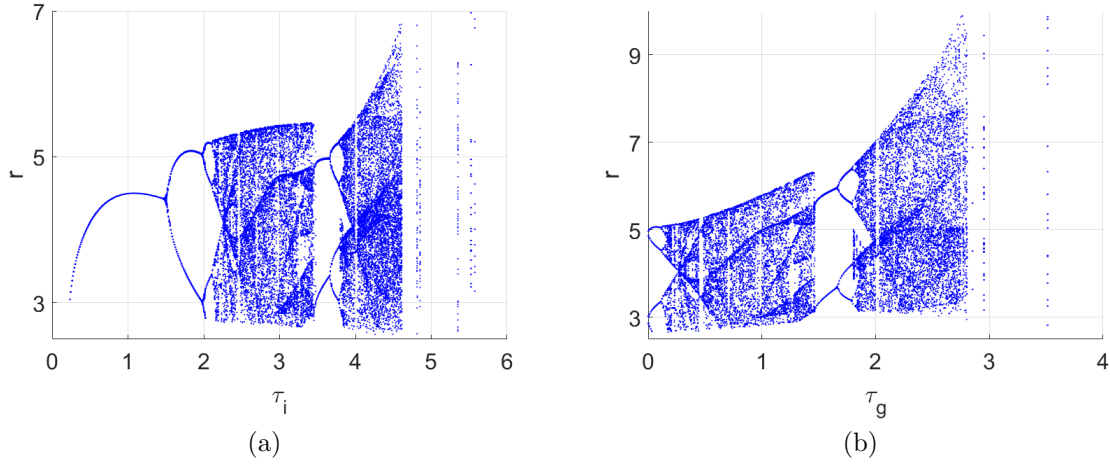


Figura 2.14: (a) Diagrama de bifurcación variando τ_i con los parámetros descritos en la Tabla 2.3, $\tau_g = 0.56$ y $q = 0.964$, (b) diagrama de bifurcación variando τ_g con los parámetros descritos en la Tabla 2.3, $\tau_i = 2.55$ y $q = 0.964$.

Se calculan los puntos de equilibrio resolviendo $f(x, y, z) = 0$ siendo $f(x, y, z)$ el sistema regulador glucosa-insulina de la ecuación (2.10) obteniendo los puntos de equilibrio $E_1 = (-1.9691, 1.7726, -0.5256)$ y $E_2 = (3.1871, 1.5910, 0.9363)$.

Posteriormente se obtiene la estabilidad asintótica local de los puntos de equilibrio del sistema regulador de glucosa-insulina de la ecuación (2.10). Calculando λ_i de la ecuación (2.12), por lo tanto primero se resuelve la matriz jacobiana J_E en la cual serán sustituidos cada uno de los puntos de equilibrio [1, 41, 42]:

$$|J_E - \lambda_i I|, \quad (2.12)$$

donde $J_E = J_0 + e^{\lambda_i \tau} J_{\tau_g, \tau_i}$, J_0 es la matriz jacobiana del sistema para un retardo $\tau = 0$, J_{τ_g, τ_i} es la matriz jacobiana para el sistema con $\tau_g = 0.56$ y $\tau_i = 2.55$, I la matriz identidad y λ_i los valores propios para cada punto de equilibrio. De lo anterior se obtuvo la siguiente la matriz jacobiana J_E :

$$J_E = \begin{pmatrix} J_{11} & J_{12} & J_{13} \\ J_{21} & 0 & J_{23} \\ 0 & J_{32} & J_{33} \end{pmatrix}, \quad (2.13)$$

Con $J_{11} = -\frac{1}{4}$, $J_{12} = \frac{59z^* e^{-\lambda_i \tau_g}}{125}$, $J_{13} = e^{-\lambda_i \tau_g} \left(\frac{59y^*}{125} + \frac{1}{10} \right)$, $J_{21} = -\frac{3e^{-\lambda_i \tau_i}}{5}$, $J_{23} = -\frac{5207}{5000z^{*2}}$, $J_{32} = \frac{9}{20} - \frac{3z^*}{10}$ y $J_{33} = \frac{169}{250} - \frac{3z^*}{5} - \frac{3y^*}{10}$, estos resultados se obtuvieron con los valores de los parámetros indicados en la Tabla 2.3 donde x^* , y^* y z^* son los puntos de equilibrio dados por $E^* = x^*, y^*, z^*$ y λ_i son los valores propios.

Dados los puntos de equilibrio se desarrolló la ecuación (2.12) obteniendo dos ecuaciones para cada punto de equilibrio.

Para E_1 :

$$-\lambda^3 + 0.2096\lambda^2 - 0.4099e^{-0.56\lambda}e^{-2.55\lambda} - 2.176\lambda + 0.1488\lambda e^{-0.56\lambda}e^{-2.55\lambda} - 0.5728 = 0. \quad (2.14)$$

Para E_2 :

$$-\lambda^3 - 0.6131\lambda^2 - 0.2917\lambda - 0.1826e^{-0.56\lambda}e^{-2.55\lambda} - 0.2652\lambda e^{-0.56\lambda}e^{-2.55\lambda} - 0.05022 = 0. \quad (2.15)$$

Resolviendo la ecuación (2.14) y (2.15) se obtienen los valores propios $\lambda_i, i = 1, 2$ con los cuales se puede determinar la estabilidad de cada punto de equilibrio, como muestra la Tabla 2.4 [71].

Tabla 2.4: Estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema regulador glucosa-insulina.

Puntos de equilibrio	Valores propios	Estabilidad
$E_1 = (-1.9691, 1.7726, -0.5256)$	$\lambda_1 = 0.2179 + 1.1904i,$ $\lambda_2 = -0.2972 + 0.4954i,$ $\lambda_3 = 0.2888 - 1.6859i$	No hiperbólico
$E_2 = (3.1871, 1.5910, 0.9363)$	$\lambda = 0.1471x10^{-2} + 1.4474i,$ $\lambda = -0.6160,$ $\lambda = 0.1471x10^{-2} - 1.4474i$	Punto silla, índice-2

Debido a que tenemos un modelo de orden fraccionario la ubicación de los valores propios del lado izquierdo o derecho del plano complejo no es una condición con la cual se pueda demostrar la estabilidad puesto que para los sistemas de orden fraccionario existe un ángulo en el plano complejo a partir del cual el sistema es estable, como se muestra en la Figura 1.2 [3, 71].

Por lo tanto, el sistema propuesto es estable si la siguiente condición se cumple

$$|arg(\lambda_i)| > \frac{\pi q}{2}, \quad (2.16)$$

donde λ_i son cada uno de los valores propios del sistema. Como ya se cuentan con los λ_i del sistema de orden fraccionario, al resolver la ecuación anterior (2.16) para q se obtiene que el sistema de orden fraccionario (2.10) es estable para un orden mínimo $q < 0.8847$ lo que coincide con los resultados del diagrama de bifurcación de la Figura 2.13 y por lo tanto el orden fraccionario propuesto $q = 0.964$ se encuentra dentro del rango inestable.

Con todos los parámetros definidos del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardo, se obtienen los diagramas de series de tiempo y fase de la

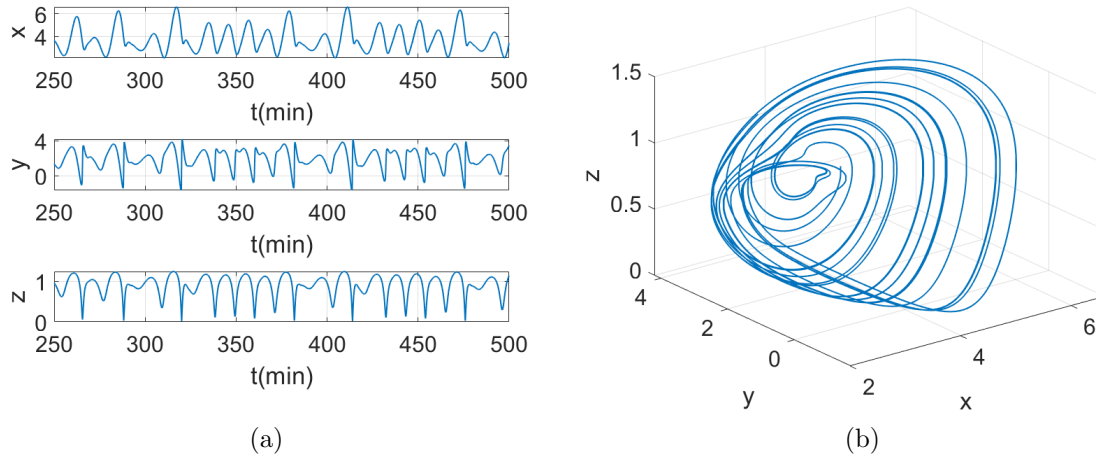


Figura 2.15: Evolución en el tiempo (a) y fase (b) de la concentración de insulina (x), glucosa (y) y células β (z) con $\tau_i = 2.55$ y $\tau_g = 0.56$.

Figura 2.15, donde se eliminó un transitorio del 50% con la finalidad de observar el atractor generado el cual tiene comportamiento caótico.

Por lo tanto, de acuerdo al análisis anterior, el modelo propuesto del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario a demostrado variaciones en su comportamiento debido a la incorporación del orden fraccionario junto con los retardos temporales en el modelo de la ecuación (2.9) descrito por *Sadeghi et al*, el cual al presentar un comportamiento inestable y caótico se relaciona con un sistema enfermo, y al presentar un comportamiento estable y periódico se relaciona con un sistema sano de acuerdo con [26].

Debido a la importancia de analizar el sistema en su estado no saludable con el fin de desarrollar herramientas capaces de estabilizarlo y obtener un comportamiento saludable [26, 34] se propusieron los parámetros $\tau_g = 0.56$, $\tau_i = 2.55$ que coinciden con los vistos en pruebas realizadas en seres humanos, donde regularmente son de 1-2 minutos, pero en pruebas realizadas a menores con desnutrición estos retardos fueron de hasta 10 minutos [25, 74].

Capítulo 3

Diseño de una red compleja para los sistemas biológicos de orden fraccionario con retardos

En este capítulo se aborda el diseño de la red compleja el cual se implementa con los sistemas biológicos de orden fraccionario con retardos temporales propuestos en el capítulo 2.

3.1. Programación de una red compleja de N nodos para sistemas de orden fraccionario con retardos

Para el desarrollo de un código en Python que modela una red compleja para sistemas de orden fraccionario se usó el modelo matemático de una red compleja y sus parámetros en forma matricial vistos en la sección 1.3.2.

Para representar una red compleja de N nodos se toma en cuenta la representación en matrices de los parámetros del modelo de una red compleja ya que es más fácil añadir elementos a las matrices que añadir ecuaciones, como se muestra a continuación.

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & \cdots & 1 \\ 1 & 0 & 1 & \cdots & 1 \\ 1 & 1 & 0 & \cdots & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & 1 & 1 & \cdots & 0 \end{pmatrix}, \quad (3.1)$$

$$\Gamma = \begin{pmatrix} r_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & r_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & r_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & r_n \end{pmatrix}. \quad (3.2)$$

Para poder simular cada variable es necesario representar las variables como un vector de estados de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \vec{x}_i &= [x_1, x_2, x_3 \cdots, x_N]^T, \\ \vec{y}_i &= [y_1, y_2, y_3 \cdots, y_N]^T, \\ \vec{z}_i &= [z_1, z_2, z_3 \cdots, z_N]^T, \end{aligned} \quad (3.3)$$

donde i representa el número de nodo y N el número total de nodos.

A continuación, se muestra el código de una red compleja de tipo mundo pequeño con N nodos para sistemas de orden fraccionario:

```

1 # Parámetros del método numérico:
2 alpha= 0.9988 # Orden fraccionario
3 tau= 0.12 # Valor del retardo
4 Re= 100
5 h= 1/Re
6 lm= (h*500)
7 vtau= [*numpy.arange(0,tau,h)] # Vector de tau
8 ttau= int(tau*Re) # Tamaño de vector tau
9
10 # Parámetros de la red compleja:
11 R= 6 # Número de nodos
12 J= 2 # Conexiones con nodos vecinos
13 G = nx.watts_strogatz_graph(R,J,p) # Grafo Mundo Pequeño con
14 # probabilidad de conexión
15 # aleatoria (p:0-1)
16 fig1=plt.figure(1)
17 nx.draw_circular(G) # Forma del grafo circular
18 fig1.show()
19 A = nx.to_numpy_matrix(G) # Matriz de acoplamientos A
20
21 # Condición de difusividad:
22 for i in range(R): A[i,i] = -np.sum(A[i])
23 # Fuerza de acoplamiento:
24 sigma = 1
25 # Matriz de acoplamientos internos [x,y,z]:
26 Gamma = [1,1,1]
27 # Tiempos:
28 px1, px2 = 200, 400
29 t1 = np.arange(0.0,px1,h) # Tiempo sin acoplamiento
30 t2 = np.arange(0.0,px2,h) # Tiempo con acoplamiento
31 t = np.arange(0.0, px1+px2, h) # Tiempo total

```

Del código anterior, se muestran los parámetros tanto del método numérico de Grünwald Letnikov como de los parámetros de la red compleja de tipo mundo pequeño, que se define en la línea 13, donde R es el número de nodos de la red, J la conexión con nodos vecinos y p la probabilidad de que la conexión sea aleatoria. Además de que se especifican los tiempos de iteración necesarios, donde $t1$ es el parámetro de tiempo sin acoplamiento que corresponde a un tiempo igual a 200 y $t2$ corresponde al tiempo restante en el que hay acoplamiento con el fin de apreciar como los sistemas se sincronizan.

Para llevar a cabo el acoplamiento es necesario definir cuáles y cuantos son los nodos que componen la red, en este caso los nodos serán los sistemas biológicos de orden fraccionario que se programaron en base al método numérico de Grünwald Letnikov al igual que como se realizó en MATLAB, este programa se muestra a continuación y se repite el número de nodos que se requiera, además que por cada nodo se ocupan condiciones iniciales distintas para generar sistemas con diferente comportamientos.

```
1 # Sistema no acoplado
2 def Sistema(C,t,s0x,s0y,s0z):
3     n = len( t )
4     x= np.zeros(n+1) # Variable x
5     y= np.zeros(n+1) # Variable y
6     z= np.zeros(n+1) # Variable z
7     xx= np.zeros((n,R))
8     yy= np.zeros((n,R))
9     zz= np.zeros((n,R))
10
11     for i in range (R):
12         # Condiciones iniciales
13         x[0]= s0x[i]
14         y[0]= s0y[i]
15         z[0]= s0z[i]
16
17         # Memoria corta
18         for k in range(n):
19             lim= (lm/h)
20             if k <= lim:
21                 v=0
22             else:
23                 v=k-lim
24
25             v=int(v)
26             Cr= C[0:k-v+1]
27             rev= Cr[::-1]
28             sx= rev* x[v:k+1]
29             sy= rev* y[v:k+1]
30             sz= rev* z[v:k+1]
31             Sx=sum(sx)
32             Sy=sum(sy)
33             Sz=sum(sz)
34
```

```

35     # Sistema con retardo
36     r= k-ttau
37     if r<=0:
38         r=0
39     fx= ((p*x[k]*z[k])/(g+z[k]))-B1*x[r]*z[r]-d*x[k]
40     fy= a*y[k]*(1-y[k])-y1*y[k]*z[k]
41     fz= z[k]*(1-z[k])-B2*x[r]*z[r]-y2*y[k]*z[k]
42
43     # Método de solución numérico
44     x[k+1]=(fx*h**alpha)-Sx
45     y[k+1]=(fy*h**alpha)-Sy
46     z[k+1]=(fz*h**alpha)-Sz
47
48     xx[k,i]=x[k]; yy[k,i]=y[k]; zz[k,i]=z[k]
49     return np.array(xx), np.array(yy),np.array(zz);

```

De la misma manera se diseña la red, añadiendo el acoplamiento en el sistema por cada nodo, a diferencia de que las condiciones iniciales son los valores finales del sistema sin acoplamiento.

```

1  # Sistema acoplado
2  def RedSistema(x,y,z,C,t,tt):
3      n = len( t )
4      X= np.zeros(n+1)      # Variable x
5      Y= np.zeros(n+1)      # Variable y
6      Z= np.zeros(n+1)      # Variable z
7      xx= np.zeros((n,R))
8      yy= np.zeros((n,R))
9      zz= np.zeros((n,R))
10     m= tt-1
11
12     for k in range (n):
13         K= m+k
14         for i in range (R):
15             if k ==0:
16                 X[0]= x[m, i]
17                 Y[0]= y[m, i]
18                 Z[0]= z[m, i]
19             # Acoplamiento
20             SumaX = 0; SumaY = 0; SumaZ = 0
21             for j in range(R):
22                 SumaX += sigma*A[i,j]*Gamma[0]*x[K,j]
23                 SumaY += sigma*A[i,j]*Gamma[1]*y[K,j]
24                 SumaZ += sigma*A[i,j]*Gamma[2]*z[K,j]
25             # Memoria corta
26             lim= (lm/h)
27             if K <= lim:
28                 v=0
29             else:
30                 v=K-lim
31             v=int(v)
32             Cr= C[0:K-v+1]

```

```

33     rev= Cr[:, :-1]
34     sx= rev* x[v:K+1,i]
35     sy= rev* y[v:K+1,i]
36     sz= rev* z[v:K+1,i]
37     Sx=sum(sx)
38     Sy=sum(sy)
39     Sz=sum(sz)
40     # Sistema con retardo
41     r= K-ttau
42     if r<=0:
43         r= 0
44     fx= ((p*x[K,i]*z[K,i])/(g+z[K,i]))-B1*x[r,i]*z[r,i]-d*x[K
,i]+ SumaX
45     fy= a*y[K,i]*(1-y[K,i])-y1*y[K,i]*z[K,i]
+ SumaY
46     fz= z[K,i]*(1-z[K,i])-B2*x[r,i]*z[r,i]-y2*y[K,i]*z[K,i]
+ SumaZ
47
48     # M\etodo de soluci\on n\umerico
49     X[k+1]=(fx*h**alpha)-Sx
50     Y[k+1]=(fy*h**alpha)-Sy
51     Z[k+1]=(fz*h**alpha)-Sz
52
53     xx[k,i]=X[k+1]; yy[k,i]=Y[k+1]; zz[k,i]=Z[k+1]
54
55     x=np.append(x, [xx[k]], axis=0)
56     y=np.append(y, [yy[k]], axis=0)
57     z=np.append(z, [zz[k]], axis=0)
58     return np.array(x), np.array(y), np.array(z);

```

3.1.1. Error

La mejor forma de corroborar que la red esta sincronizada es calculando el error, el cual se define como la diferencia entre las variables como se muestra en la ecuación (3.4). Usando la formula $N(N - 1)/2$ donde i y j corren de 1 a N y N es el número de nodos, se pueden calcular las posibles variables del error, uno por cada posible par de nodos.

$$e_{ij} = x_j - x_i \quad \forall i, j = 1, \dots, N. \quad (3.4)$$

A continuación, se muestra el segmento de código que es añadido al código anterior para obtener el cálculo de los errores.

```

1
2 fig=plt.figure(1)# error
3 for i in range(R):
4     for j in range(i+1,R):
5         plt.subplot(311)

```

```

6     plt.plot(t,[np.abs(xi[i]-xi[j]) for xi in X],color=colors[i])
7     plt.axvline(x=px1,linewidth=1.,color='red',linestyle='--')
8
9     plt.subplot(312)
10    plt.plot(t,[np.abs(xi[i]-xi[j]) for xi in Y],color=colors[i])
11    plt.axvline(x=px1,linewidth=1.,color='red',linestyle='--')
12
13    plt.subplot(313)
14    plt.plot(t,[np.abs(xi[i]-xi[j]) for xi in Z],color=colors[i])
15    plt.axvline(x=px1,linewidth=1.,color='red',linestyle='--')
16 plt.show()

```

3.1.2. Control por *Pinning*

El control por *Pinning* consiste en aplicar un control local a algunos de los nodos de la red, de tal forma que se logre el control de la red completa. El control por *Pinning* consiste en conectar un nodo maestro a la red compleja siguiendo la ecuación (3.5) [75, 76].

$$\dot{x}_i(t) = f(x_i(t)) + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma L + u_i, \quad (3.5)$$

donde $u_i(t) = -\bar{c}\zeta_i\Gamma(x_i - \bar{x})$ es añadido a cada ecuación diferencial que compone la red, con $\bar{c} = 1$ si hay conexión con el nodo maestro y $\bar{c} = 0$ si no hay conexión, ζ_i indica la fuerza de control y $(x_i - \bar{x})$ es la diferencia entre el nodo x_i , $i = 1, 2, \dots, N$ y el nodo maestro \bar{x} .

Por lo tanto, el control por *Pinning* se programó como muestra el código siguiente donde se agregó la etapa de control a la red:

```

1 #Sistema con control
2 def ControlSistema(x,y,z,C,t,tt,xm,ym,zm):
3     n = len( t )
4     X= np.zeros(n+1)           # Variable x
5     Y= np.zeros(n+1)           # Variable y
6     Z= np.zeros(n+1)           # Variable z
7     xx= np.zeros((n,R))
8     yy= np.zeros((n,R))
9     zz= np.zeros((n,R))
10    m= tt-1                       # tiempo inicial del control
11
12    for k in range (n):
13        K= m+k
14        for i in range (R):
15            if k ==0:
16                X[0]= x[m, i]
17                Y[0]= y[m, i]
18                Z[0]= z[m, i]
19            # Acoplamiento

```

```

20     SumaX = 0; SumaY = 0; SumaZ = 0
21     for j in range(R):
22         SumaX += sigma*A[i,j]*Gamma[0]*x[K,j]
23         SumaY += sigma*A[i,j]*Gamma[1]*y[K,j]
24         SumaZ += sigma*A[i,j]*Gamma[2]*z[K,j]
25     # Memoria corta
26     lim= (lm/h)
27     if K <= lim:
28         v=0 ####
29     else:
30         v=K-lim
31
32     v=int(v)
33     Cr= C[0:K-v+1]
34     rev= Cr[::-1]
35     sx= rev* x[v:K+1,i]
36     sy= rev* y[v:K+1,i]
37     sz= rev* z[v:K+1,i]
38     Sx=sum(sx)
39     Sy=sum(sy)
40     Sz=sum(sz)
41     # Sistema con retardo
42     r= K-ttau
43     if r<=0:
44         r= 0
45     # Conexiones con nodo maestro
46     if i<=Rm:
47         cc=1
48     else:
49         cc=0
50     # Control
51     controlX= cc*sigma*fc*(xm[K]-x[K,i])
52     controlY= cc*sigma*fc*(ym[K]-y[K,i])
53     controlZ= cc*sigma*fc*(zm[K]-z[K,i])
54
55     # Sistema con acoplamiento y control
56     fx= ((p*x[K,i]*z[K,i])/(g+z[K,i]))-B1*x[r,i]*z[r,i]-d*x[K
,i]+ SumaX + controlX
57     fy= a*y[K,i]*(1-y[K,i])-y1*y[K,i]*z[K,i]
+ SumaY + controlY
58     fz= z[K,i]*(1-z[K,i])-B2*x[r,i]*z[r,i]-y2*y[K,i]*z[K,i]
+ SumaZ + controlZ
59
60     X[k+1]=(fx*h**alpha)-Sx
61     Y[k+1]=(fy*h**alpha)-Sy
62     Z[k+1]=(fz*h**alpha)-Sz
63
64     xx[k,i]=X[k+1]; yy[k,i]=Y[k+1]; zz[k,i]=Z[k+1]
65
66     x=np.append(x, [xx[k]], axis=0)
67     y=np.append(y, [yy[k]], axis=0)

```

```
68     z=np.append(z, [zz[k]], axis=0)
69     return np.array(x), np.array(y), np.array(z);
```

3.2. Sincronización del sistema de orden fraccionario que describe la evolución de células tumorales

Del modelo que describe el crecimiento tumoral se busca que la población celular sea mínima, moviendo el sistema hacia un estado de equilibrio sano y estable ya que es posible interrumpir un tratamiento en ese estado debido a que el sistema continúa avanzando hacia un estado libre de enfermedad de acuerdo con *Khajanchi et al* [49].

En la naturaleza las células normales y las células tumorales compiten por los recursos disponibles mientras que las células inmunes y las células tumorales combaten entre ellas. Por lo que se buscan tratamientos que minimicen la población tumoral final, así como la población tumoral promedio a lo largo del tiempo, mientras se mantienen las células normales por encima del nivel requerido, esto se traduce en obtener un resultado libre de tumores o un ambiente de coexistencia en el que se mantenga al sistema estable [77, 77, 78].

La sincronización de las células de mamíferos es esencial para las investigaciones que involucran la proliferación celular. Todavía no se ha encontrado un método simple para obtener sincronía en todo tipo de células, a través de varios ciclos y con perturbaciones metabólicas mínimas. Un posible tratamiento consiste en sincronizar células normales y tumorales reversiblemente en la fase G1 del ciclo celular, mediante un tratamiento a base Lovastatina, usado normalmente para disminuir la cantidad de colesterol en la sangre. Lo anterior debido a que es posible detener la proliferación de las células malignas en la fase G1 del ciclo celular, además de que la sincronización inducida por Lovastatina puede usarse para lograr un gran número de células en la fase G1 y la eficacia de la sincronización inducida por Lovastatina no está relacionada con el tipo de célula [77–83].

Se ha demostrado que la Lovastatina detiene diferentes tipos de células en la fase G1, además de tener las siguientes ventajas: La sincronización inducida por Lovastatina puede usarse para lograr un gran número de células en la fase G1; 4) La eficacia de la sincronización inducida por Lovastatina no está relacionada con el tipo de célula, la densidad celular y el medio de cultivo, por lo que es una herramienta interesante para combatir la proliferación de células tumorales que pueden provocar cáncer [78, 81, 82].

3.2.1. Modelo matemático de la red compleja

Una red compleja es la representación de un sistema complejo, esta se compone de varios nodos enlazados entre sí, los cuales representan a los sistemas que integran la red [4, 69, 70, 73].

Para el desarrollo de la red compleja del sistema de orden fraccionario propuesto se usó una red tipo Mundo Pequeño, ya que este tipo de red ha demostrado ser la que mejor representa a los sistemas biológicos [4, 37, 68]. Las características principales de la red de mundo pequeño es que poseen una pequeña longitud de camino promedio y un gran coeficiente de agrupamiento.

Así como se mencionó en el capítulo 1, las redes complejas también tienen su representación matemática, dada por la ecuación (3.6).

$$\dot{x}_i = f(x_i) + c \sum_{j=1, j \neq i}^N a_{ij} \Gamma L, \quad (3.6)$$

donde $f(x)$ es la función del sistema propuesto, c es la fuerza de acoplamiento, Γ es la matriz de acoplamiento interno, a_{ij} representa la conexión entre nodos i y j dada por el grafo, siendo 1 si hay conexión y 0 en caso contrario y L la diferencia entre el nodo vecino y actual $x_j - x_i$ [4, 70].

Usando la ecuación (3.6), fue diseñada la red compleja del modelo que describe la evolución de las células tumorales de orden fraccionario con retardos temporales de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} D_t^q x_i(t) &= \frac{\rho x z}{g + z} - \beta_1 x(t - \tau) - \delta x + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma (x_j(t) - x_i(t)), \\ D_t^q y_i(t) &= \alpha y(1 - y) - \gamma_1 y z + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma (y_j(t) - y_i(t)), \\ D_t^q z_i(t) &= z(1 - z) - \beta_2 x(t - \tau) z(t - \tau) - \gamma_2 y z + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma (z_j(t) - z_i(t)). \end{aligned} \quad (3.7)$$

Debido a que el tratamiento propuesto actúa sobre las células tumorales y normales se seleccionó $\Gamma = [1, 1, 0]$, ya que estos parámetros están representados por las variables x y y del sistema.

3.2.2. Programación de la red compleja

En base al modelo de red propuesto en la ecuación (3.7) y a la representación en matrices de los parámetros que componen la red compleja, fue diseñada una red compleja, donde cada nodo está compuesto por el modelo de orden fraccionario con retardos de la ecuación (2.10).

El modelo propuesto por *Khajanchi et al.*, representa una población celular de entre 10^8 a 10^9 equivalente a una población de células normales con capacidad de carga con un volumen aproximado a una esfera con diámetro entre 5.8 y 12.4 centímetros, aunque depende de cada tumor [23]. Por lo tanto, se propone una red de 6 nodos debido a que representa una región aceptable para examinar la población de células tumorales.

En la Figura 3.1 se muestran los grafos, series de tiempo y gráfica de error obtenidos al usar diferentes valores para la fuerza de acoplamiento la red compleja de tipo mundo pequeño y con condiciones iniciales aleatorias en los rangos $0.05 < x(0) < 0.5$, $0.05 < y(0) < 0.6$ y $0.05 < z(0) < 0.6$. Considerando el valor de $c = 0.8$, ,probabilidad de conexión $p = 0.5$ y conexión con nodos vecinos $J = 4$ para la Figura 3.1 (a), (b) y (c), $c = 0.5$, $J = 4$ y $p = 0.5$ para la Figura 3.1 (d), (e) y (f), y $c = 0.2$, $J = 4$ y $p = 0.5$ para la Figura 3.1 (g), (h) y (i) además de mostrar un límite de tiempo $t(d) = 200$ a partir del cual se realiza la sincronización en las gráficas de series de tiempo y error completo. Comparando los resultados se observa que la sincronización es mejor al aumentar la fuerza de acoplamiento c ya que entre mayor sea c menor es el error de sincronización.

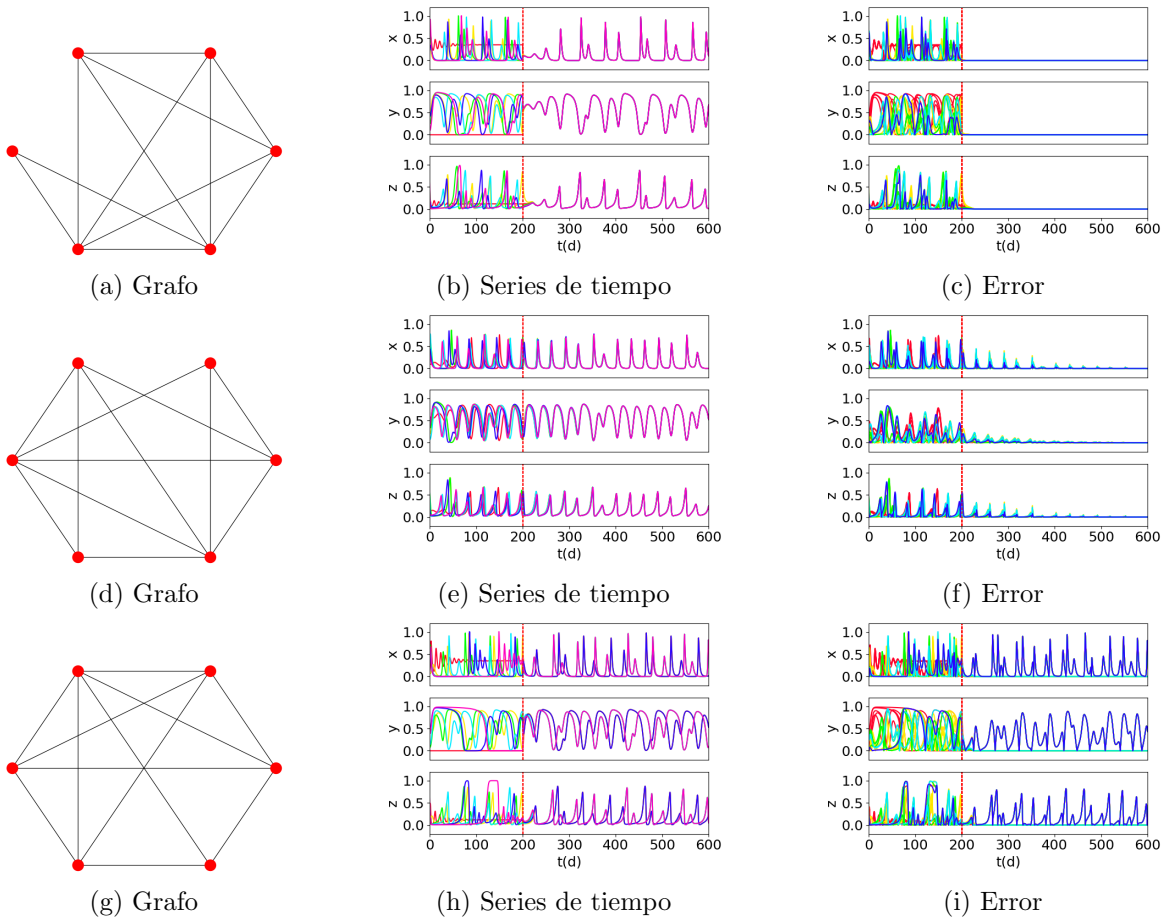


Figura 3.1: Resultados de la red compleja del modelo de evolución tumoral de orden fraccionario con retardos temporales con $c = 0.8$ (a), (b) y (c), $c = 0.5$ (d), (e) y (f), y $c = 0.2$ (g), (h) y (i).

En la Figura 3.2 se muestran las series de tiempo y el atractor que se forma después de la etapa de sincronización a partir de $t = 200$ usando una fuerza de acoplamiento $c = 0.8$; para estas figuras se ocuparon las siguientes condiciones iniciales:

$x_i[0] = [0.1, 0.23992, 0.131882, 0.425695, 0.422928, 0.353096]$, $y_i[0] = [0.55, 0.265438, 0.552736, 0.0845128, 0.356163, 0.323553]$ y $z_i[0] = [0.12, 0.526941, 0.530642, 0.546314, 0.188711, 0.0677966]$ con $i = 1, 2, \dots, N$ y $N = 6$.

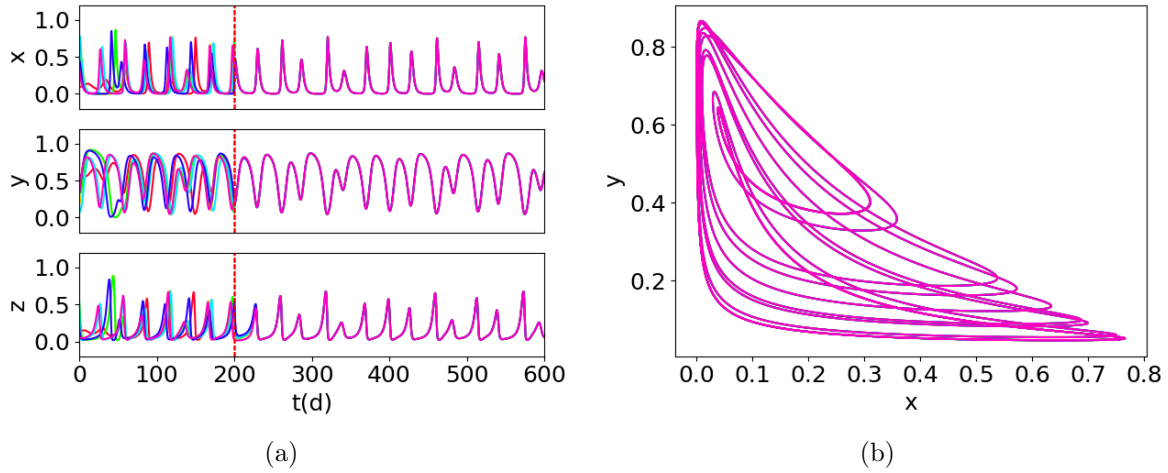


Figura 3.2: Series de tiempo (a) y atractor (b) de la red propuesta de 6 nodos para el sistema de evolución tumoral de orden fraccionario con retardos.

3.2.3. Control de la red compleja

Los dos estados de equilibrio que el sistema debería abordar idealmente, en el contexto del desarrollo de la terapia de tratamiento son: el equilibrio libre de tumores y cualquier equilibrio coexistente entre las células normales y las células tumorales debido a que en estos estados la población celular normal está cerca de su estado saludable. Por lo tanto, se propone un control que estabilice la red compleja debido a que la sincronización por sí sola produce un comportamiento caótico.

Como se mencionó anteriormente, el uso de un tratamiento a base de Lovastatina ha demostrado sincronizar las células tumorales y normales a un estado de la fase del ciclo celular donde es posible detener la producción de células tumorales estabilizando la reproducción de estas células. Por lo tanto, se propone el uso de un control por *Pinning* que emule el tratamiento propuesto para sincronizar la red a un comportamiento estable.

Usando la ecuación (3.5) para el control por *Pinning*, es añadido a cada ecuación diferencial que compone la red $u_i(t) = -\bar{c}_i \Gamma(x_i - \bar{x})$ como se muestra en la ecuación (3.8) para la red de evolución de las células tumorales,

$$\begin{aligned}
 D_t^q x_i(t) &= \frac{\rho x z}{g + z} - \beta_1 x(t - \tau) - \delta x + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma(x_j - x_i) + \bar{c} \zeta_i \Gamma(x_i - \bar{x}), \\
 D_t^q y_i(t) &= \alpha y(1 - y) - \gamma_1 y z + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma(y_j - z_i) + \bar{c} \zeta_i \Gamma(y_i - \bar{y}), \\
 D_t^q z_i(t) &= z(1 - z) - \beta_2 x(t - \tau) z(t - \tau) - \gamma_2 y z + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma(z_j - z_i) + \bar{c} \zeta_i \Gamma(z_i - \bar{z}),
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

donde el nodo maestro es dado por el mismo sistema de orden fraccionario de la ecuación 2.5 pero con $q = 0.96$ y representa una población recuperada mediante un tratamiento externo, en este caso puede ser Lovastatina. El valor de q fue escogido en base a la Figura 2.6, ya que con este valor para el orden fraccionario el sistema muestra un comportamiento estable, el cual se puede observar en la Figura 3.3 que muestra las series de tiempo y fase del nodo maestro respectivamente.

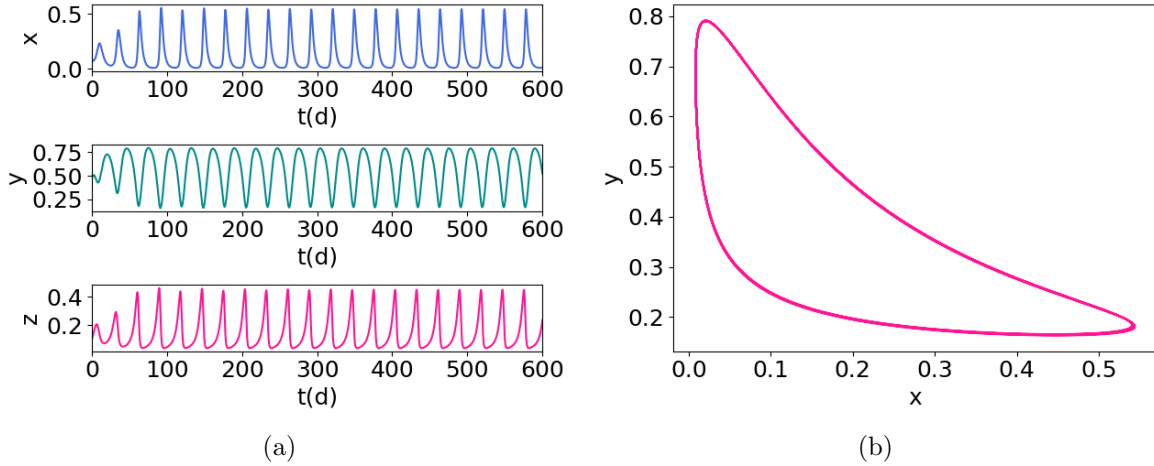


Figura 3.3: Series de tiempo (a) y atractor (b) del nodo maestro propuesto para el control.

El control por *Pinning* consiste en incorporar un nodo maestro a la red que puede estar conectado a diferente número de nodos, esto indica que el acoplamiento es mejor entre más nodos estén conectados al nodo maestro, este comportamiento se puede apreciar en la Figura 3.4 donde se realizaron pruebas de control por *Pinning* aplicado a 1, 2 y 3 nodos de la red; para estos resultados se usaron las siguientes condiciones iniciales: $x_i[0] = [0.1, 0.23992, 0.131882, 0.425695, 0.422928, 0.353096]$, $y_i[0] = [0.55, 0.265438, 0.552736, 0.0845128, 0.356163, 0.323553]$ y $z_i[0] = [0.12, 0.526941, 0.530642, 0.546314, 0.188711, 0.0677966]$ con $i = 1, 2, \dots, N$ y $N = 6$.

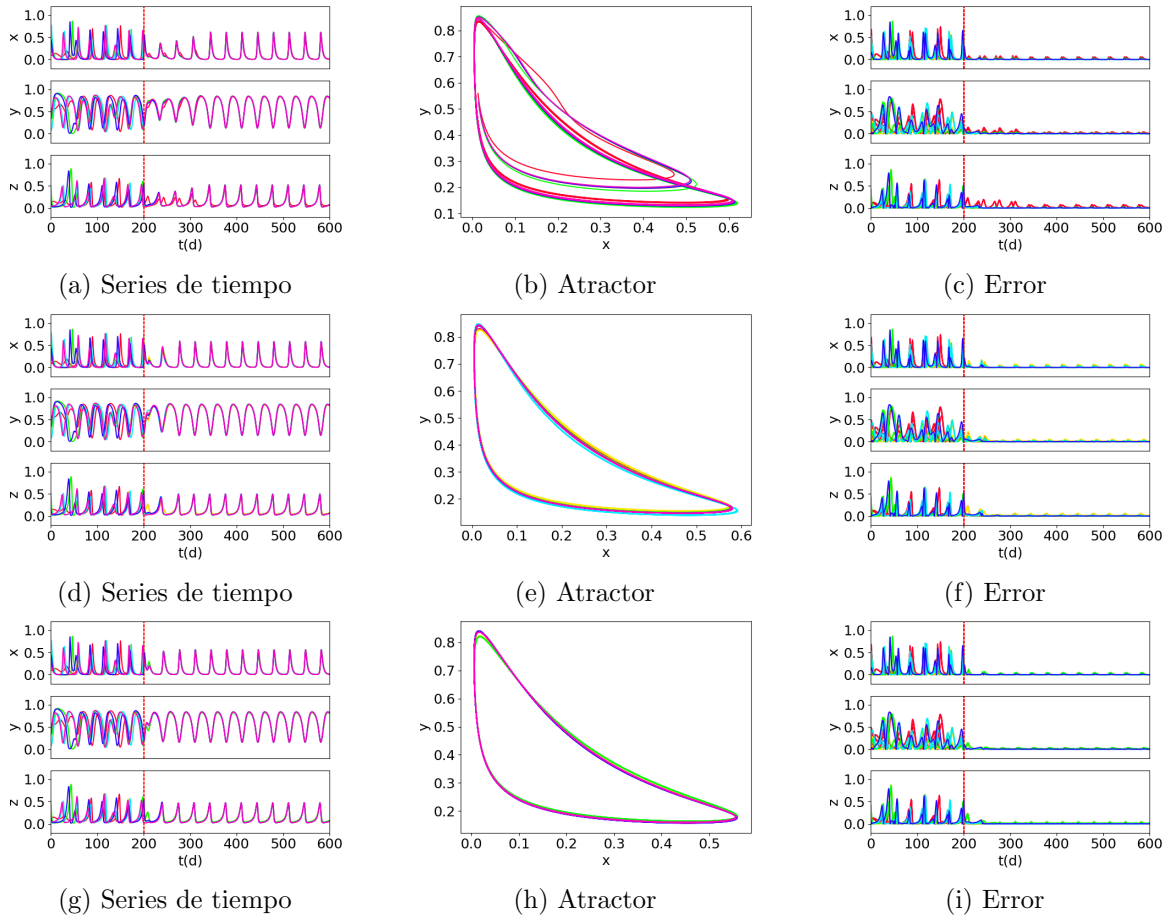


Figura 3.4: Resultados de la red compleja con control por *Pinning* a 1 nodo (a), (b) y (c), a 2 nodos (d), (e) y (f) y a 3 nodos (g), (h) y (i).

Diferentes estudios muestran la alta eficacia de la Lovastatina para regresar a la fase G1 diferentes tipos de células relacionadas con el cáncer, por lo que se puede concluir que la probabilidad de sincronización es alta [80,83]. Por lo tanto se propone una fuerza acoplamiento $c = 0.8$ y para simular la alta probabilidad de sincronización en la red debido a la Lovastatina.

Para observar la diferencia entre la red sin acoplamiento, con acoplamiento y con control, se realizaron diferentes pruebas, usando las mismas condiciones iniciales que en la Figura 3.4. Estos resultados se muestran en la Figura 3.5 donde se ocupó una probabilidad de conexión $p = 0.5$, una fuerza de acoplamiento $c = 0.8$ y la conexión del nodo maestro fue de 2 nodos para el control por *Pinning*.

En consecuencia, la red compleja de orden fraccionario con retardos temporales propuesta, así como el control propuesto, describen el comportamiento relacionados con una sistema enfermo, en presencia de caos y un sistema saludable con un comportamiento periódico. En la Figura 3.5 se observa que la red compleja por si sola

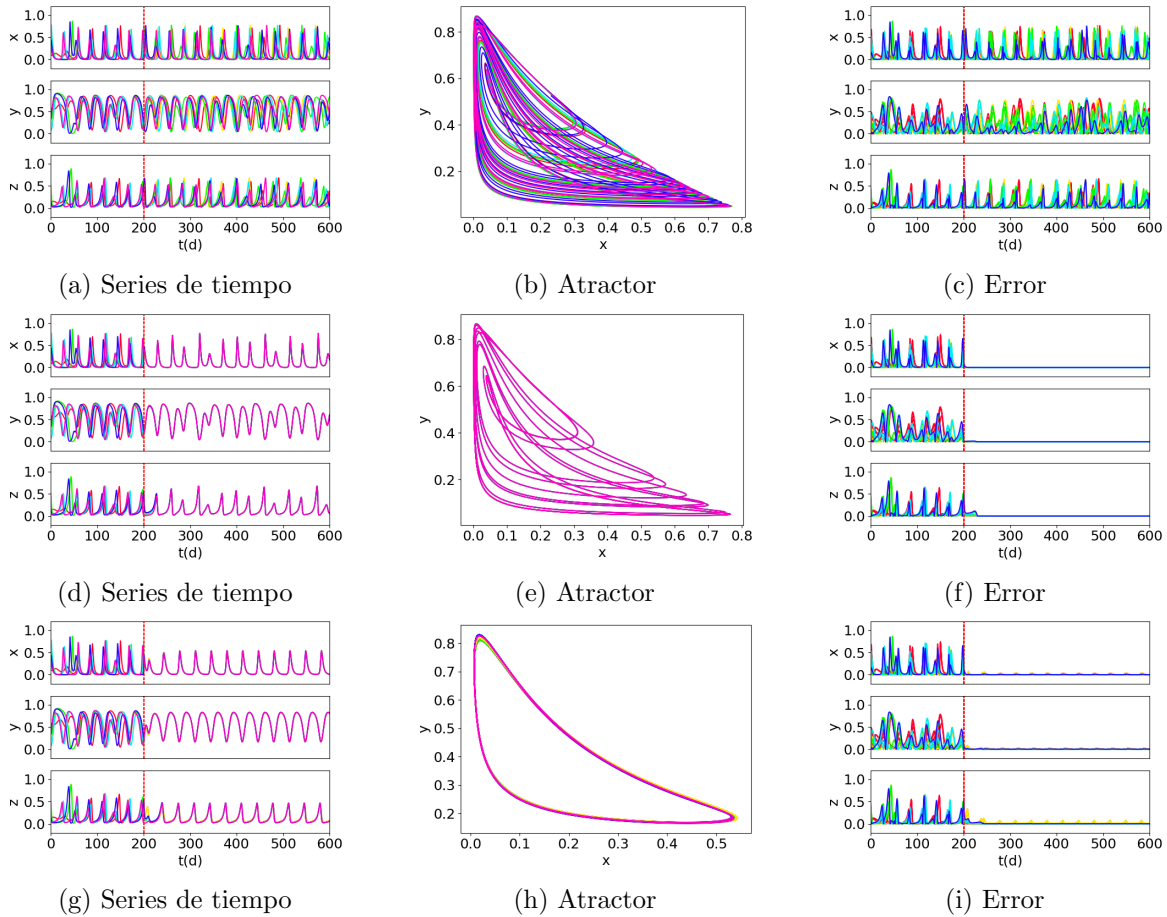


Figura 3.5: Resultados de la red compleja sin sincronización (a), (b) y (c), con sincronización (d), (e) y (f) y con control por *Pinning* (g), (h) y (i).

no estabiliza la red, sin embargo la red se sincroniza a un comportamiento caótico y al aplicar el control por *Pinning* la red compleja muestra un comportamiento estable el cual representa un estado saludable del sistema que coincide con el tratamiento sugerido [4, 49, 78].

3.3. Sincronización del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario

En el organismo humano el sistemas regulador glucosa-insulina describe como al ingerir alimentos estos son transformados en glucosa que viaja a través de la sangre hasta llegar al páncreas donde las células β al reconocer la glucosa generan insulina, la cual funciona como llave para que las células del organismo absorban la glucosa y la transformen en energía.

Cuando el ajuste entre glucosa e insulina no funciona correctamente puede derivar en diabetes. Existen dos principales tipos de diabetes, la diabetes mellitus tipo 1 se produce cuando el páncreas no genera suficiente insulina provocando la acumulación de glucosa en la sangre. En la diabetes mellitus tipo 2 las células del organismo no reconocen la insulina y por lo tanto no se activa la absorción de la glucosa por lo que esta permanece en la sangre. Por lo tanto, la producción de insulina es dependiente de la presencia de glucosa, así como la absorción de glucosa en la sangre depende de la presencia de insulina por lo que una correcta sincronización del sistema regulador glucosa-insulina permite mantener un nivel de glucosa saludable en la sangre [24, 68, 72].

Debido a que se ha demostrado que las células β se comunican entre sí para producir la cantidad de insulina necesaria que regule los niveles de glucosa, se propone el uso de una red compleja para describir la sincronización entre los niveles de insulina y glucosa debida a las células β del páncreas [24, 68, 72].

3.3.1. Modelo matemático de la red compleja

De igual manera que con el sistema que describe la evolución de las células tumorales, se propuso una red de tipo mundo pequeño para representar el sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos temporales debido a que al poseer una pequeña longitud de camino promedio y un gran coeficiente de agrupamiento ha demostrado ser el tipo de red compleja que mejor representa a los sistemas biológicos [4, 37, 68].

Por lo tanto, usando la representación matemática para redes complejas de la ecuación (3.6), se obtuvo la ecuación (3.9) que corresponde a la red compleja del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos temporales. Donde $\Gamma = [1, 1, 0]$, ya que estos parámetros son los que se desean acoplar y corresponden a la concentración de insulina x y la concentración de glucosa y , L esta representada por la diferencia entre el nodo vecino y el nodo actual $x_j - x_i$ y a_{ij} representa las conexiones entre nodos dadas por el grafo de tipo mundo pequeño.

$$\begin{aligned}
 D_t^q x_i(t) &= r_1 y(t - \tau_g) z(t - \tau_g) - r_2 x + c_1 z(t - \tau_g) + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma(x_j(t) - x_i(t)), \\
 D_t^q y_i(t) &= \frac{R_3 N}{z} - R_4 x(t - \tau_i) + C_2 + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma(y_j(t) - y_i(t)), \\
 D_t^q z_i(t) &= R_5 (y - \hat{y})(T - z) + R_6 z(T - z) - R_7 z + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma(z_j(t) - z_i(t)).
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

3.3.2. Programación de la red compleja

El modelo del sistema regulador glucosa-insulina propuesto describe las variaciones entre la concentración de glucosa e insulina debida a la población de células β . El

comportamiento caótico que muestra coincide con un mal funcionamiento en la generación de insulina por las células β por lo que se propone una red compleja de 6 nodos para abarcar una población mayor de células β además de poder simular poblaciones diferentes ya que la diabetes produce la degradación de las células β .

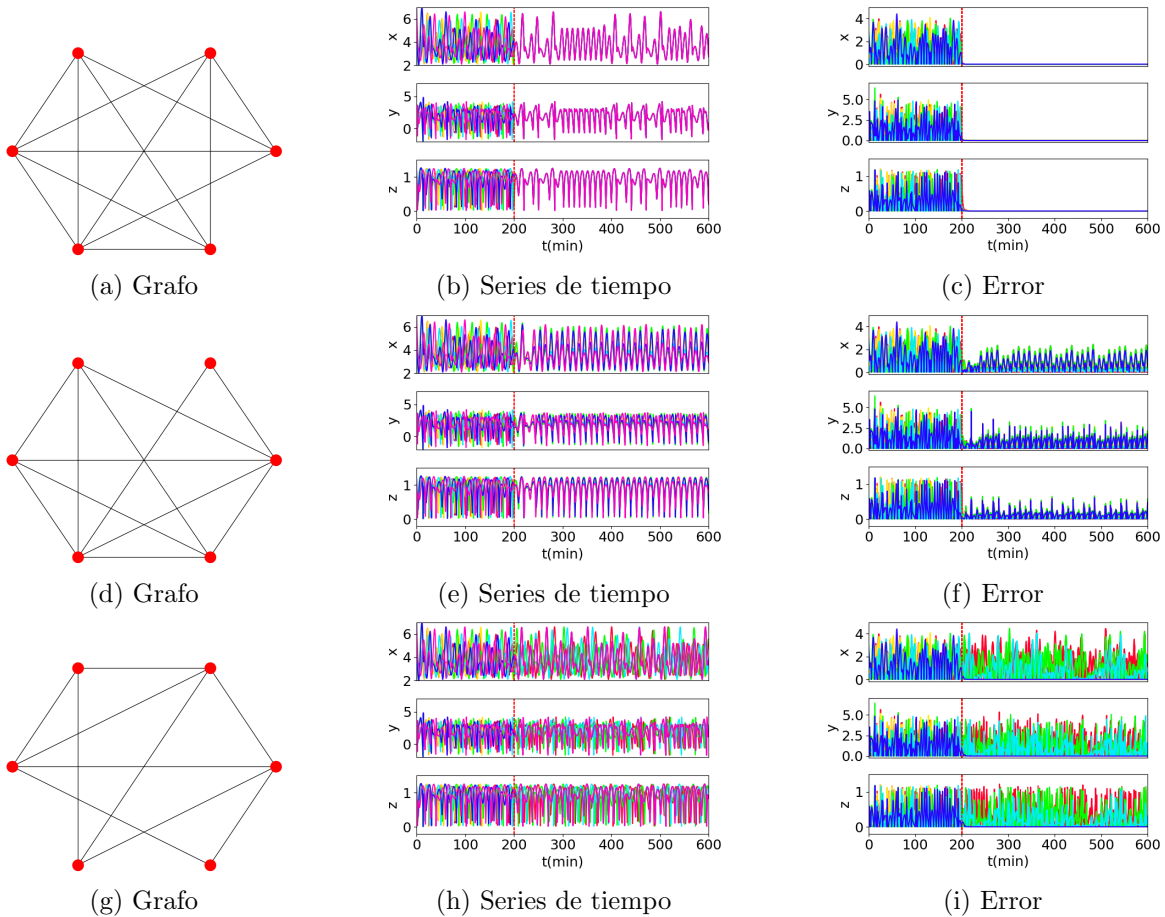


Figura 3.6: Resultados de la red compleja del modelo del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos temporales con $c = 0.8$ (a), (b) y (c), $c = 0.5$ (d), (e) y (f), y $c = 0.2$ (g), (h) y (i).

En la Figura 3.6 se muestran diferentes resultados de la sincronización ante diferentes valores para la fuerza de acoplamiento c y una probabilidad de conexión aleatoria $p = 0.5$ para la red tipo mundo pequeño. El acoplamiento se realiza a partir de $t = 200$ y las condiciones iniciales ocupadas son: $x_i[0] = [6.03, 6.51176, 4.62355, 7.33030, 4.44262, 7.42015]$, $y_i[0] = [1.79, 2.45326, 0.93703, 2.06561, 1.51147, 2.30192]$ y $z_i[0] = [0.82, 0.50857, 1.07258, 0.43502, 1.16460, 0.95785]$ con $i = 1, 2, \dots, N$ y $N = 6$.

De la Figura 3.6(b) anterior se observa que aun con un acoplamiento prácticamente completo se sigue generando un comportamiento aparentemente caótico el cual se puede corroborar en la Figura 3.7 que muestra el atractor generado después del acoplamiento.

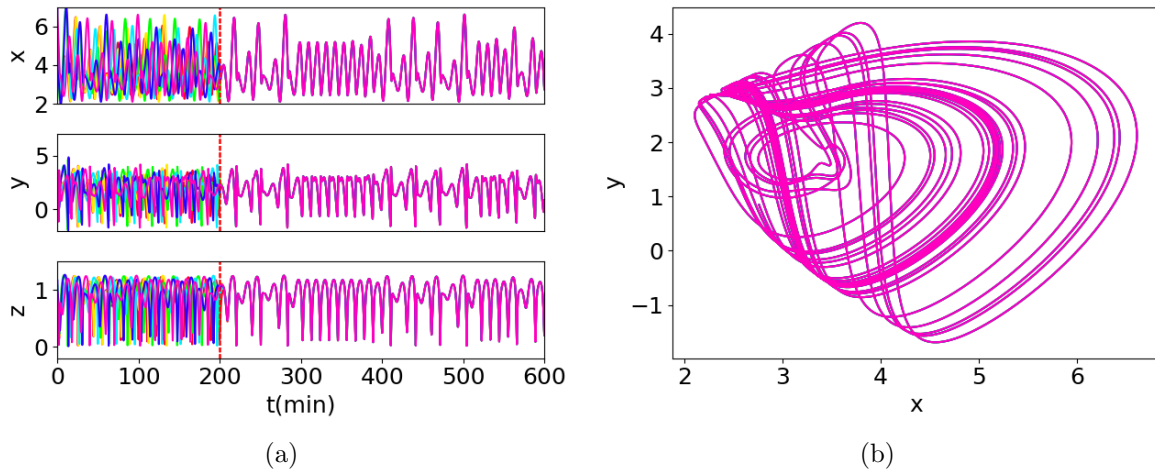


Figura 3.7: Series de tiempo (a) y atractor (b) de la red propuesta de 6 nodos para el sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos.

3.3.3. Control de la red compleja

Debido a que en la diabetes una constante es el mal funcionamiento de las células β es normal buscar soluciones a este mal que sean capaces de regenerar estas células a un estado saludable. Como muestra el estudio de *Sachs et al* [84] hecho en ratones, donde la población de células β en ratones tratados con la combinación de insulina pegilada (PEG-insulina) y GLP-1-estrógeno se localizó cerca de los niveles de población de células β de ratones sanos. Lo que mostró una recuperación funcional de las células β . Es decir, que estas células recuperaron su capacidad de comunicarse entre ellas para estabilizar la producción de insulina, mejorando la función de las células β y la hiperglucemia, ya que reduce los requerimientos diarios de insulina y aumenta la supervivencia y regeneración de células β provocando la remisión de la diabetes [84].

Por lo anterior se propone el uso de un control por *Pinning* para simular la acción del tratamiento propuesto por *Sachs et al* y al acoplamiento natural que tienen las células β . Para el control se usó la ecuación (3.5) y se aplicó al sistema de orden fraccionario con retardos, obteniendo la ecuación (3.10) donde $u_i(t) = -\bar{c}\zeta_i\Gamma(x_i - \bar{x})$ es añadido a cada ecuación diferencial que compone la red. Si hay conexión con el nodo maestro $\bar{c} = 1$ y $\bar{c} = 0$ si no hay conexión, ζ_i indica la fuerza de control y $(x_i - \bar{x})$ es la diferencia entre el nodo x_i , $i = 1, 2, \dots, N$ y el nodo maestro \bar{x} .

$$\begin{aligned}
 D_t^q x_i(t) &= r_1 y(t - \tau_g) z(t - \tau_g) - r_2 x + c_1 z(t - \tau_g) + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma(x_j - x_i) + \bar{c}_{\zeta_i} \Gamma(x_i - \bar{x}), \\
 D_t^q y_i(t) &= \frac{R_3 N}{z} - R_4 x(t - \tau_i) + C_2 + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma(y_j - y_i) + \bar{c}_{\zeta_i} \Gamma(y_i - \bar{y}), \\
 D_t^q z_i(t) &= R_5 (y - \hat{y})(T - z) + R_6 z(T - z) - R_7 z + c \sum_{j=1}^N a_{ij} \Gamma(z_j - z_i) + \bar{c}_{\zeta_i} \Gamma(z_i - \bar{z}).
 \end{aligned}
 \tag{3.10}$$

Para el control se propone un nodo maestro que simule a una sección regenerada de células β donde los niveles de insulina y glucosa se mantienen estables por lo que se seleccionó el sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos temporales con un valor de q donde el sistema es estable. Este nodo maestro se propone del diagrama de bifurcación de la Figura 2.13 donde se muestra el comportamiento deseado con $q = 0.85$ el cual se puede corroborar en la Figura 3.8 donde se usaron las condiciones iniciales $x[0] = 6.03$, $y[0] = 1.79$ y $z[0] = 0.82$.

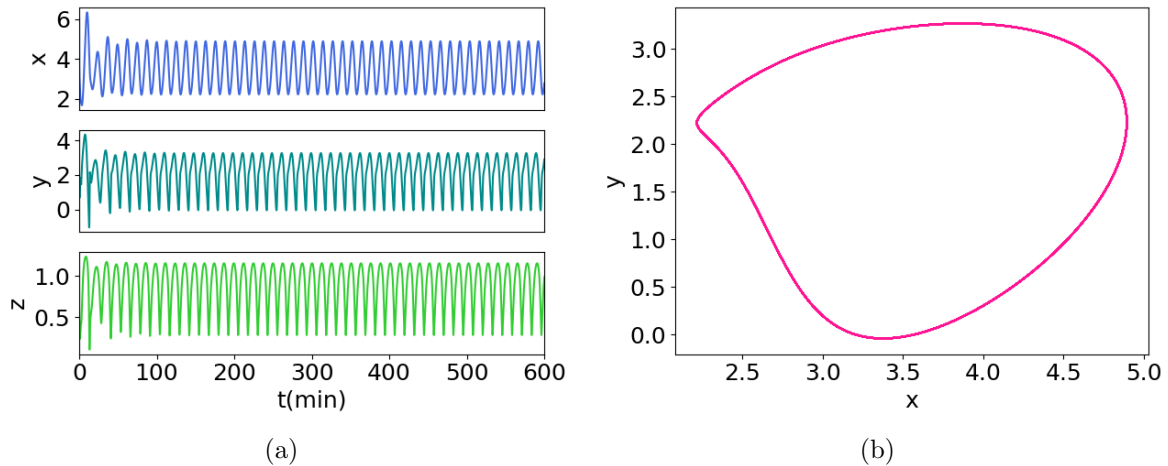


Figura 3.8: Series de tiempo (a) y atractor (b) del nodo maestro propuesto para el control.

Como se ha mencionado anteriormente el control por *Pinning* consiste en conectar un nodo maestro a la red compleja, esta conexión puede ser a uno o más nodos de la red, por lo que en la Figura 3.9 se muestran los resultados de usar el control por *Pinning* usando un número distinto de nodos de la red que tienen conexión con el nodo maestro. Para poder realizar comparaciones, se usaron las mismas condiciones iniciales que en la Figura 3.6, el control se realizó a partir del tiempo $t = 200$ y se usó una fuerza de acoplamiento $c = 0.8$ que simula un acoplamiento de células alto. Se observa que al aumentar la conexión entre los nodos de la red con el nodo maestro

el error disminuye, además de que el acoplamiento de la red muestra mayor similitud con el comportamiento del nodo maestro, esto se puede comprobar comparando estos resultados con los de la Figura 3.9 y la Figura 3.7 que corresponden a la red compleja sin control.

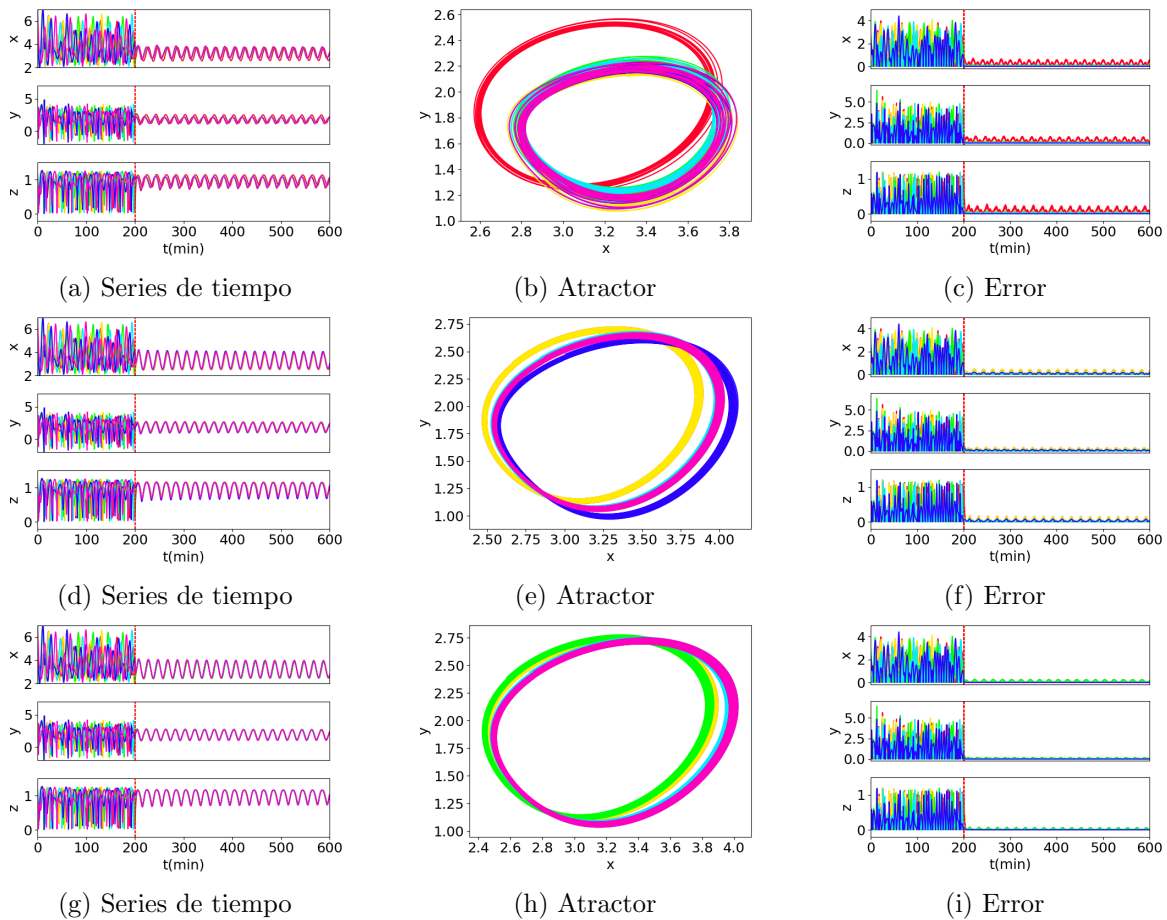


Figura 3.9: Resultados de la red compleja con control por *Pinning* a 1 nodo (a), (b) y (c), a 2 nodos (d), (e) y (f) y a 3 nodos (g), (h) y (i).

En la Figura 3.10 se muestran los diferentes resultados de la red al no presentar acoplamiento, con acoplamiento y con control por *Pinning*.

Por lo tanto, el modelo de red compleja, así como el control propuesto para la red del sistema regulador glucosa- insulina presentan diferentes dinámicas. La red compleja produce un comportamiento caótico el cual representa a un sistema enfermo, por lo que es necesario la incorporación de un control a la red para obtener un comportamiento estable (saludable) el cual se obtiene al aplicar un control por *Pinning* a la red compleja que emula el tratamiento a base de insulina pegilada con GLP-1-estrógeno [26, 84].

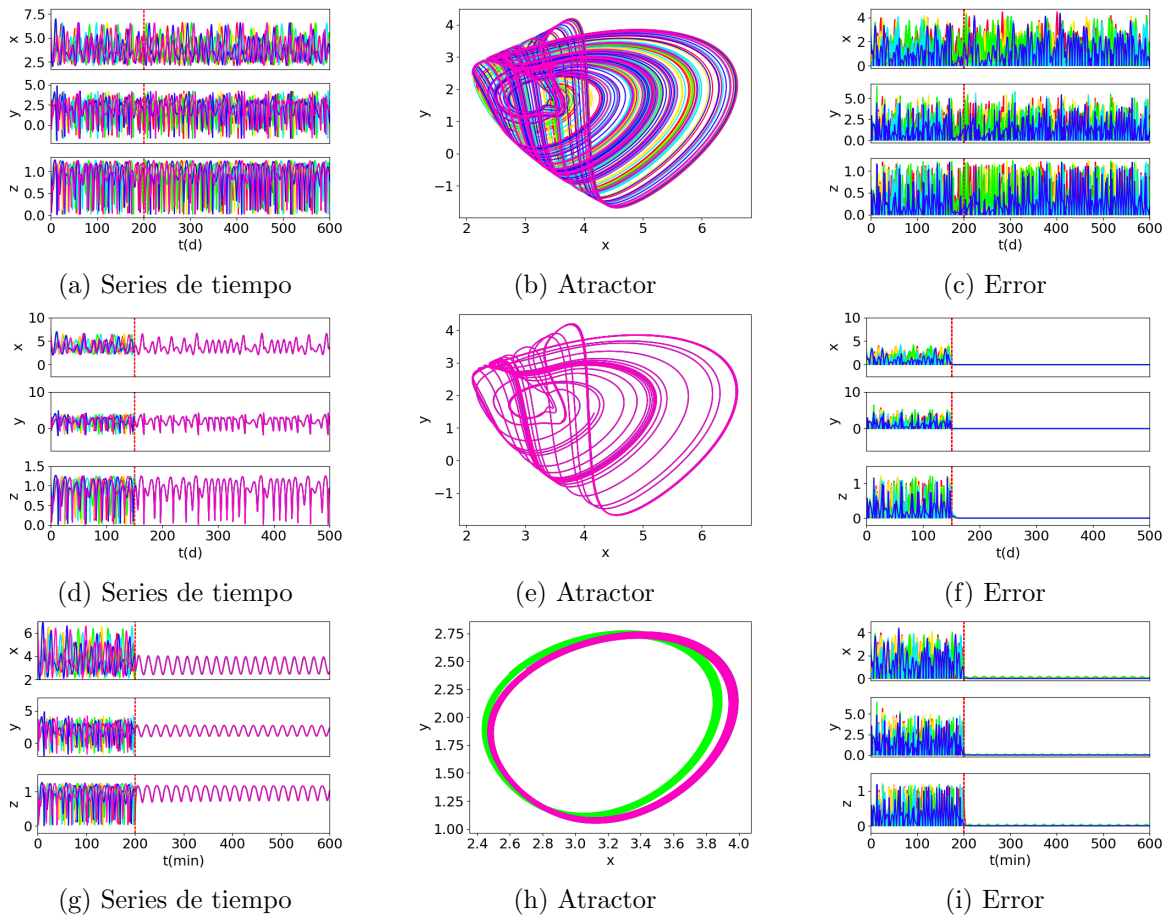


Figura 3.10: Resultados de la red compleja sin sincronización (a), (b) y (c), con sincronización (d), (e) y (f) y con control por *Pinning* (g), (h) y (i).

Capítulo 4

Implementación electrónica de los sistemas biológicos

En esta sección se abordan los elementos y pasos necesarios para la implementación electrónica de los sistemas propuestos, que sirven de preámbulo para la implementación de dichos sistemas en una red compleja [11, 41, 53].

Para la implementación de los sistemas se propuso el uso de la tarjeta ARM Raspberry Pi 3, debido a su bajo costo y compatibilidad con diversos esquemas de procesamiento de datos digitales.

4.1. Simulación en Python

Debido a la compatibilidad de la tarjeta ARM Raspberry Pi 3 con Python fue conveniente realizar los códigos de los sistemas biológicos en Python, para esto se tomaron en cuenta los códigos antes realizados usando MATLAB.

4.1.1. Simulación del modelo de evolución tumoral de orden fraccionario con retardos

El sistema de orden fraccionario que describe la evolución tumoral usando Python se muestra en la Figura 4.1, los resultados pueden ser comparados con los de la Figura 2.7 que corresponde al mismo sistema realizado en MATLAB.

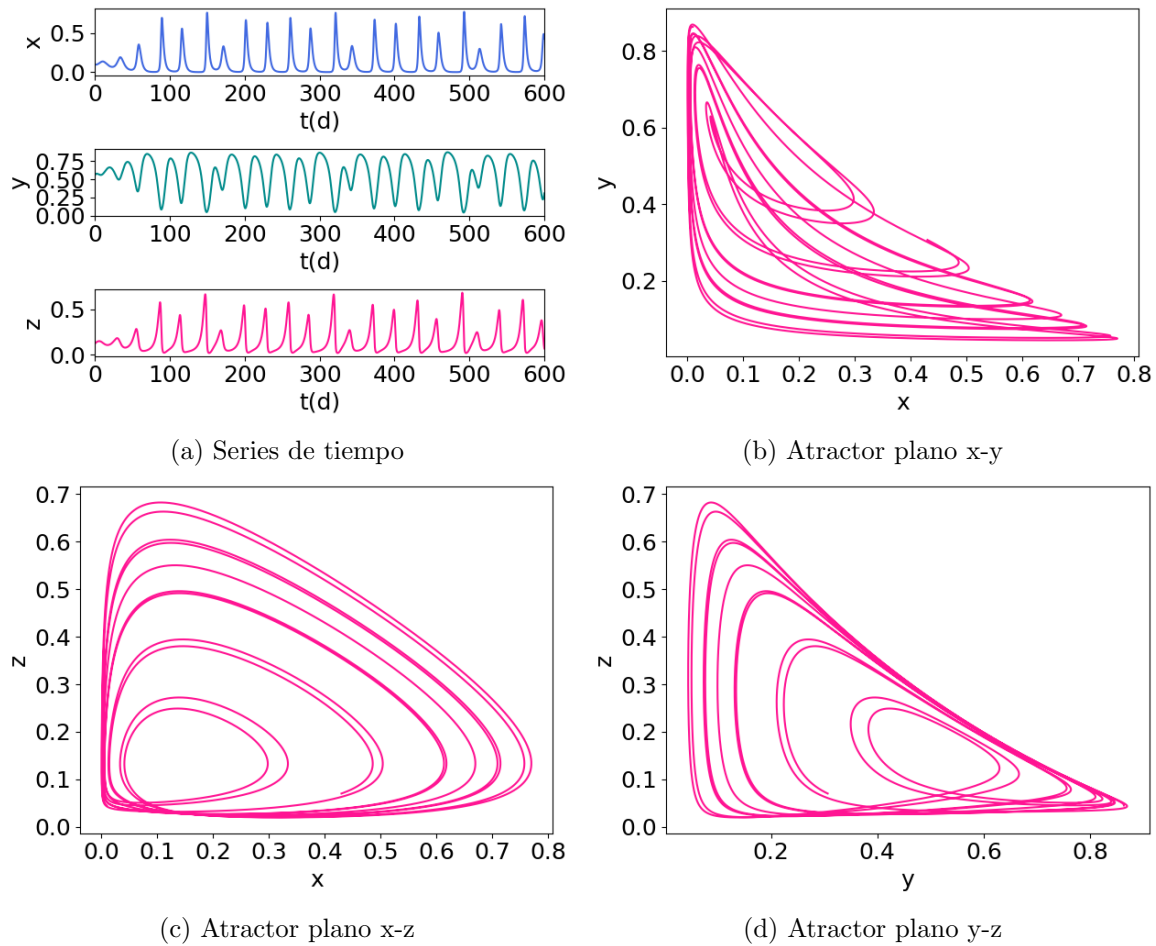


Figura 4.1: Series de tiempo (a) y atractor del plano $x - y$ (b), $x - z$ (c) y $y - z$ (d) del sistema propuesto de orden fraccionario con $q = 0.9988$, $\tau = 0.12$ y los parámetros descritos en la Tabla 2.1.

Una vez verificados los resultados con los antes obtenidos en MATLAB, se continuo con la transformación de los resultados a valores de 12 bits para poder obsérvalos en un osciloscopio mediante el siguiente código.

```

1 def dec_bin(num):
2     bina = [0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0]
3     if num == 0:
4         sal_bina = bina
5         return bina
6     else:
7         if num == 1:
8             bina[11] = 1
9             sal_bina = bina
10            return sal_bina
11            else:

```

```

12     for i in range(11):
13         div = num//2
14         res = num - div*2
15         bina[i] = res
16         num = div
17         if num == 1:
18             bina[i+1] = 1
19             sal_bina = bina[::-1]
20     return sal_bina

```

El código anterior muestra una función llamada *dec_bin* en la línea 1 donde *num* es el valor que se desea en binario. Una vez realizada la transformación se obtuvieron los resultados de la Figura 4.2 que muestran el resultado esperado en el osciloscopio donde se multiplicaron por cerca de 4500 los resultados de la Figura 4.1 con el fin de obtener la menor pérdida de información al momento de la implementación debido a que los datos del sistema son muy pequeños para ser transformados a datos de 12 bits.

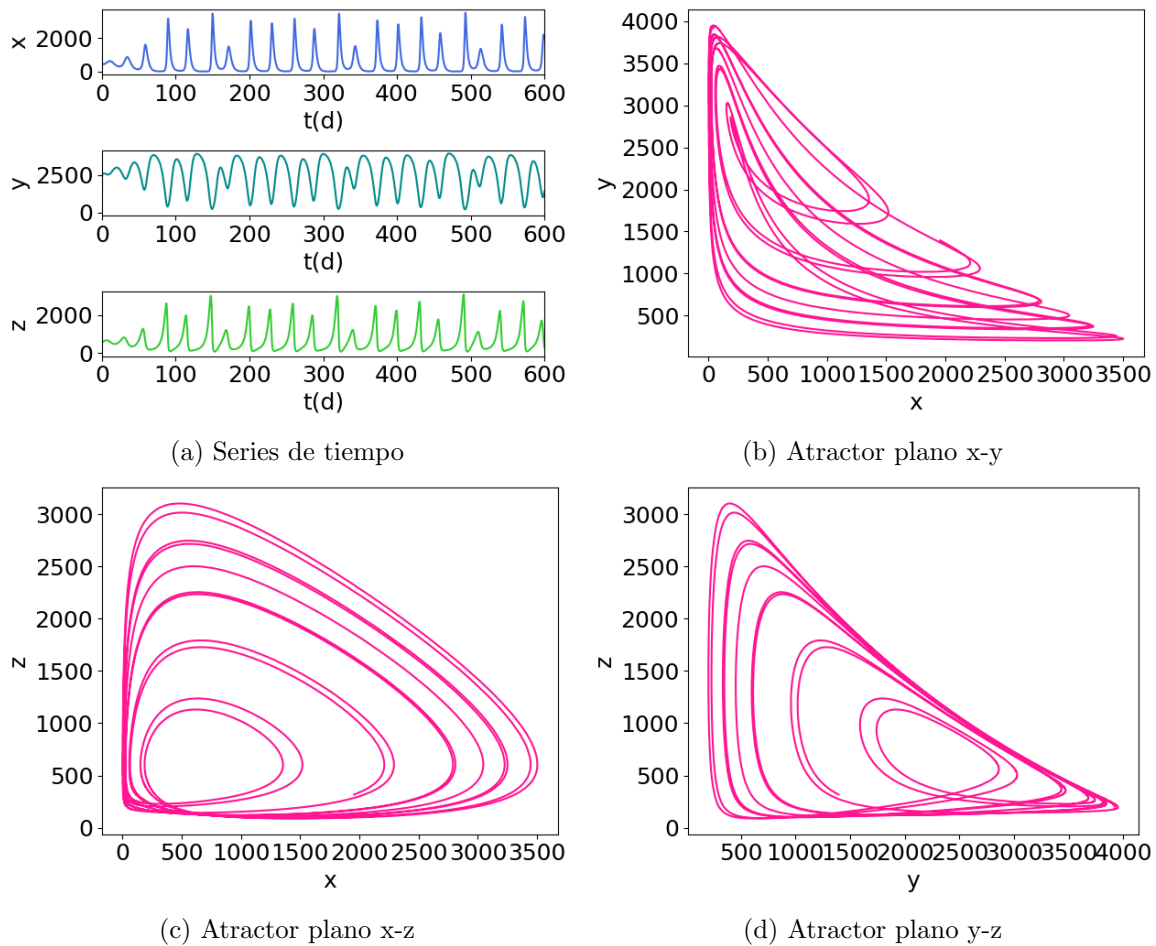


Figura 4.2: Series de tiempo (a) y atractor del plano $x - y$ (b), $x - z$ (c) y $y - z$ (d) del sistema de evolución de células tumorales de orden fraccionario transformado.

4.1.2. Simulación del modelo del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos

El sistema de orden fraccionario que representa el sistema regulador glucosa-insulina realizado en Python se muestra en la Figura 4.3 y se puede observar que los resultados obtenidos son similares a los de la Figura 2.15 usando MATLAB.

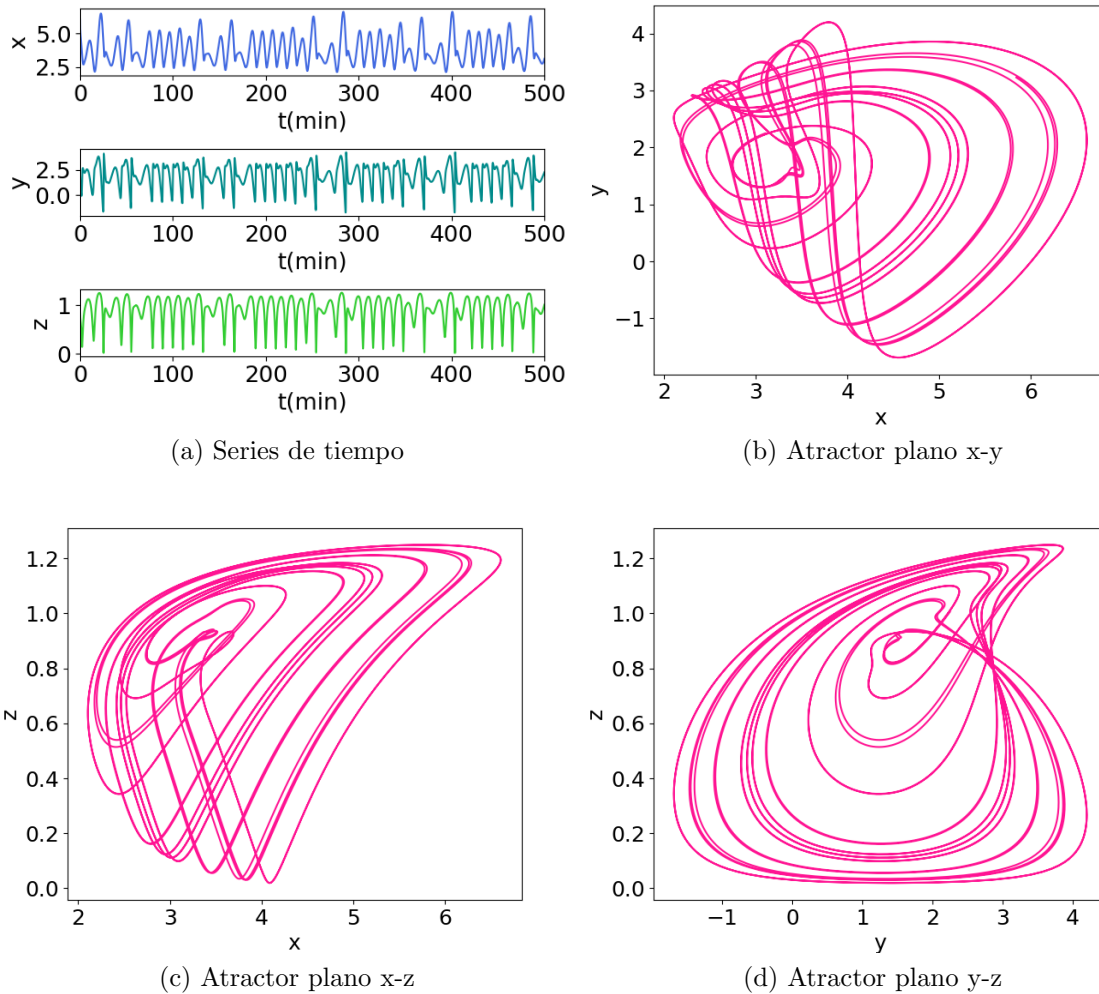


Figura 4.3: Series de tiempo (a) y atractor del plano $x - y$ (b), $x - z$ (c) y $y - z$ (d) del sistema propuesto de orden fraccionario con $q = 0.964$, $\tau_g = 0.56$, $\tau_i = 2.55$ y los parámetros descritos en la Tabla 2.3.

Posteriormente usando la función *dec_bin* del código de la sección anterior se realizó la transformación de los resultados del sistema a valores de 8 bits para obtener la simulación del resultado esperado en el osciloscopio que se muestra en la Figura 4.4.

Cabe destacar que para estos resultados se multiplicaron por cerca de 100 los resultados de la Figura 4.3 para obtener la menor pérdida de información debido a que los datos del sistema son muy pequeños para ser transformados a datos de 8 bits, de igual manera se sumo la cantidad de 50 a todos los datos para evitar números negativos.

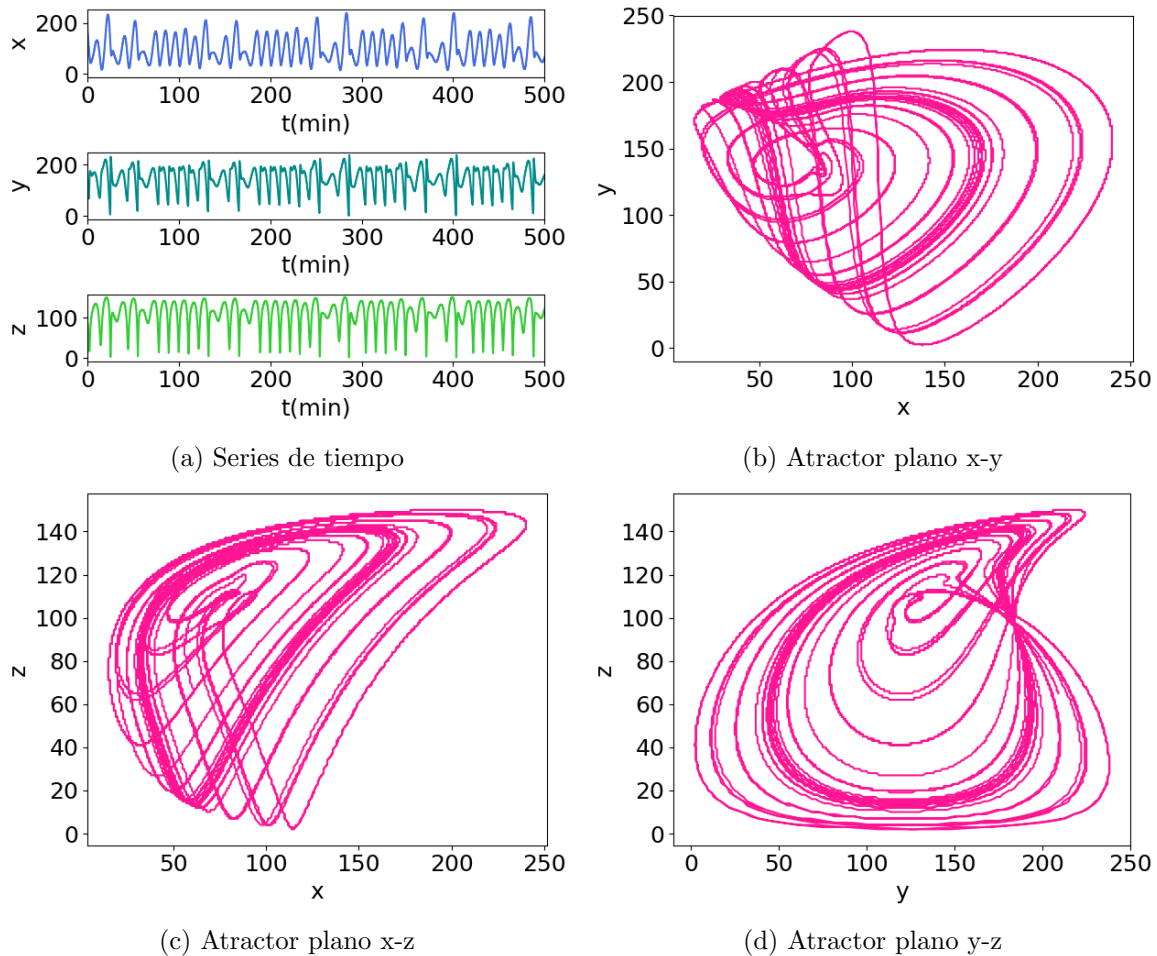


Figura 4.4: Series de tiempo (a) y atractor del plano $x - y$ (b), $x - z$ (c) y $y - z$ (d) del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario transformado.

4.2. Implementación de los sistemas biológicos

Dado que uno de los objetivos del presente trabajo de tesis es la implementación electrónica de los sistemas fraccionarios con retardo, se propuso el uso de una tarjeta Raspberry Pi 3 debido a su costo accesible y fácil implementación con el lenguaje de programación Python.

La tarjeta Raspberry Pi 3 cuenta con 24 pines de salidas digitales los cuales se nombran GPIO, estas salidas se encuentran identificadas en la Figura 4.5. Como los resultados del sistema de evolución de células tumorales de orden fraccionario se transformaron a 12 bits se usaron 2 salidas de 12 bits correspondientes a los pines GPIO(2, 3, 4, 17, 27, 22, 10, 9, 11, 5, 6, 13) y GPIO(18, 23, 24, 25, 8, 7, 12, 16, 20, 21, 26, 19) de la Raspberry Pi 3 para las salidas x , y y z según se desee. Mientras que para el modelo del sistema regulador glucosa-insulina se usaron 2 salidas de 8 bits, correspondientes a los pines GPIO(4, 17, 27, 22, 5, 6, 13, 19) y GPIO(23, 24, 25, 12, 16, 20, 21, 26) de la Raspberry Pi.

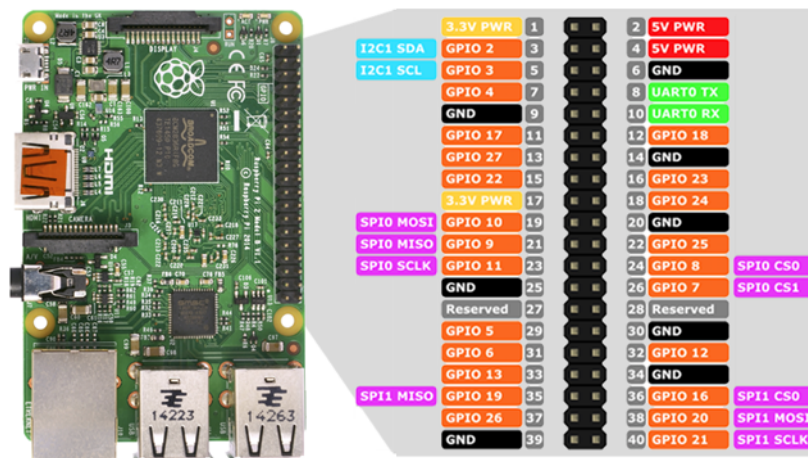


Figura 4.5: Posición y nombres de los pines de la tarjeta Raspberry Pi.

4.2.1. Implementación del modelo de evolución de células tumorales de orden fraccionario con retardos

Una vez conectados los pines correspondientes a las salidas del sistema, estas se conectaron a un DAC312HP siguiendo la configuración recomendada por el fabricante, mostrada en la Figura 4.6 y se realizó la implementación del circuito mostrada en la Figura 4.7.

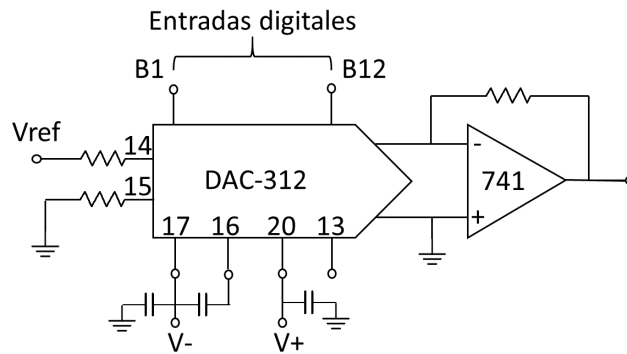


Figura 4.6: Conexión propuesta por el fabricante para el DAC312HP.

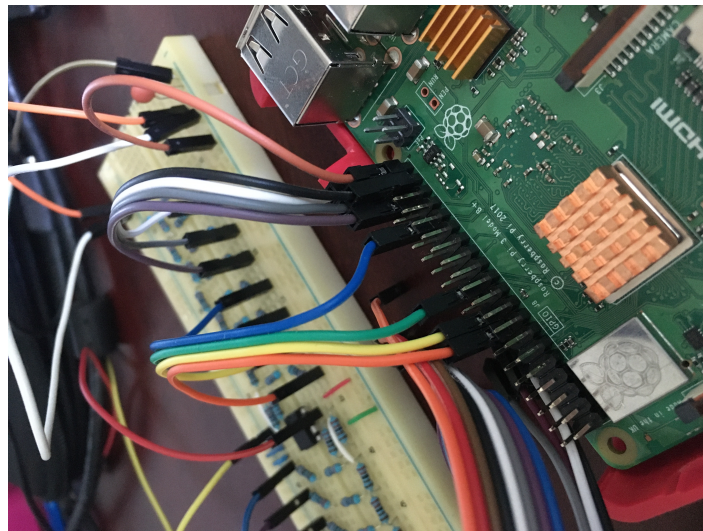


Figura 4.7: Circuito implementado del DAC312HP con la Raspberry Pi 3.

En la Figura 4.8 se muestran los resultados de la implementación del modelo de evolución de células tumorales donde se observan las series de tiempo y el atractor generado por el sistema de orden fraccionario con retardos. En la Figura 4.8(a) en amarillo se muestra $x(t)$ correspondiente a la población de células normales y en verde la población de células tumorales $y(t)$, para la Figura 4.8(c) se muestran en amarillo $x(t)$ y la población de células inmunes $z(t)$ en verde, por último en la Figura 4.8(e) en amarillo $y(t)$ y en verde $z(t)$.

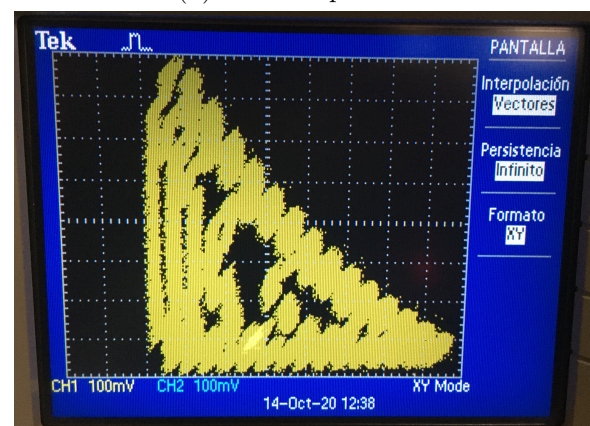
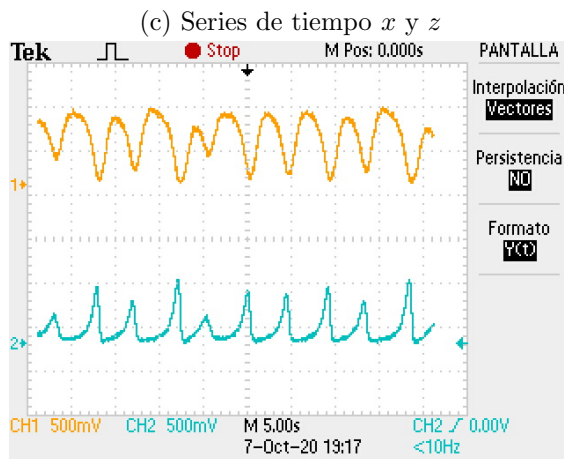
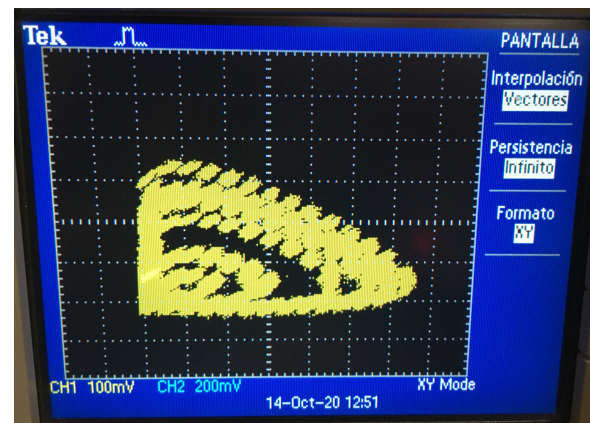
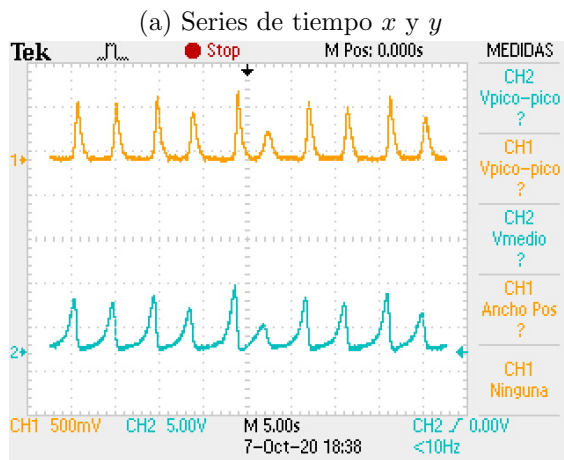
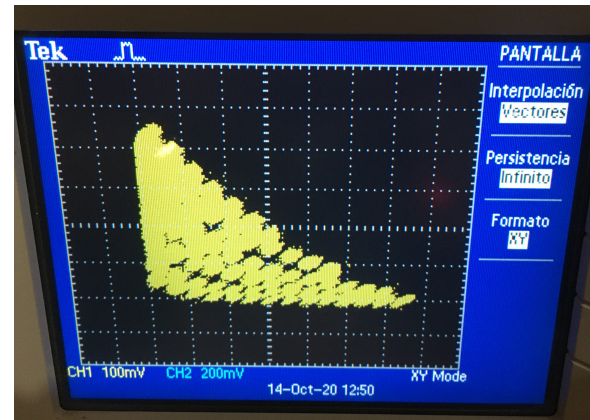
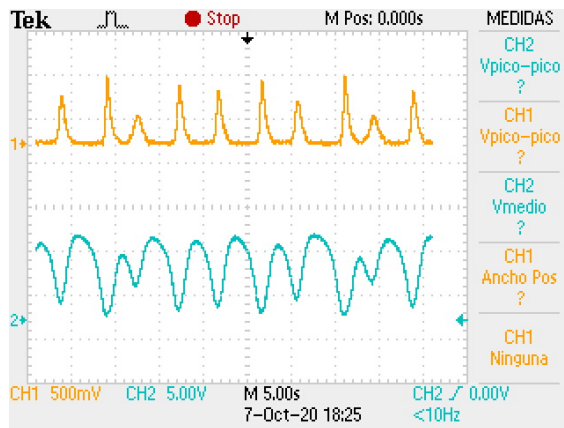


Figura 4.8: Resultados vistos en el osciloscopio para el modelo de evolución de células tumorales de orden fraccionario con retardos.

4.2.2. Implementación del modelo del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos

Una vez identificados los pines correspondientes a las salidas del sistema en la tarjeta Raspberry Pi 3 estas se conectaron a un DAC0800 siguiendo la configuración recomendada por el fabricante, mostrada en la Figura 4.9, se realizó la implementación del circuito mostrada en la Figura 4.10.

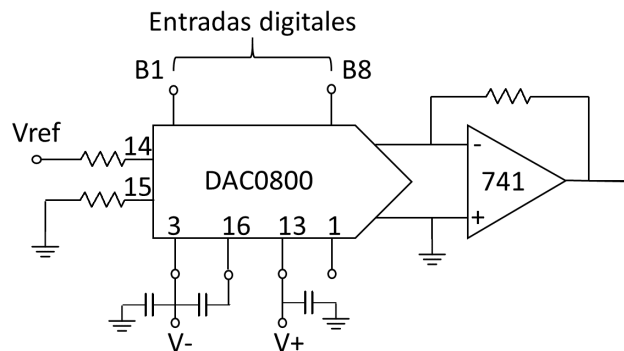


Figura 4.9: Conexión propuesta por el fabricante para el DAC0800 [85].

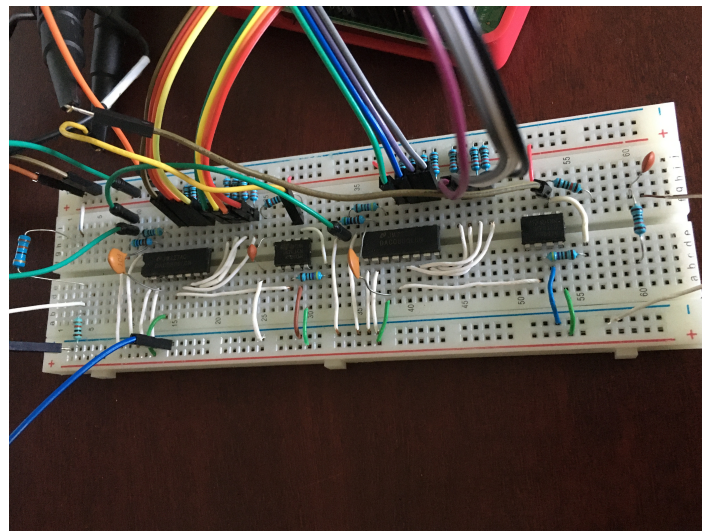


Figura 4.10: Circuito implementado del DAC con la Raspberry Pi 3.

Los resultados obtenidos se muestran a continuación. En la Figura 4.11(a) se muestran las series de tiempo del sistema regulador de insulina-glucosa, en amarillo la concentración de insulina $x(t)$ y en verde la concentración de glucosa $y(t)$, para la Figura 4.11(c) se muestran en las series de tiempo con amarillo de la concentración de insulina $x(t)$ y la concentración de células $\beta z(t)$ en verde y por último en la Figura 4.11(e) en amarillo la concentración de células $\beta z(t)$ y en verde la concentración de glucosa $y(t)$.

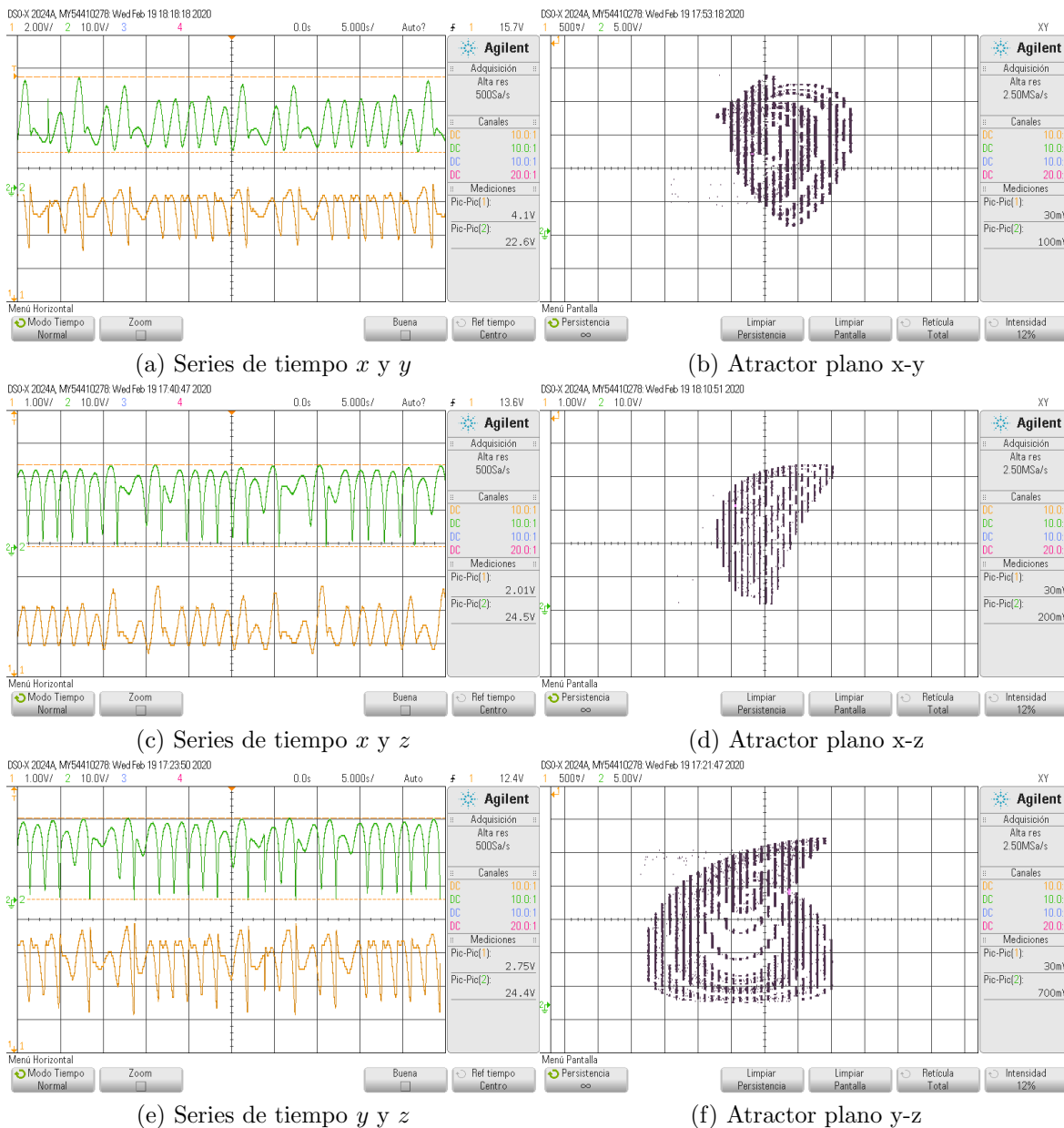


Figura 4.11: Resultados de vistos en el osciloscopio para el modelo de ajuste entre glucosa e insulina de orden fraccionario con retardos.

De igual forma que en el modelo de evolución de células tumorales de orden fraccionario la implementación del modelo del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario presentó resultados similares a los vistos en las simulaciones hechas tanto en MATLAB como en Python por lo que el uso de la tarjeta Raspberry Pi 3 representa una herramienta confiable y accesible para la implementación de los sistemas de orden fraccionario con retardos propuestos.

4.3. Implementación del control de la red compleja de los sistemas biológicos

En esta sección se procede con la implementación de los sistemas biológicos con el control por *Pinnig* sugerido en el capítulo 3. Debido a que se usó un osciloscopio Tectronix TDS 2022C que cuenta con dos canales no es posible apreciar con claridad el acoplamiento de la red, sin embargo, el acoplamiento con el control se aprecia mejor, mediante las series de tiempo y el formato XY del osciloscopio.

Para los resultados mostrado se usó la tarjeta Raspberry Pi 3 y 2 salidas de 12 bits correspondientes a los pines GPIO(2, 3, 4, 17, 27, 22, 10, 9, 11, 5, 6, 13) y GPIO(18, 23, 24, 25, 8, 7, 12, 16, 20, 21, 26, 19) para ambas redes complejas.

4.3.1. Implementación del control por *Pinnig* del modelo de evolución tumoral de orden fraccionario con retardos

De igual forma que con el sistema sin acoplamiento, se realizó la simulación de la red compleja para tener un estimado del resultado visible en el osciloscopio, obteniendo los resultados de la Figura 4.12, donde se usaron 6 nodos para la red con las condiciones iniciales de la Figura 3.4, una fuerza de acoplamiento $c = 0.8$, una conexión de 3 nodos de la red con el nodo maestro y de igual forma que en la implementación del sistema sin acoplamiento, se multiplicaron los datos por 4500 para evitar pérdida de información al convertir los datos a valores de 12 bits, en esta ocasión se incrementó el tiempo para hacer más visible el momento en el que inicia el control marcado en $t = 400$.

Como se menciona al inicio de la sección debido a que el osciloscopio usado cuenta con solo dos canales, se escogió un nodo de la red para la implementación. Los resultados se observan en la Figura 4.13 donde se muestran las series de tiempo del nodo de la red en el instante en el que se aplica el control, señalado por una franja roja y los planos generados después de aplicar el control. En la Figura 4.13 (a) en verde se muestra $x(t)$ correspondiente a la población de células normales y en amarillo $y(t)$ correspondiente a la población de células tumorales, para la Figura 4.13 (c) en verde $x(t)$ y en amarillo la población de células inmunes $z(t)$ y en la Figura 4.13 (e) en verde $y(t)$ y en amarillo $z(t)$. Para estos resultados se usó un DAC312HP con la conexión recomendada por el fabricante mostrada en la Figura 4.6.

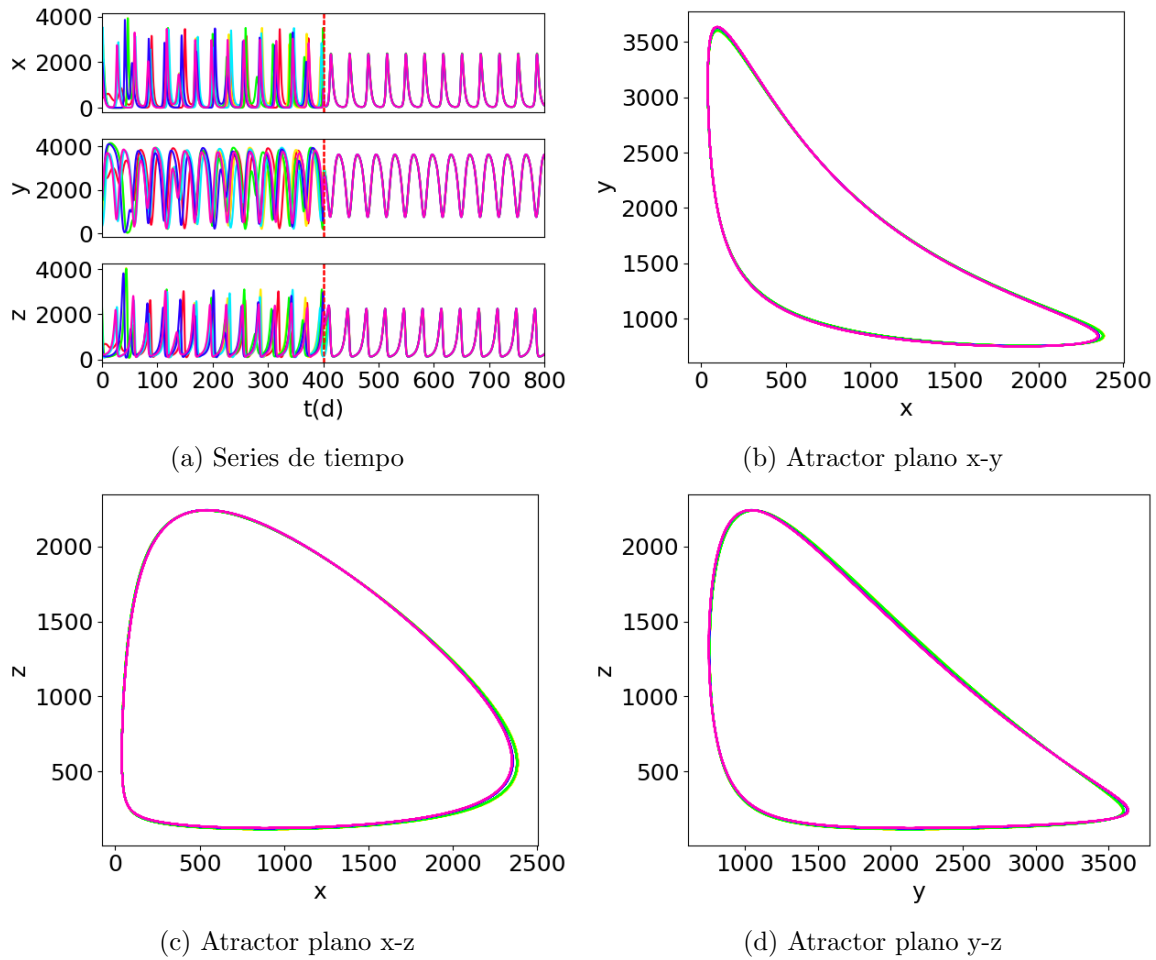
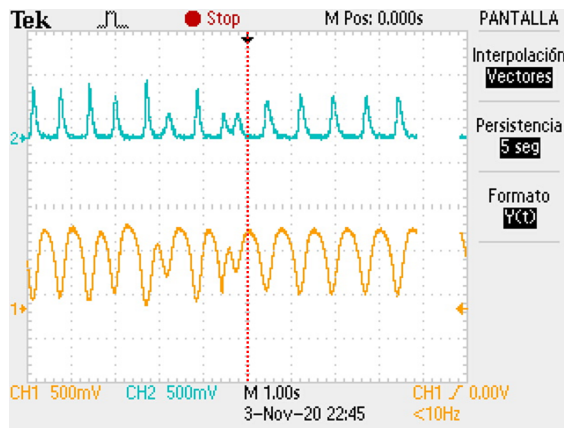
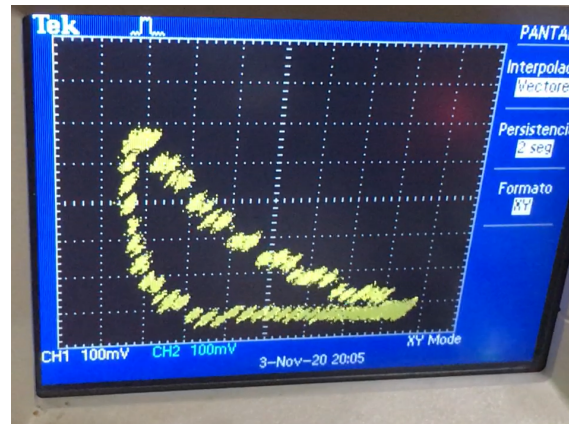


Figura 4.12: Series de tiempo (a) y atractor del plano $x - y$ (b), $x - z$ (c) y $y - z$ (d) de la red compleja controlada del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario.

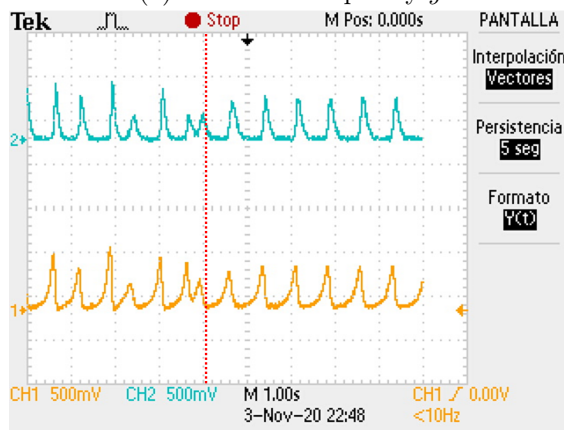
Por lo tanto, al poder representar fielmente de forma electrónica los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas tanto en Python como en Matlab es posible hacer uso de la implementación electrónica como una herramienta de estudio para el sistema biológico real. Los resultados mostrados se pueden relacionar con la dinámica del sistema enfermo cuando se ocupa una red sin control, con el sistema bajo tratamiento al usar el control además de ofrecer la posibilidad de manipular la población de estudio al incrementar o disminuir el número de nodos conectados a la red.



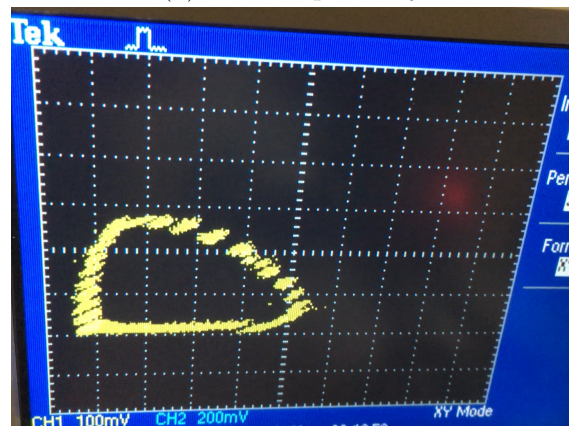
(a) Series de tiempo x y y



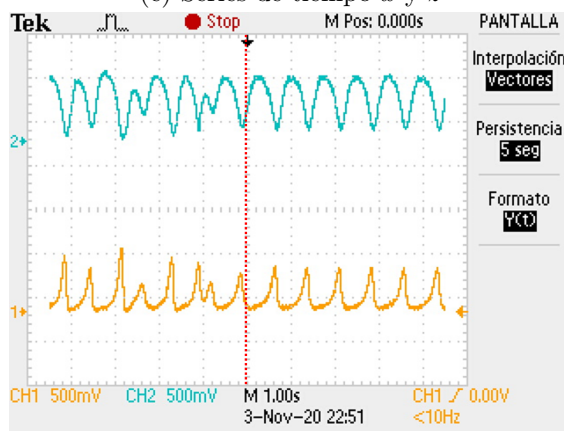
(b) Atractor plano x - y



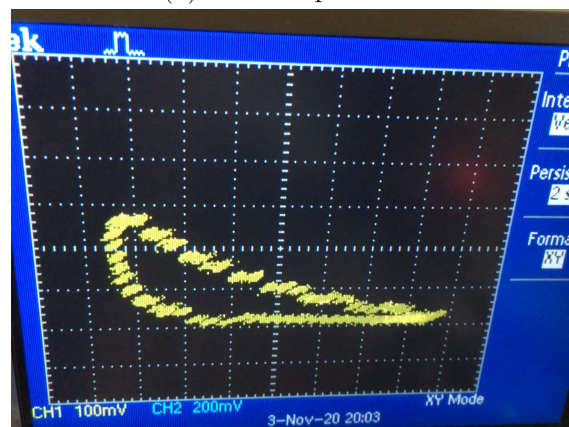
(c) Series de tiempo x y z



(d) Atractor plano x - z



(e) Series de tiempo y y z



(f) Atractor plano y - z

Figura 4.13: Resultados de vistas en el osciloscopio para el modelo de evolución de células tumorales de orden fraccionario con retardos.

4.3.2. Implementación del control por *Pinnig* del modelo del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos

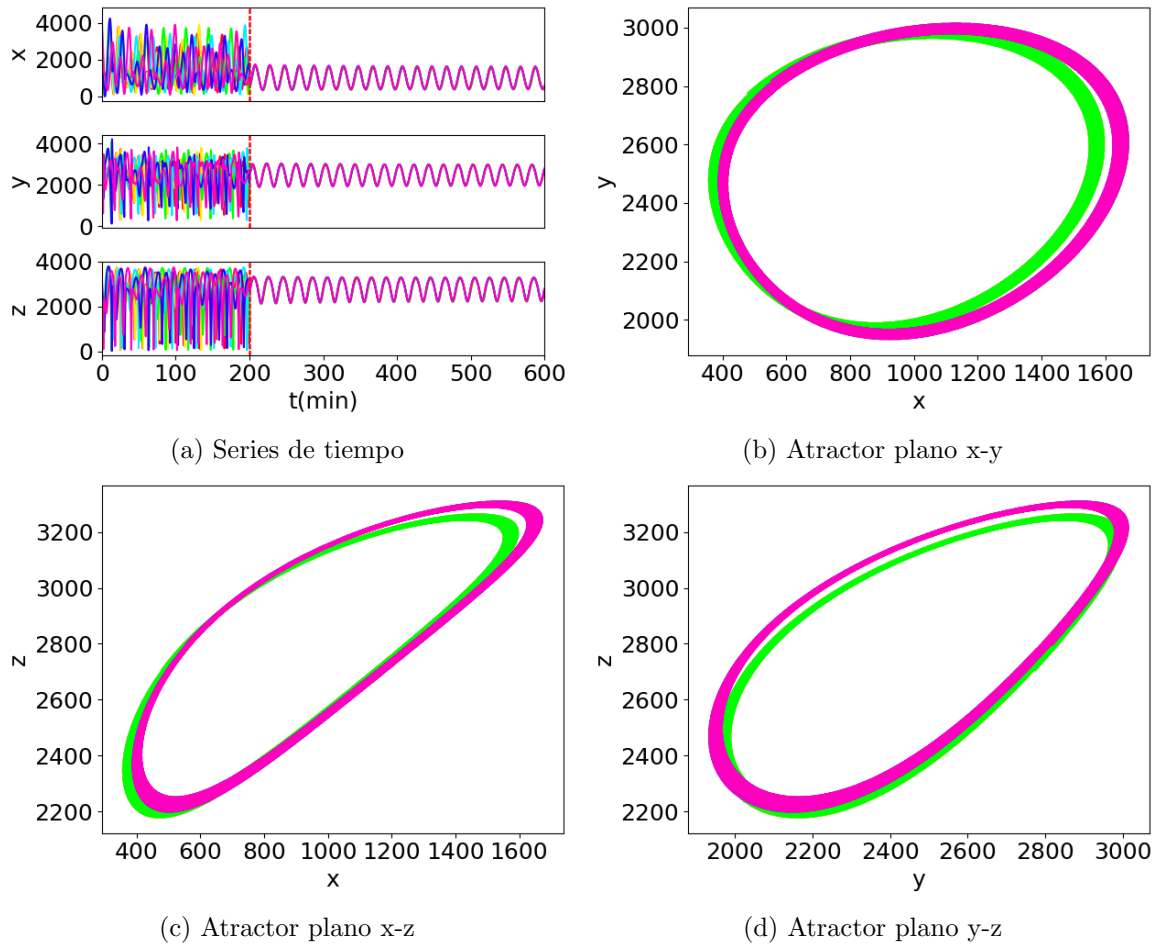
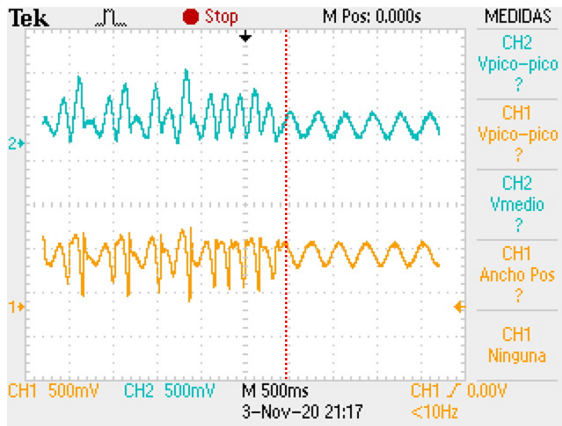
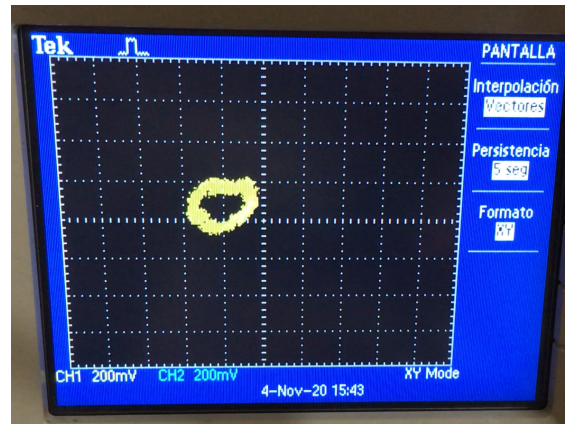


Figura 4.14: Series de tiempo (a) y atractor del plano $x - y$ (b), $x - z$ (c) y $y - z$ (d) de la red compleja controlada del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario.

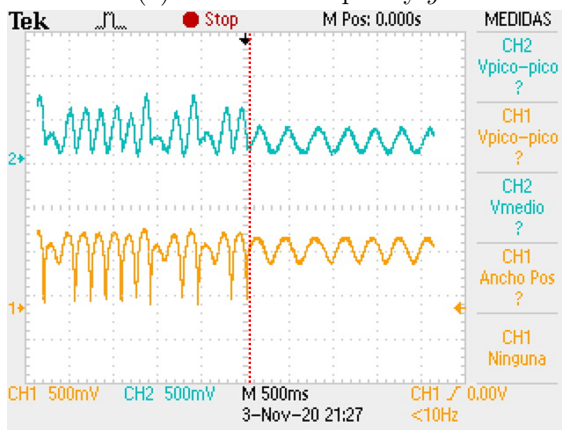
Para la implementación de la red y el control propuesto del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos, se realizó una simulación que permitió observar los resultados esperados en la implementación, además de que la simulación nos permite ver el comportamiento de todos los nodos que conforman la red debido a que solo es posible observar un nodo por el osciloscopio. Estos resultados se observan en la Figura 4.14, donde se usaron las condiciones iniciales de la Figura 3.5, una fuerza de acoplamiento $c = 0.8$, una conexión de 3 nodos de la red con el nodo maestro y los resultados se multiplicaron por cerca de 1000 para evitar pérdida de información al convertir los datos a valores de 12 bits.



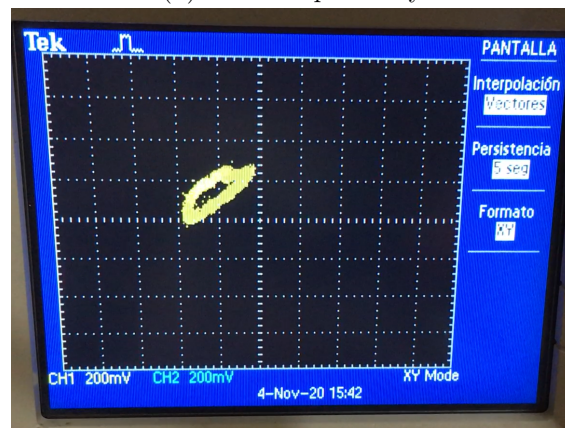
(a) Series de tiempo x y y



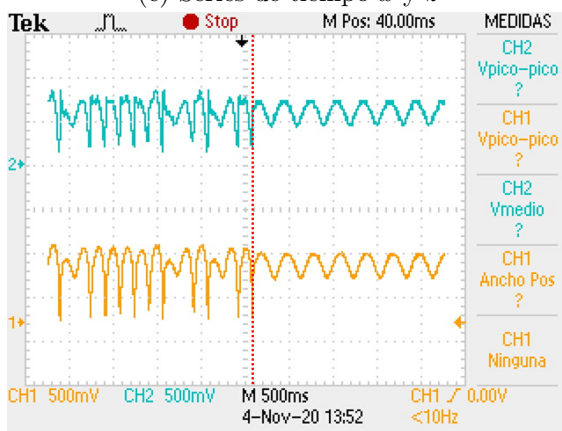
(b) Atractor plano x - y



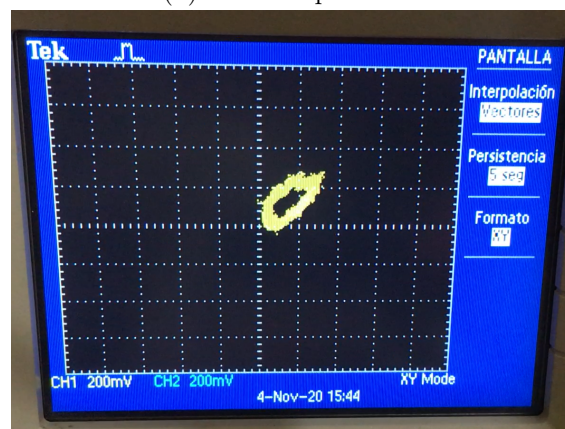
(c) Series de tiempo x y z



(d) Atractor plano x - z



(e) Series de tiempo y y z



(f) Atractor plano y - z

Figura 4.15: Resultados vistos en el osciloscopio del control de la red compleja del sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos.

Se escogió un nodo de la red para la implementación. Los resultados observados en el osciloscopio se observan en la Figura 4.15 donde se muestran las series de tiempo

del nodo de la red en el instante en el que se aplica el control, señalado por una franja roja y los planos generados después de aplicar el control. En la Figura 4.15 (a) en verde se muestra $x(t)$ correspondiente a la concentración de insulina y en amarillo $y(t)$ correspondiente a la concentración de glucosa, para la Figura 4.15 (c) en verde $x(t)$ y en amarillo la población de células β $z(t)$ y en la Figura 4.15 (e) en verde $y(t)$ y en amarillo $z(t)$. Para estos resultados se usó un DAC312HP con la conexión recomendada por el fabricante mostrada en la Figura 4.6.

Por lo anterior, los resultados observados coinciden con los resultados esperados en las simulaciones, por lo que la implementación del sistema como de la red controlada representan fielmente las diferentes dinámicas del sistema, como es una población de células β dañadas al usar la red compleja sin acoplamiento, la población de células β recuperada mediante tratamiento al usar control en la red además de que es posible disminuir o aumentar nodos a la red de tal manera que se modifique población de estudio.

Conclusiones

El estudio de modelos matemáticos que describan el comportamiento de sistemas biológicos es de gran importancia para generar herramientas de análisis no invasivas. Debido a su importancia se busca que el modelo matemático tenga la mayor exactitud respecto al sistema biológico real.

Por lo que en el presente trabajo se presentó un estudio amplio sobre la incorporación de retardos temporales y derivadas de orden fraccionario en la definición de modelos biológicos, así como también se abordó el problema de la sincronización desde el enfoque de redes complejas. En particular, se analizaron dos modelos matemáticos de orden fraccionario basados en la derivada fraccionaria de Grünwald-Letnikov. El primero emula el comportamiento entre células tumorales y células del sistema inmune; mientras que el segundo representa la interacción entre la glucosa y la insulina.

Para desarrollar el análisis de la dinámica no lineal de los sistemas biológicos, se desarrolló una extensión del método numérico de Grünwald-Letnikov para incorporar los retardos temporales en su definición. Esto permitió calcular los diagramas de bifurcación y los planos de fase de los atractores. Además, para ambos modelos, se encontró que la incorporación de las derivadas de orden fraccionario condujo a la detección de regiones en el mapa de bifurcación en las cuales se encontró caos, el cual podría estar asociado a un funcionamiento incorrecto del sistema biológico bajo estudio. Este resultado no es posible de obtener cuando únicamente se consideran derivadas de orden entero. Por lo tanto, se observó que la evolución de los sistemas biológicos tiende a estados estables (presumiblemente el sistema biológico funciona de manera correcta) o caóticos dependiendo de la magnitud del orden fraccionario.

Por otro lado, es bien conocido que los sistemas biológicos no funcionan de forma aislada, sino que tienden a agruparse en estructuras funcionales denominadas desde un punto de vista matemático como redes complejas. Por lo tanto, en este trabajo de tesis también se demostró la sincronización entre varios sistemas biológicos en los dos casos analizados (modelo del cáncer, y modelo glucosa-insulina) mediante una red compleja de tipo mundo pequeño. Sin embargo, la sincronización se logró cuando la fuerza de acoplamiento entre los nodos de la red es muy alta. No obstante esta sincronización no modifica la dinámica mostrada por los nodos de la red, es decir, si estos se encuentran en estado caótico, seguirán mostrando caos pero de forma síncrona. Finalmente, para lograr que la dinámica de la red compleja evolucione a un estado deseado (por ejemplo un comportamiento estable asociado a supuesto funcionamiento sano del sistema

biológico) fue necesario introducir una estrategia de control por *Pinning* en al menos un nodo de la red. Este último resultado, es importante desde un punto de vista biológico dado que podría ser utilizado para estudiar los mecanismos de control (terapias o medicamentos) sobre el sistema biológico para llevarlo a un funcionamiento correcto (estado estable).

Finalmente, los resultados teóricos y de simulación experimental fueron contrastados con la implementación en hardware electrónico embebido demostrando una correcta concordancia.

Como trabajo futuro se espera:

- Generalizar los resultados numéricos para una clase de sistemas biológicos de orden fraccionario en función del tipo de estabilidad.
- Generar otras métricas de análisis de la dinámica no lineal tales como bases de atracción para obtener un mapa perimétrico bidimensional. Para esto se requiere de programación de alto rendimiento en la supercomputadora.
- Incrementar el número de nodos en la red compleja para evaluar una mayor población de sistemas biológicos sincronizados.

Apéndice A

Publicaciones

A continuación se presentan los artículos presentados en el transcurso del trabajo de la presente tesis de maestría.

- On the dynamical behavior of a fractional-order chaotic cancer model with time-delay, 29a Reunión Internacional de Comunicaciones, Computación, Electrónica, Automatización, Robótica y Exposición Industrial (ROC&C 2020). Sede: Acapulco, Gro., pospuesto al 20 a 23 de Julio de 2021. Congreso Internacional.
- Implementación electrónica y análisis de la dinámica de un sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos temporales, Séptimo Congreso Internacional de Robótica y Computación (CIRC 2020). Sede: La Paz, B.C.S., a 25 de Mayo de 2020. Congreso Internacional.



ROC&C'2020
29ª. REUNION INTERNACIONAL DE
COMUNICACIONES, COMPUTACION,
ELECTRONICA, AUTOMATIZACION, ROBOTICA Y
EXPOSICION INDUSTRIAL.

PALACIO MUNDO IMPERIAL RIVIERA DIAMANTE
EXPO • FORUM • RESORT • PROMENADE
18 al 20 de Marzo de 2020.
Acapulco, Gro., México

México, D. F. a 19 de Febrero de 2020.

Berenice Fernández Carreón, Jesús Manuel Muñoz Pacheco, Luz del Carmen Gómez Pavón, Ernesto Zambrano Serrano*,
Andrés Anzo Hernández
BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA - FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ELECTRONICA / UNIVERSIDA
AUTONOMA DE NUEVO LEON - FACULTAD DE INGENIERIA*

Estimada Srta. Fernández:

Nos es muy grato informar a usted, que su ponencia ha sido aceptada, para ser publicada en *IEEE Xplore* y en la memoria tradicional, con ISBN nacional de la, **29ª. REUNION INTERNACIONAL DE OTOÑO DE COMUNICACIONES, COMPUTACION, ELECTRONICA, AUTOMATIZACION, ROBOTICA Y EXPOSICION INDUSTRIAL, ROC&C'2020**, a celebrarse del **18 al 20 de Marzo del 2020**, en **Palacio Mundo Imperial Riviera Diamante Acapulco**.

CS • 20

CARTA COMPROMISO

Mediante este documento y de acuerdo con los **ESTATUTOS DEL IEEE**, me comprometo a presentar personalmente la ponencia cuyo título es,

PONENCIA 70.- ON THE DYNAMICAL BEHAVIOR OF A FRACTIONAL-ORDER CHAOTIC CANCER MODEL WITH TIME-DELAY

o bien, enviar a un representante con conocimientos suficientes del tema, notificando al **IEEE**, de este cambio, **por lo menos 10 días antes del evento**.

Atentamente,

Berenice Fernández Carreón, Jesús Manuel Muñoz Pacheco, Luz del Carmen Gómez Pavón, Ernesto Zambrano Serrano*,
Andrés Anzo Hernández

IMPORTANTE: Para realizar los **TRAMITES DE INSCRIPCION AL EVENTO Y AL HOTEL**, *con mucho gusto, le anexamos la documentación correspondiente.*

El **IEEE Sección México** le extiende una muy cordial invitación a participar como **Moderador** en esta **ROC&C'2020**, moderando algunas de las **Sesiones Técnicas de su interés y especialidad**. En caso de aceptar ayudarnos, le suplicamos nos lo comuniqué, para considerarlo en el **Programa Técnico**.

Sin otro particular de momento, aprovechamos la ocasión para enviarle un cordial saludo y expresarle nuestro reconocimiento y gratitud por participar en la **ROC&C'2020**.

Atentamente,

M.P. César Fuentes Estrada

DIRECTOR CORPORATIVO DE INGENIERIA Y
PROYECTOS DE INFRAESTRUCTURA

CFE

PRESIDENTE
IEEE SECCION MÉXICO

Nota: Agradeceremos se sirva enviar por correo el siguiente documento debidamente firmado.

On the dynamical behavior of a fractional-order chaotic cancer model with time-delay

*Berenice Fernández Carreón, Jesús Manuel Muñoz Pacheco, Luz del Carmen Gómez Pavón

Facultad de Ciencias de la Electrónica
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Puebla, México
*berenice.fernandez@alumno.buap.mx

Ernesto Zambrano Serrano
Facultad de Ingeniería
Universidad Autónoma de Nuevo León
Nuevo León, México

Andrés Anzo Hernández
Facultad de Ciencias Físico Matemáticas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Puebla, México

Resumen—Cancer is a disease that causes millions of deaths around the world. Mathematical models about this disease represent the possibility of studying a treatment without intervening in the human body. This document shows the mathematical model of fractional order with time delays that considers the evolution of tumor cells and the reaction to the immune system.

Index Terms—Cancer, fractional order, time-delay, chaotic attractor.

I. INTRODUCCIÓN

Los modelos matemáticos de sistemas biológicos son de gran importancia debido a que permiten analizar la interacción de las variables que lo comprenden así como manipular el modelo de tal forma que no se tenga que interactuar con el modelo real [1]–[3].

La elaboración de modelos más cercanos a la realidad es de gran interés para la comunidad científica donde la meta es encontrar el que mejor describa el comportamiento real [4]–[6]. Se ha demostrado que los modelos caóticos son más aproximados a los sistemas biológicos reales debido a su naturaleza caótica [1], [7].

Por otro lado, el cáncer es un mal que en los últimos años se ve con mayor regularidad, tan solo en México de 2011 a 2016, dos de cada 100 000 habitantes de 0 a 17 años fallecen anualmente por un tumor en órganos hematopoyéticos (conformado entre otros, por la leucemia). Entre los jóvenes de 18 a 29 años, mueren tres de cada 100 000 hombres contra dos de cada 100 000 mujeres. Tres de cada 10 muertes por cáncer en la población de 30 a 59 años, son consecuencia del cáncer en órganos digestivos. Para la población de 60 años y más, cuatro de cada 10 defunciones por cáncer en mujeres se deben a tumor en órganos digestivos, contra tres de cada 10 en varones. Respecto al cáncer de mama, en 2016

se observaron 16 defunciones por cada 100 000 mujeres de 20 años y más [8]. El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial, en 2015 provocó aproximadamente 8.8 millones de defunciones.

La dinámica de los tumores cancerígenos es un tema de gran importancia tanto para matemáticos como oncólogos aplicados, debido al crecimiento impredecible de las células tumorales [9]. Por lo tanto, un modelo biológico que describa la evolución de las células tumorales, aportaría grandes beneficios en el área de la medicina y supondría una herramienta no invasiva para el estudio de un tratamiento [10]–[12].

Por lo anterior, en el presente trabajo se analiza el modelo matemático propuesto por *Subhas Khajanchi et al* [15] que describe la evolución de las células tumorales para posteriormente proponer un orden fraccional tomando en cuenta el análisis de estabilidad y diagramas de bifurcación. Esto debido a que el cálculo fraccional ha demostrado resultados más cercanos a la realidad al igual que la consideración de retardos temporales puesto que ambos integran un efecto de memoria [2], [3], [13], [14].

II. MODELO MATEMÁTICO

A continuación, se presenta un modelo matemático descrito por *Subhas Khajanchi et al*, que describe cómo las células tumorales evolucionan y sobreviven al breve encuentro con el sistema inmune, mediado por las células efectoras y las células huésped. Las células inmunes efectoras son elementos importantes en el sistema inmune puesto que destruyen las células tumorales a través de un proceso cinético por el cual las células tumorales entran en contacto con las células efectoras y las hacen funcionalmente inactivas [10], [11],

[15]. Además, las células tumorales secretan citocinas inmunosupresoras (TGF- β), prostaglandina (E2), IL-10, etc., que pueden estimular la proliferación de células tumorales. Por lo tanto, instantáneamente, las células efectoras no pueden destruir las células tumorales, por lo que hay un intervalo de tiempo entre la desactivación de las células tumorales por las células efectoras inmunes [10], [11], [15]. Esta interacción entre células se representa en la Fig. 1 .

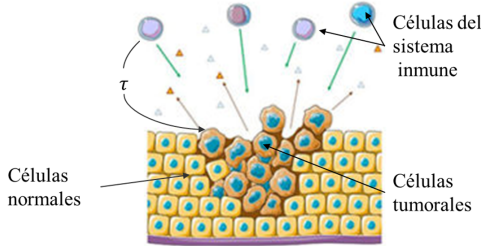


Figura 1. Imagen que muestra la interacción de las células tumorales con el sistema inmune

Por lo anterior el intervalo de tiempo de respuesta puede considerarse como un retraso de interacción, que se ve reflejado en el modelo matemático descrito por las ecuaciones diferenciales (1) con la finalidad de representar mejor al sistema real .

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{\rho x z}{g+z} - \beta_1 x(t-\tau) - \delta x, \\ \frac{dy}{dt} &= \alpha y(1-y) - \gamma_1 y z, \\ \frac{dz}{dt} &= z(1-z) - \beta_2 x(t-\tau) z(t-\tau) - \gamma_2 y z. \end{aligned} \quad (1)$$

Los parámetros del modelo se muestran en la Tabla I, donde además x representa las células inmunes efectoras, y representa la población de células huésped y z la población de células tumorales donde las condiciones iniciales empleadas son $[x(0), y(0), z(0)] = [0.1, 0.55, 0.12]$.

El modelo propuesto presenta un comportamiento caótico el cual fue verificado por los diagramas de series de tiempo (Fig. 2) y fase (Fig. 3), este comportamiento es la causa por la que este modelo fue escogido, puesto que esta característica se asemeja a la del sistema real [10], [15]. Para este sistema de ecuaciones diferenciales la presencia de caos indica recaída de cáncer a largo plazo.

III. MODELO DE ORDEN FRACCIONARIO PROPUESTO

III-A. Método de solución numérica

Existen varias definiciones para generar funciones de orden fraccionario entre las que destacan la de Grünwald-Letnikov, Riemann-Liouville y Caputo, para el presente documento se ocupó un método de solución numérica derivado de la definición de Grünwald-Letnikov, debido a que ocupa un efecto de memoria, el cual se describe en la ecuación 2 [7], [16].

Tabla I
TABLA DE PARÁMETROS

Parámetros	Definición	Valores
τ	Tiempo entre la desactivación de las células tumorales por las células efectoras	0.12
ρ	Máximo reclutamiento de células efectoras	4.5
g	Coefficiente de precipitación de las células inmunes	1.0
β_1	Fracciones de células inmunes destruidas por células tumorales	0.2
δ	Tasa de descomposición de las células efectoras inmunes	0.5
α	Tasa de proliferación de las células huésped	0.5
γ_1	Muerte fraccionada de células huésped por células tumorales	1.5
β_2	Tasa de inactivación de células tumorales	2.5
γ_2	Tasa de desactivación de las células tumorales	1.0

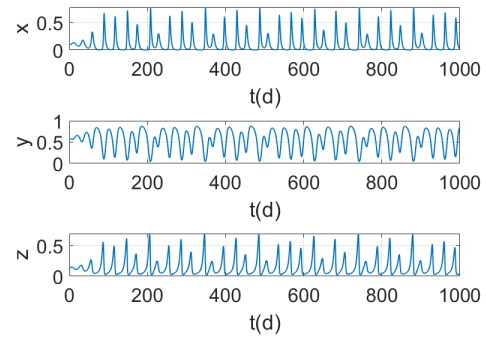


Figura 2. Series de tiempo del modelo de orden entero.

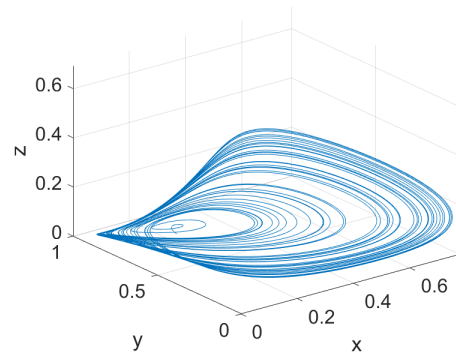


Figura 3. Diagrama de fase del modelo de orden entero

$$({}_{k-Lm/h})D_{t_k}^q f(t) \approx h^{-q} \sum_{j=0}^k (-1)^j \binom{q}{j} f(t_{k-j}) \quad (2)$$

Donde q es el orden fraccionario (no entero), Lm es el tamaño de memoria, $t_k = kh$, h es el paso de cálculo y $(-1)^j \binom{q}{j}$ son los coeficientes binomiales $c_j^{(q)}$ ($j = 0, 1, \dots$). Los cuales se calculan con la siguiente expresión [7], [16]:

$$c_0^{(q)} = 1, \quad c_j^{(q)} = \left(1 - \frac{1+q}{j}\right) c_{j-1}^{(q)}. \quad (3)$$

Entonces la solución numérica general de la ecuación diferencial ${}_a D_t^q y(t) = f(y(t), t)$, puede ser expresada como

$$y(t_k) = f(y(t_k), t_k) h^q - \sum_{j=v}^k c_j^{(q)} y(t_k - j). \quad (4)$$

Para el término de memoria expresado por la suma, es usado un principio de memoria corta que dice que $v = 1$ para $k < (Lm/h)$ y $v = k - (Lm/h)$ para $k > (Lm/h)$, en caso de requerir memoria completa $v = 1$.

Como el presente caso trata un sistema de orden fraccionario con retardo, sólo es necesario realizar pequeñas modificaciones al modelo anterior, donde Lm debe ser múltiplo del retardo τ y el valor del retardo $\tau = h(t_\tau)$, donde t_τ es el tamaño de τ y representa el número de pasos hacia atrás en la memoria [16]–[18].

Tomando en cuenta la definición anterior, el modelo de la ecuación 1 se representa en orden fraccionario de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} D_t^q x(t) &= \frac{\rho x z}{g+z} - \beta_1 x(t-\tau) - \delta x, \\ D_t^q y(t) &= \alpha y(1-y) - \gamma_1 y z, \\ D_t^q z(t) &= z(1-z) - \beta_2 x(t-\tau) z(t-\tau) - \gamma_2 y z. \end{aligned} \quad (5)$$

Del sistema de ecuaciones anterior se añade una variable al sistema original correspondiente al orden fraccional q cuyo valor sera propuesto a partir del análisis de estabilidad.

IV. PROPIEDADES DINÁMICAS

En esta sección se presentan alguna de la propiedades analizadas del sistema de orden fraccional entre las que se encuentran los puntos de equilibrio, valores propios y diagramas de bifurcación.

IV-A. Puntos de equilibrio

Se obtuvieron 6 puntos de equilibrio (E) del modelo fraccional propuesto (5), los cuales son: $E_1 = (0, 0, 0)$ correspondiente a la ausencia de células vivas, $E_2 = (0, 1, 0)$ que indica ausencia de células tumorales, $E_3 = (0, 0, 1)$ donde sólo se encuentran presentes células tumorales, además de $E_4 = (0.347000.1325)$, $E_5 = (-7.1470018.8675)$ y $E_6 = (0.10600.60250.1325)$, los cuales coinciden con *Subhas Khajanchi et al.*

IV-B. Análisis de estabilidad

A continuación se obtiene la estabilidad asintótica local de los puntos fijos biológicamente factibles de (5) alrededor de cada uno de los puntos de equilibrio. Para esto, se calcula la matriz jacobiana J_E en la cual serán sustituidos cada uno de los puntos de equilibrio, la cual se deriva de la ecuación característica de sistema dada por [17], [18]:

$$|J_0 + e^{\lambda\tau} J_\tau - \lambda I| \quad (6)$$

Donde $J_E = J_0 + e^{\lambda\tau} J_\tau$, J_0 es la matriz jacobiana para un retardo $\tau = 0$, J_τ es la matriz jacobiana para el sistema con $\tau > 0$ y I la matriz identidad. De lo anterior se obtuvo la siguiente la matriz jacobiana J_E :

$$J_E = \begin{pmatrix} J_{11} & 0 & J_{13} \\ 0 & J_{22} & J_{23} \\ J_{31} & J_{32} & J_{33} \end{pmatrix} \quad (7)$$

Donde $J_{11} = \frac{9z^*}{2z^*+2} - \frac{z^* e^{-\lambda\tau}}{5} - \frac{1}{2}$, $J_{13} = \frac{9x^*}{2z^*+2} - \frac{x^* e^{-\lambda\tau}}{5} - \frac{9x^* z^*}{2(z^*+1)^2}$, $J_{22} = \frac{1-3z^*}{2} - y^*$, $J_{23} = \frac{-3y^*}{2}$, $J_{31} = \frac{-5z^* e^{-\lambda\tau}}{2}$, $J_{32} = -z^*$ y $J_{33} = 1 - 2z^* - \frac{5x^* e^{-\lambda\tau}}{2} - y^*$, estos resultados se obtuvieron con los valores de los parámetros indicados en la Tabla I donde x^* , y^* y z^* son los puntos de equilibrio.

Desarrollando la ecuación característica 6 se obtuvieron los valores propios λ_i . $\lambda_{1,2,3} = (-0.5, 0.5, 1.0)$ para E_1 , $\lambda_{1,2,3} = (-0.5, -0.5, 0)$ para E_2 , $\lambda_{1,2,3} = (-1.0, -1.0, 1.5846)$ para E_3 , $\lambda_{1,2,3} = (0.3012, 0.3012, 0.3012)$ para E_4 , $\lambda_{1,2,3} = (-27.8012, -27.8012, -27.8012)$ para E_5 y $\lambda_{1,2,3} = (-0.5014, -0.5014, -0.5014)$ para E_6 .

Posteriormente se obtuvieron los diagramas de bifurcación con $r = \sqrt{y(t_k)^2 + z(t_k)^2}$ que es la distancia por cada cruce de $x(t_k)$ a través de una superficie Poincaré y con q siendo el orden fraccional variando de 0.95 a 1. En la Fig.4 se observa que al aumentar el valor de q el sistema empieza presentar una dinámica caótica para un valor de q muy cercano a 1 cuando existe un retardo temporal de $\tau = 0.12$, mientras que en la Fig. 5 con $\tau = 0$ el sistema siempre presenta una condición periódica para los valores de q de 0.95 a 1 [19].

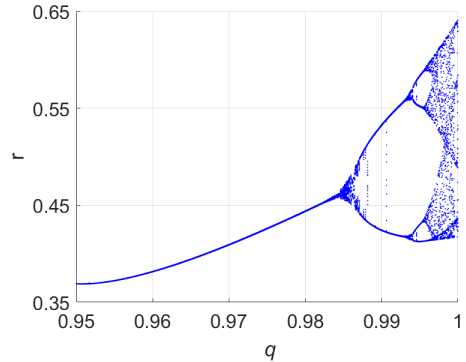


Figura 4. Diagramas de bifurcación variando el orden fraccional q de 0.95 a 1 con los valores descritos en la Tabla (I) y $\tau = 0.12$

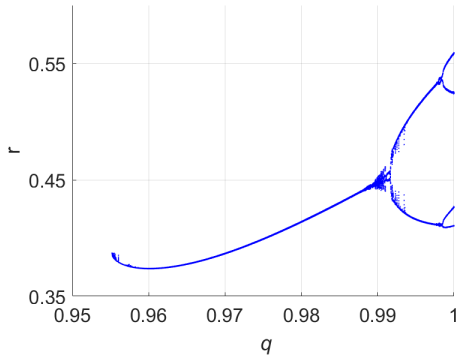


Figura 5. Diagramas de bifurcación variando el orden fraccional q de 0.95 a 1 con los valores descritos en la Tabla (I) y $\tau = 0$

Dado que el modelo propuesto aún no tiene asignado un valor para el orden fraccional q , este se propuso a partir los resultados del diagrama de bifurcación de la Fig. 4, puesto que con $\tau = 0$ no es posible que el sistema presente un comportamiento caótico, por lo que se selecciono un valor arbitrario de q dentro del intervalo $0.998 > q < 1$, seleccionando $q = 0.9988$.

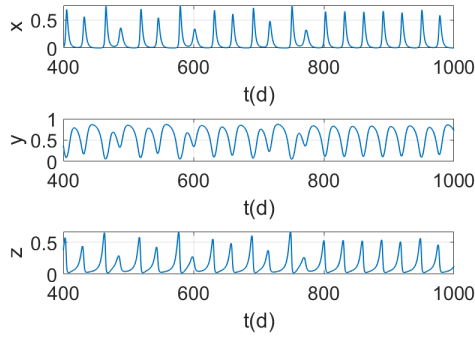


Figura 6. Series de tiempo del sistema fraccional propuesto con $q = 0.9988$, $\tau = 0.12$ y los parámetros descritos en la Tabla (I).

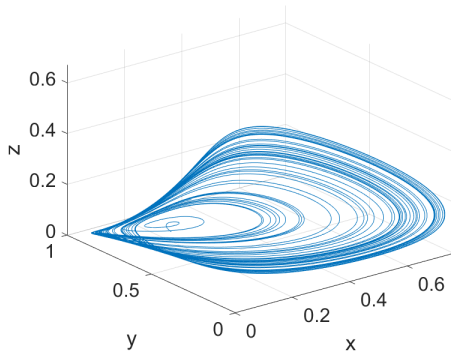


Figura 7. Atractor caótico del sistema fraccional propuesto con $q = 0.9988$, $\tau = 0.12$ y los parámetros descritos en la Tabla (I).

Como se puede ver de la Fig. 6 y Fig. 7 con $q = 0.9988$

y $\tau = 0.12$ el sistema de orden fraccional con retardo propuesto presenta un comportamiento caótico, mientras que con $q = 0.9988$ y $\tau = 0$ el sistema presenta un comportamiento periódico, como se muestra en la Fig. 8 y Fig. 9 .

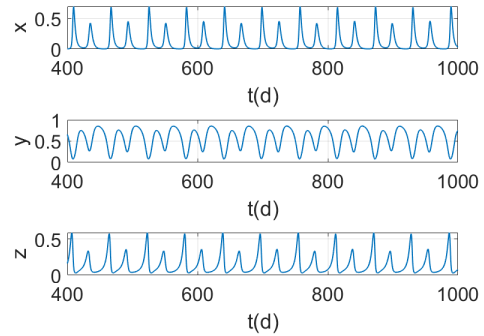


Figura 8. Series de tiempo del sistema fraccional propuesto con $q = 0.9988$, $\tau = 0$ y los parámetros descritos en la Tabla (I).

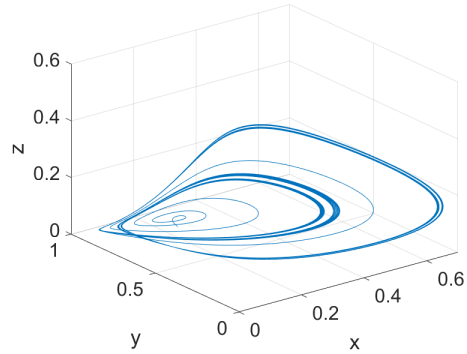


Figura 9. Atractor del sistema fraccional propuesto con $q = 0.9988$, $\tau = 0$ y los parámetros descritos en la Tabla (I).

V. RESULTADOS

Considerando el sistema propuesto (5) de orden fraccionario con retardo temporal que describe la evolución de las células tumorales ante el sistema inmune, en los diagramas de bifurcación realizados variando el orden fraccional q y el valor de retardo τ el sistema presenta cambios en su comportamiento que cambia de periódico a caótico, estos diagramas se realizaron omitiendo un transitorio del 40% con el fin de observar si el comportamiento caótico persiste. De la Fig.4 y 5 se puede observar que si no existe un retardo τ en el sistema de orden fraccional no es posible que presente un comportamiento caótico, lo que quiere decir que hubo una pronta respuesta del sistema inmune, mientras que si hay presencia del retardo τ , existe una región aproximada de $0.998 - 1$ de valores en el orden fraccional q donde es posible que presente caos, lo que se traduce en un retardo en la repuesta del sistema inmune insuficiente para actuar eficientemente contra el desarrollo de las células tumorales

1.

También es posible analizar el efecto que tiene el retardo τ en el modelo propuesto (5) una vez fijado un valor para el orden fraccional arbitrario $q = 0.9988$ como se ve en la Fig. 10, que indica que con un retraso temporal ($0.1 < \tau < 0.153$) en la respuesta inmune, el tumor puede desarrollarse a un nivel más hostil, ya que en esta zona hay presencia de caos lo que se puede corroborar con los resultados de la Fig. 6.

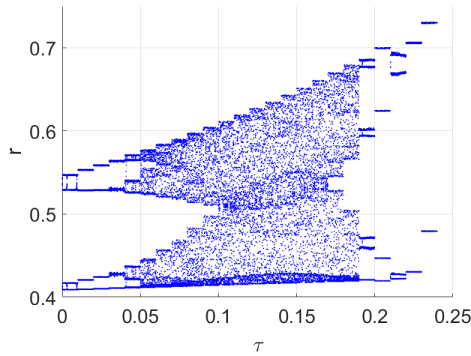


Figura 10. Diagrama de bifurcación sistema fraccional propuesto (5) con $q = 0.9988$, $0 > \tau < 0.25$ y los parámetros descritos en la Tabla (I).

En el presente documento se analizó solamente como el sistema propuesto evoluciona al ser alterados τ y q , sin embargo en el modelo real los parámetros de la Tabla I pueden presentar variaciones dependiendo de la naturaleza del individuo de estudio, [10], [11], como se muestra en la Fig. 11.

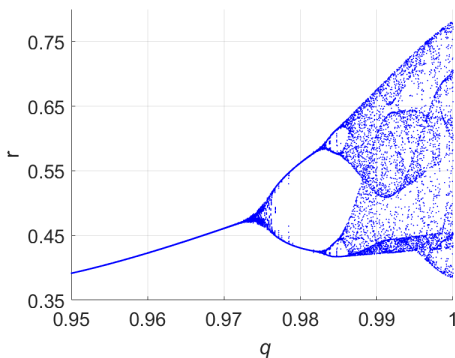


Figura 11. Diagrama de bifurcación variando el orden fraccional q de 0.95 a 1 con los valores descritos en la Tabla (I) excepto $\rho = 5$

Donde se asigno $\rho = 5$ manteniendo todos los demás valores de la Tabla I incluyendo $\tau = 0.12$, se puede observar que la región donde es posible que el sistema presente un comportamiento caótico se incrementó y ahora es posible asignar un valor a q de $0.9886 - 1$.

De lo anterior se puede observar que al variar algunos de los parámetros del sistema en un amplio rango, la interacción entre el sistema inmune y el tumor demuestra dinámicas más complicadas como comportamientos periódicos regulares, irregulares y aleatorios como escenarios caóticos o de alta periodicidad. Los comportamientos periódicos regulares

indican un proceso de equilibrio donde el sistema inmune controla la evolución de la células tumorales, mientras la aparición de un comportamiento desordenado indica que el tumor puede desarrollarse a un nivel más hostil, este último es el comportamiento que se busca puesto que es importante analizar el sistema en su estado hostil con el fin de proponer métodos que contrarresten este estado.

VI. CONCLUSIÓN

El presente trabajo propone un modelo de orden fraccional con retardos temporales que describe la evolución de células tumorales, con el fin de acercar aún más el modelo al sistema biológico real. El orden fraccional representa variables externas, que pueden llevar a un comportamiento totalmente diferente, lo cual es normal que ocurra en los sistemas reales. Además de que se ha demostrado que los sistemas caóticos representan mejor la naturaleza de los sistemas biológicos aún más si contemplan la presencia de retardos temporales [2], [3].

Por lo tanto el modelo propuesto de orden fraccional con retardos temporales al presentar diferentes dinámicas en su comportamiento representa nuevos objetivos de análisis, que cumplen con la dinámica de la naturaleza real del sistema.

AGRADECIMIENTOS

J.M. Muñoz-Pacheco agradece a CONACyT/MEXICO por el apoyo otorgado por el proyecto No. 258880 (Proyecto Apoyado por el Fondo Sectorial de Investigación para la Educación). B. Fernández Carreón agradece a CONACyT por el apoyo recibido a través de la beca de maestría.

REFERENCIAS

- [1] S. H. Strogatz, *Nonlinear Dynamics and Chaos: with Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering*, Prentice Hall, Westview Press, 2001.
- [2] C. Ionescu, A. Lopes, D. Copot, J.A.T. Machado and J.H.T. Bates, "The role of fractional calculus in modeling biological phenomena: A review", *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol.51, pp.141 – 159, 2017.
- [3] Rihan, Fathalla A, "Numerical Modeling of Fractional-Order Biological Systems", pp.11, 2013
- [4] H. Kheiri and M. Jafari, "Stability analysis of a fractional order model for HIV/AIDS epidemic in a patchy environment", *Journal of computational and applied mathematics*, vol. 346, pp.323–339, 2019.
- [5] S. Panahi, Z. Aram, S.Jafari, J. Ma and J.C. Sprott, "Modeling of epilepsy based on chaotic artificial neural network", *Chaos, Solitons and Fractals*, vol.105, pp.150–156, December 2017.
- [6] W. W. Teka, R. K. Upadhyay and A. Mondal, "Spiking and bursting patterns of fractional-order Izhikevich model", *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol.56, pp.161–176, 2018.
- [7] E.Z. Serrano, "Fractional Order Chaotic Systems and Their Electronic Design", Instituto Potosino de Investigación científica y tecnológica, A.C. 2017.
- [8] [Online] Available: <http://www.infocancer.org.mx>
- [9] C. Letellier, F. Denis and L.A. Aguirre, "What can be learned from a chaotic cancer model?", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 322, pp. 7–16, 2013.
- [10] L.G De Pillis and A Radunskaya, "The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study", *Mathematical and Computer Modelling*, vol.37, pp. 1221 – 1244, 2003.
- [11] M. Gülnihal, S. Christian and S. Christina, "On a multiscale model involving cell contractivity and its effects on tumor invasion", *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B*, vol.20, pp. 189–213, November 2014.

- [12] M. Ravi, A. Divya, C. Adwitiya and H. Sk Sarif, "Dynamics of a Three Dimensional Chaotic Cancer Model", *International Journal of Mathematics Trends and Technology*, vol.53, pp.353–368, January 2018.
- [13] N. Omar and Nagy, A. M., M.Abdellatif Ben, K. Mohamed and H. Mohamed Ali, "Finite-time stability of linear fractional-order time-delay systems", *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, vol.29, pp.180–187, 2019.
- [14] Dibakar Ghosh, Subhas Khajanchi, Sylvain Mangiarotti, Fabrice Denis and Syamal K. Dana and Christophe Letellier, "How tumor growth can be influenced by delayed interactions between cancer cells and the microenvironment?", *Biosystems*, vol. 158, pp.17–30, 2017.
- [15] K.Subhas, P. Matjaž and G. Dibakar, "The influence of time delay in a chaotic cancer model", *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol.28, pp.103101, 2018.
- [16] P.Ivo, *Fractional-Order Nonlinear Systems, Modeling, Analysis and Simulation*. Springer, 2011.
- [17] K. Rajagopal, S.Jafari, A. Akgul and A. Karthikeyan, "Modified jerk system with self-exciting and hidden flows and the effect of time delays on existence of multi-stability", *Nonlinear Dynamics*, vol.93, pp.1087–1108, August 2018.
- [18] Lakshmanan, Muthusamy and Senthilkumar, Dharmapuri, *Dynamics of Nonlinear Time-Delay System, Dynamics of Nonlinear Time-Delay*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
- [19] Muñoz-Pacheco Jesus M., "Infinitely many hidden attractors in a new fractional-order chaotic system based on a fracmemristor", *The European Physical Journal Special Topics*, vol.228, pp.2185–2196, October 2019.

**EL TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO
A TRAVÉS DEL INSTITUTO TECNOLÓGICO DE LA PAZ**

OTORGA LA PRESENTE

CONSTANCIA

A

**Berenice Fernández Carreón, Jesús Manuel Muñoz Pacheco, Ernesto Zambrano Serrano,
Luz del Carmen Gómez Pavón y Andrés Anzo Hernández**

Por su trabajo: **Implementación electrónica y análisis de la dinámica de un sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos temporales** presentado en el Séptimo Congreso Internacional de Robótica y Computación

La Paz, B.C.S., a 25 de mayo de 2020.

Atentamente

“CIENCIA ES VERDAD, TÉCNICA ES LIBERTAD”



ING. JESÚS DAVID ESTRADA RUIZ
DIRECTOR



Implementación electrónica y análisis de la dinámica de un sistema regulador glucosa-insulina de orden fraccionario con retardos temporales

Berenice Fernández-Carreón^{*}, Jesus Manuel Muñoz-Pacheco^{*}, Luz del Carmen Gómez-Pavón^{*}, Ernesto Zambrano-Serrano[†], Andrés Anzo-Hernández[‡]

^{*} Facultad de Ciencias de la Electrónica

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

^{*}Email: berenice.fernandez@alumno.buap.mx

[†]Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica

Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México

[‡]Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

Resumen—En este artículo se presenta el análisis dinámico de un sistema biológico que describe la interacción entre la glucosa e insulina. De esta manera es posible estudiar dos escenarios: libre de diabetes (dinámica regular) o padeciendo diabetes (dinámica caótica). Este modelo incorpora retardos temporales y las ecuaciones diferenciales que lo describen se basan en la teoría de cálculo de orden fraccionario. En consecuencia, el sistema de orden fraccionario presenta nuevos efectos que son de interés para su estudio y análisis, los cuales podrían ayudar a describir mejor la enfermedad de la diabetes mellitus. Para la validación del modelo, se ha realizado la implementación electrónica usando un procesador ARM. Los resultados experimentales concuerdan con la teoría relacionada demostrando la viabilidad del modelo propuesto.

Index Terms—orden fraccionario, *time-delay*, atractor caótico, glucosa, insulina, diabetes.

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes técnicamente llamada diabetes mellitus, es un grupo de enfermedades caracterizadas por trastornos en los procesos metabólicos del cuerpo humano, en los que se interrumpe el mecanismo de control del nivel de azúcar en la sangre. En estos casos la insulina, el elemento principal de control no se secreta o las células del cuerpo ignoran su presencia [1]–[3].

Diversos procesos patológicos están involucrados en el desarrollo de diabetes mellitus, aunque la gran mayoría de los casos pueden incluirse en dos categorías. En la primera de ellas, diabetes mellitus tipo 1, donde la causa es una deficiencia absoluta en la secreción de insulina, a menudo con evidencia de destrucción autoinmune de las células pancreáticas. En la segunda categoría y mucho más prevalente esta la diabetes mellitus tipo 2, donde la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina (generalmente asociada a obesidad) y una inadecuada respuesta secretora compensatoria [1]–[4].

Por un lado, la glucemia es la medida de concentración de glucosa libre en la sangre, un alto nivel de glucemia aparece cuando el organismo no cuenta con la suficiente cantidad de

insulina o cuando la cantidad de insulina es muy escasa, a este proceso derivado de la diabetes se le llama técnicamente hiperglucemia que se caracteriza por altos niveles de azúcar en la sangre. Por el otro lado, la hipoglucemia, también conocida como bajo nivel de glucosa o de azúcar en la sangre, ocurre cuando el nivel de glucosa en la sangre cae por debajo de lo normal. La hipoglucemia puede ser un efecto secundario de la insulina y otros tipos de medicinas para la diabetes que ayudan al cuerpo a crear más insulina.

A continuación se presentan algunos datos estadísticos sobre la población diagnosticada con esta enfermedad en México, donde datos recabados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006, 2012 y MC 2016, muestran que la prevalencia de diabetes por diagnóstico previo ha aumentado con una tendencia anual positiva de 2.7%. En 2016, la prevalencia de diabetes fue de 9.4% mayor respecto a la de 2012 y al menos en México hasta el 2016 había poco más de 6.4 millones de personas diagnosticadas con diabetes, cerca de 60 000 más que en 2012 [4]. Por lo tanto, se requiere seguir estudiando y comprendiendo la diabetes en la mayoría de los escenarios.

Los modelos matemáticos de sistemas biológicos son de gran importancia debido a que permiten analizar la interacción entre sus variables y así como manipular el modelo de tal forma que no se tenga que interactuar con el sistema real [5]–[8]. La elaboración de modelos matemáticos más cercanos a la realidad es de gran interés para la comunidad científica donde la meta es encontrar el que mejor describa el comportamiento del fenómeno bajo estudio. En los últimos años también se han desarrollado varios modelos que describen un comportamiento biológico los cuales suponen nuevas herramientas para combatir problemas médicos [9]–[12].

Una clase de modelos muy interesante son aquellos que incluyen retardos temporales (*time-delay*). En la naturaleza los retardos temporales realmente influyen en varios aspectos de nuestras vidas, por ejemplo, los reflejos humanos donde una

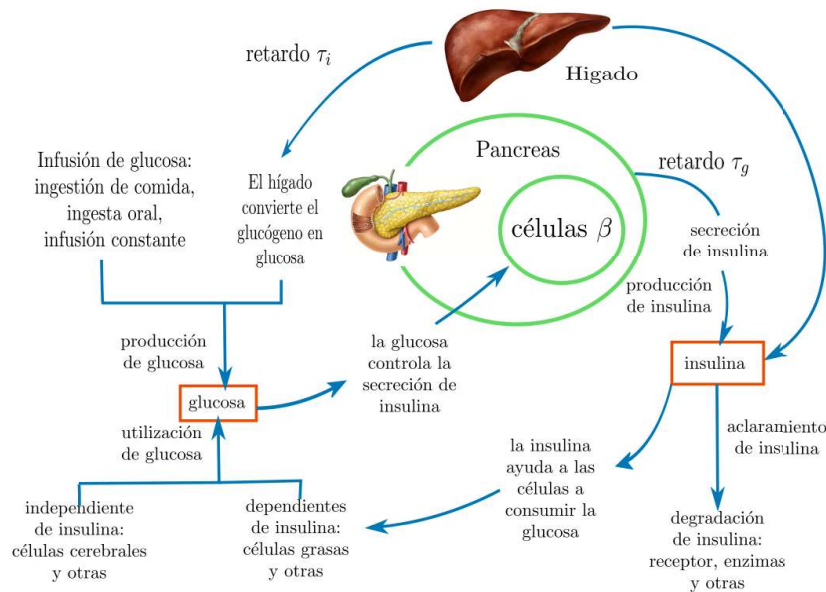


Figura 1: Sistema de control de insulina-glucosa estudiado por *Chuedoung et al.* [23].

pronta respuesta puede ser la diferencia entre recibir o no un golpe. Como el factor del tiempo existe y afecta a muchos sistemas la inclusión de estos a los modelos matemáticos resulta en una mejor manera de representar su comportamiento [13]–[15]. En la literatura podemos encontrar retardos temporales en modelos físicos, químicos, de ingeniería y en sistemas biológicos [2], [13].

Dentro de los modelos biológicos se ha demostrado que los modelos caóticos son más aproximados a los sistemas biológicos reales debido a su naturaleza caótica, ya que presentan comportamientos inesperados e impredecibles los cuales se encuentran en muchos de los sistemas biológicos reales [7], [16]. Por lo anterior el estudio de modelos biológicos caóticos que incorporen retardos temporales es de gran importancia para el estudio de sistemas que describen trastornos o enfermedades en el ser humano ya que describen de mejor manera estos problemas de interés social. En los últimos años se han desarrollado modelos que describen varios padecimientos tales como el modelo propuesto por *S. Kajanchi et al* [13] el cual describe la presencia de cáncer mediante la interacción entre las células tumorales y el sistema inmune, también el propuesto por *Z. Mukandavire* [17] que describe el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), entre otros [18], [19].

Considerando la discusión anterior, un modelo biológico que describa la dinámica del sistema regulador de insulina-glucosa podría ayudar a hacer predicciones confiables y estudios hacia un tratamiento efectivo de la diabetes mellitus. Algunos trabajos anteriores de este tema son los descritos por *P. Sadaghi et al.*, *Lenbury et al.*, *J. S. Bajaj et al.* y *Sarika et al.* [2], [20]–[22]. En el presente trabajo se analiza el modelo matemático de ecuaciones diferenciales con retardo propuesto

por *Chuedoung et al.* [23] que describe el comportamiento dinámico del sistema de retroalimentación de glucosa-insulina que involucra a las células β e incorpora dos retardos de tiempo uno para la generación de insulina y el otro para la generación de glucosa [2].

Se propone ampliar el modelo descrito por *Chuedoung et al.* a orden fraccionario debido a que la implementación del cálculo fraccionario, el cual es el estudio de derivadas e integrales de orden no entero, ha demostrado comportamientos nuevos en los sistemas que no son posibles de observar en sistemas de orden entero. [8], [24]–[29]. Por último, una vez descrito el modelo propuesto de orden fraccionario que incorpora retardos temporales se presenta una implementación de este usando una tarjeta ARM, para posteriormente poder visualizar sus correspondientes series de tiempo y fase en un osciloscopio.

El manuscrito se organiza como sigue. En la sección 2 se introduce el modelo regulador glucosa-insulina con retardos temporales. En la sección 3 se presenta el modelo propuesto considerando la teoría de cálculo de orden fraccionario. En la sección 4 se analiza la estabilidad del sistema regulador glucosa-insulina. En la sección 5 se implementa el sistema biológico en una tarjeta ARM y se discuten los resultados experimentales. Finalmente, en la sección 6 se dan las conclusiones.

II. MODELO MATEMÁTICO

El control primario de la secreción de insulina es un sistema de retroalimentación negativa dirigida entre las células pancreáticas y la concentración de glucosa en la sangre que fluye hacia ellas. Un nivel elevado de glucosa en sangre,

como durante la ingesta de una comida, estimula directamente las células para sintetizar y liberar insulina. El aumento del nivel de insulina, a su vez, reduce el nivel de glucosa en plasma a la normalidad, promoviendo el uso y almacenamiento de nutrientes. Por el contrario, una caída de la glucosa en sangre por debajo de lo normal, como durante el ayuno, inhibe directamente la secreción de insulina. La disminución de la tasa de secreción de insulina desplaza el metabolismo de la fase de absorción a la fase post-absorción. Por lo tanto, este simple sistema de retroalimentación negativa puede mantener un suministro relativamente constante de glucosa a los tejidos esencialmente sin requerir la participación de nervios u otras hormonas. El comportamiento del sistema se representa en la figura 1.

Además, el modelo matemático descrito por las ecuaciones diferenciales (1) representa el comportamiento dinámico del sistema de retroalimentación de glucosa-insulina que involucra a las células β , e incorpora dos retrasos de tiempo, uno siendo el retraso de producción de insulina desencadenado por la glucosa τ_g , y el otro es el retraso de glucosa hepática τ_i .

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= r_1 y(t - \tau_g) z(t - \tau_g) - r_2 x + c_1 z(t - \tau_g), \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{R_3 N}{z} - R_4 x(t - \tau_i) + C_2, \\ \frac{dz}{dt} &= R_5 (y - \hat{y})(T - z) + R_6 z(T - z) - R_7 z, \end{aligned} \quad (1)$$

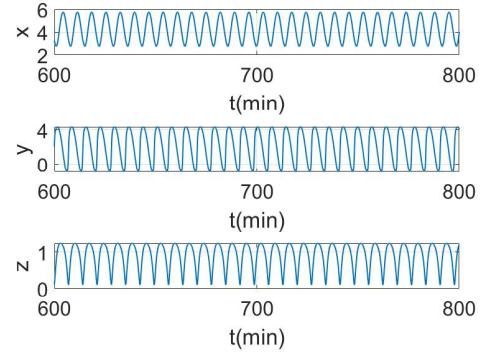
donde $x(t)$ es la concentración de insulina, $y(t)$ es la concentración de glucosa, $z(t)$ es el número de células β y \hat{y} es la diferencia entre el nivel de glucosa en ayunas y su nivel basal, τ_g es el retardo en la secreción de insulina en respuesta al aumento del nivel de glucosa en sangre según la evidencia clínica informada por *Palumbo et al.* [30] y τ_i es el retardo en la caída de glucosa debido al aumento del nivel de insulina según la evidencia clínica informada por *Prager et al.* [31]. r_1, r_2, R_{3-7}, c_1 y C_2 son constantes de velocidad, N es el número normal de células y T es la densidad total de las células divisorias y no divisorias que se supone constante.

En un sujeto sano, existe un ajuste entre el retardo de tiempo τ_g en la producción de insulina en respuesta a la variación de glucosa en plasma, y el retardo correspondiente τ_i . Esto significa que si el retardo de la glucosa hepática τ_i aumenta, el sistema regulador de retroalimentación podrá mantener estabilidad al acortar el retardo de producción de insulina τ_g . Un mal funcionamiento en el ajuste de cualquiera de los dos retardos de tiempo puede conducir a una pérdida de estabilidad que podría resultar en que el nivel de glucosa en sangre se vuelva drásticamente alto (hiperglucemia) o extremadamente bajo (hipoglucemia). Según lo informado por *Bertram y Pernarowski* [32], típicamente se observa un retraso de 1 a 2 minutos en la actividad eléctrica de los islotes de Langerhans, encargados de la liberación de insulina.

Dado el valor de los parámetros de la tabla I y las condiciones iniciales $[x(0), y(0), z(0)] = [6.03, 1.79, 0.82]$ se obtuvieron los correspondientes diagramas de fase y tiempo de las figura 2 y 3 respectivamente ocupando los valores de $\tau_g = 0.56$ y $\tau_i = 0.05$. En ambas figuras se observa una

Tabla I: Tabla de parámetros para el sistema (1).

Parámetros	Valores
r_1	0.472
r_2	0.25
R_3	0.82
R_4	0.6
R_5	0.3
R_6	0.3
R_7	0.2
\hat{y}	1.42
N	1.27
T	1.5
c_1	0.1
C_2	0.8


 Figura 2: Series de tiempo del sistema de orden entero (1) con $\tau_g = 0.56$ y $\tau_i = 0.05$.

dinámica periódica (tiempo y fase) indicando que el sistema regulador glucosa-insulina funciona de manera normal.

III. MODELO DE ORDEN FRACCIONARIO PROPUESTO

Existen varias definiciones para el operador integrodiferencial de orden fraccionario entre las que destacan la de Grünwald-Letnikov, Riemann-Liouville y Caputo. Para el presente documento se ocupó un método de solución numérica derivado de la definición de Grünwald-Letnikov, debido a que ocupa un efecto de memoria, el cual se describe en la ecuación (2) [16], [33].

$${}_{(k-Lm/h)}D_{tk}^q f(t) \approx h^{-q} \sum_{j=0}^k (-1)^j \binom{q}{j} f(t_{k-j}). \quad (2)$$

Donde q es el orden fraccionario (no entero), Lm es el tamaño de memoria, $t_k = kh$, h es el tamaño de paso de integración y $(-1)^j \binom{q}{j}$ son los coeficientes binomiales $c_j^{(q)}$ ($j = 0, 1, \dots$). Los cuales se calculan con la siguiente expresión [16], [33]:

$$c_0^{(q)} = 1, \quad c_j^{(q)} = \left(1 - \frac{1+q}{j}\right) c_{j-1}^{(q)}. \quad (3)$$

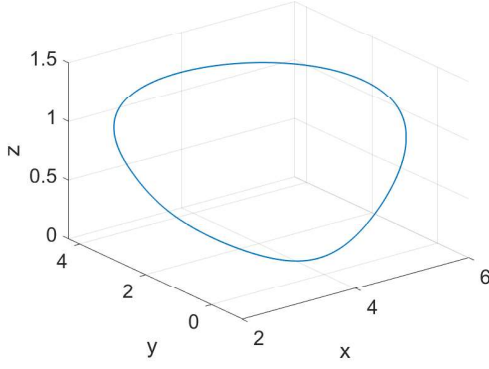


Figura 3: Diagrama de fase del sistema de orden entero (1) con $\tau_g = 0.56$ y $\tau_i = 0.05$.

Entonces la solución numérica general de la ecuación diferencial ${}_a D_t^q y(t) = f(y(t), t)$ puede ser expresada como

$$y(t_k) = f(y(t_k), t_k)h^q - \sum_{j=v}^k c_j^{(q)} y(t_k - j). \quad (4)$$

Para el término de memoria expresado en la suma, es usado un principio de memoria corta en el cual $v = 1$ para $k < (Lm/h)$ y $v = k - (Lm/h)$ para $k > (Lm/h)$, en caso de requerir memoria completa $v = 1$.

Como el presente caso trata un sistema de orden fraccionario con retardos, es necesario realizar consideraciones al modelo anterior. Lm debe ser múltiplo del retardo τ_g y τ_i , mientras que el valor de los retardos $\tau_g = h(t_{\tau_g})$ y $\tau_i = h(t_{\tau_i})$, donde t_{τ_g} y t_{τ_i} son el tamaño de memoria de τ_g y τ_i respectivamente y representan el número de pasos hacia atrás en la memoria [14], [26], [33].

Tomando en cuenta la definición anterior, el modelo de la ecuación (1) se representa en orden fraccionario de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} D_t^q x(t) &= r_1 y(t - \tau_g) z(t - \tau_g) - r_2 x + c_1 z(t - \tau_g), \\ D_t^q y(t) &= \frac{R_3 N}{z} - R_4 x(t - \tau_i) + C_2, \\ D_t^q z(t) &= R_5 (y - \hat{y})(T - z) + R_6 z(T - z) - R_7 z. \end{aligned} \quad (5)$$

Del sistema de ecuaciones anterior se añade una variable al sistema original correspondiente al orden fraccionario q cuyo valor será propuesto a partir del análisis de estabilidad de la siguiente sección.

Dado que el modelo de ecuaciones (1) presenta un comportamiento periódico con $\tau_g = 0.56$ y $\tau_i = 0.05$ lo que se traduce en un buen funcionamiento del ajuste de glucosa-insulina, buscamos ahora un comportamiento inestable. Para esto se propone un nuevo valor para τ_g y τ_i en base a diagramas de bifurcación con $r = \sqrt{y(t_k)^2 + x(t_k)^2}$ que es la distancia por cada cruce de $z(t_k)$ a través de una superficie Poincaré y con $q = 1$ siendo el orden fraccionario [28].

Como se puede observar en la figura 4 en efecto el sistema muestra un comportamiento aparentemente estable para el

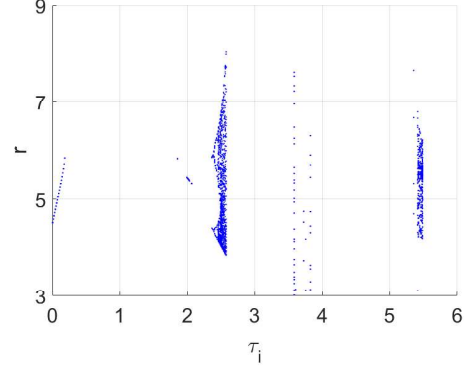


Figura 4: Diagramas de bifurcación variando τ_i con los parámetros descritos en la Tabla I y $\tau_g = 0.56$.

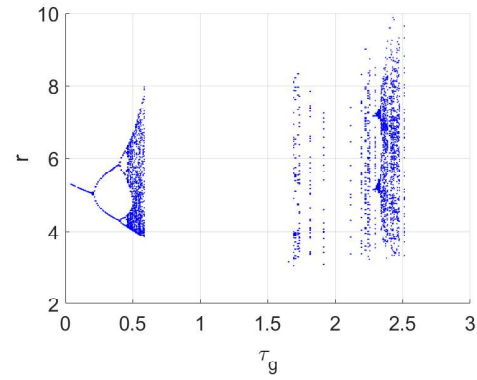


Figura 5: Diagramas de bifurcación variando τ_g con los parámetros descritos en la Tabla I y $\tau_i = 2.55$.

valor de $\tau_i = 0.05$, se observa que mientras el valor de τ_i aumenta el sistema presenta un comportamiento aparentemente caótico, por lo tanto se propone un nuevo valor para $\tau_i = 2.55$. Para corroborar que el nuevo valor de τ_i proporciona el comportamiento deseado se obtuvo el diagrama de la figura 5 donde se puede apreciar que existe un comportamiento aparentemente caótico para $\tau_g = 0.56$.

De la misma forma se puede estimar un valor para q , realizando el diagrama de bifurcación correspondiente obteniendo la figura 6. Dado los resultados obtenidos de los diagramas de bifurcación anteriores se proponen los valores de $\tau_g = 0.56$, $\tau_i = 2.55$ y aparentemente $q > 0.935$ para el modelo de ecuaciones diferenciales de orden fraccionario propuesto (5).

IV. ANÁLISIS DE ESTABILIDAD

A continuación se muestra el análisis de estabilidad correspondiente al modelo de orden fraccionario propuesto. Se procede a calcular los puntos de equilibrio resolviendo $\dot{X} = F(\bar{X}) = 0$ con $\bar{X} = [x, y, z]^T \in \mathbb{R}^n$. Como resultado, se obtuvieron 4 puntos de equilibrio ($E_i^* = [x^*, y^*, z^*]$, con $i = 1, 2, 3, 4$) del mo-

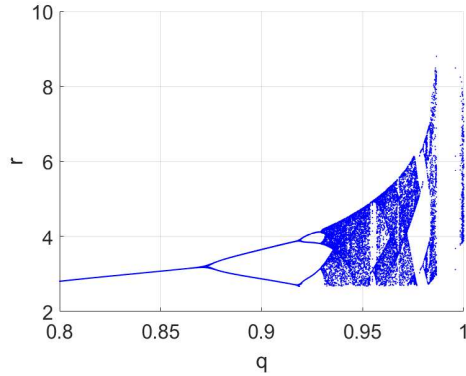


Figura 6: Diagramas de bifurcación variando el orden fraccional q con los parámetros descritos en la Tabla I, $\tau_g = 0.56$ y $\tau_i = 2.55$.

delo fraccionario propuesto (5), los cuales son: $E_1 = (-1.9691, 1.7726, -0.5256)$, $E_2 = (3.1871, 1.5910, 0.9363)$, $E_3 = (1.9696 + 0.8187i, -0.0340 + 0.6510i, 1.0272 - 1.3218i)$ y $E_4 = (1.9696 - 0.8187i, -0.0340 - 0.6510i, 1.0272 + 1.3218i)$.

Para obtener la estabilidad asintótica local de los puntos fijos biológicamente factibles (equilibrios reales) del modelo (5) alrededor de cada uno de los puntos de equilibrio, se calcula la matriz jacobiana J_E , y la ecuación característica del sistema dada por [14], [25], [26]:

$$|J_0 + e^{\lambda\tau} J_\tau - \lambda I|, \quad (6)$$

donde $J_E = J_0 + e^{\lambda\tau} J_\tau$, J_0 es la matriz jacobiana para un retardo $\tau = 0$, J_τ es la matriz jacobiana para el sistema con $\tau > 0$ y I la matriz identidad. De lo anterior se obtuvo la siguiente la matriz jacobiana J_E :

$$J_E = \begin{pmatrix} J_{11} & J_{12} & J_{13} \\ J_{21} & 0 & J_{23} \\ 0 & J_{32} & J_{33} \end{pmatrix} \quad (7)$$

Donde $J_{11} = -\frac{1}{4}$, $J_{12} = \frac{59z^* e^{-\lambda\tau_g}}{125}$, $J_{13} = e^{-\lambda\tau_g} \left(\frac{59y^*}{125} + \frac{1}{10} \right)$, $J_{21} = -\frac{3e^{-\lambda\tau_i}}{5}$, $J_{23} = -\frac{5207}{5000z^{*2}}$, $J_{32} = \frac{9}{20} - \frac{3z^*}{10}$ y $J_{33} = \frac{169}{250} - \frac{3z^*}{5} - \frac{3y^*}{10}$, estos resultados se obtuvieron con los valores de los parámetros indicados en la Tabla I donde x^* , y^* y z^* son los puntos de equilibrio.

Dados los puntos de equilibrio reales E_1 y E_2 se desarrolla la ecuación característica (6) obteniendo: $0.2096\lambda^2 - 0.4099e^{-0.56\lambda}e^{-2.55\lambda} - 2.176\lambda - \lambda^3 + 0.1488\lambda e^{-0.56\lambda}e^{-2.55\lambda} - 0.5728$ para E_1 y $-0.2917\lambda - 0.1826e^{-0.56\lambda}e^{-2.55\lambda} - 0.6131\lambda^2 - \lambda^3 - 0.2652\lambda e^{-0.56\lambda}e^{-2.55\lambda} - 0.05022$ para E_2 , respectivamente. Los valores propios respectivos son $\lambda_1 = 0.2179 + 1.1904i$, $\lambda_2 = -0.2972 + 0.4954i$, y $\lambda_3 = 0.2888 - 1.6859i$ para E_1 ; y $\lambda_1 = -0.6160$, $\lambda_{2,3} = 0.001471 \pm 1.4474i$ para E_2 .

Debido a que tenemos un modelo de orden fraccionario la ubicación de los valores propios del lado izquierdo o derecho

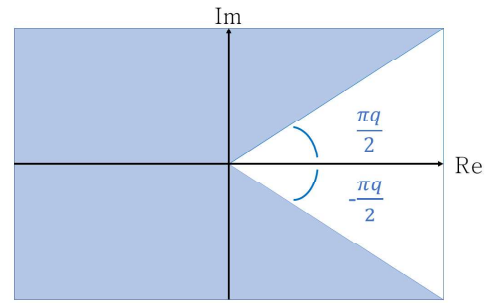


Figura 7: Estabilidad en el plano complejo para sistemas de orden fraccionario.

del plano complejo no es una condición con la cual se pueda demostrar la estabilidad puesto que para los sistemas de orden fraccionario existe un ángulo en el semiplano derecho del plano complejo a partir del cual el sistema es estable, como se muestra en la figura 7 [33].

Por lo tanto el sistema propuesto es estable si la siguiente condición se cumple

$$|arg(\lambda_i)| > \frac{\pi q}{2}, \quad (8)$$

donde λ_i $i = 1, 2, 3$ son los valores propios para cada equilibrio real del sistema. Para conocer el valor mínimo de q que origine caos, se despeja q de (8). Al resolver la ecuación anterior se obtiene que el sistema de orden fraccionario (5) posiblemente presente comportamiento caótico para $q > 0.8847$, resultado en lo que coincide con los resultados del diagrama de bifurcación de la figura 6. Por lo tanto se propone un orden fraccionario $q = 0.964$. Las series de tiempo y los diagramas de fase se muestran en las figuras 8 y 9 respectivamente, donde se aprecia el comportamiento esperado según el análisis realizado.

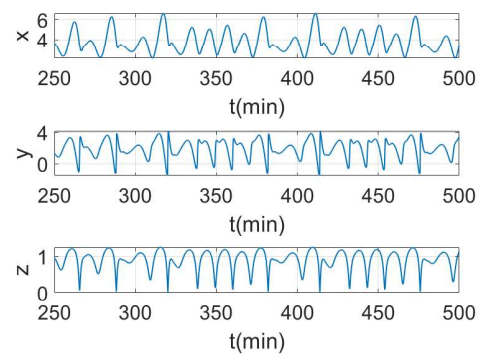


Figura 8: Series de tiempo del sistema de orden fraccionario propuesto con $q = 0.964$, $\tau_g = 0.56$, $\tau_i = 2.55$ y los parámetros descritos en la Tabla (I).

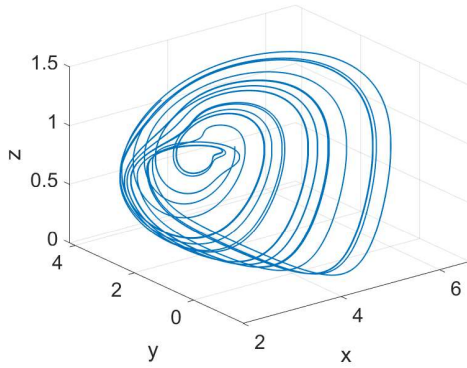


Figura 9: Diagrama de fase del atractor caótico del sistema de orden fraccionario propuesto con $q = 0.964$, $\tau_g = 0.56$, $\tau_i = 2.55$ y los parámetros descritos en la Tabla (I).

Para corroborar la presencia de caos se eliminó un transitorio del 50% del total de iteraciones para el resultado mostrado en las figuras 8 y 9 con la finalidad de observar si el comportamiento caótico persiste.

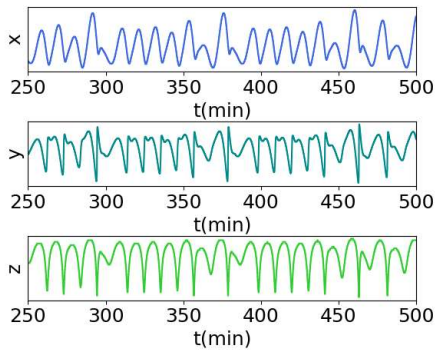


Figura 10: Series de tiempo del sistema discretizado.

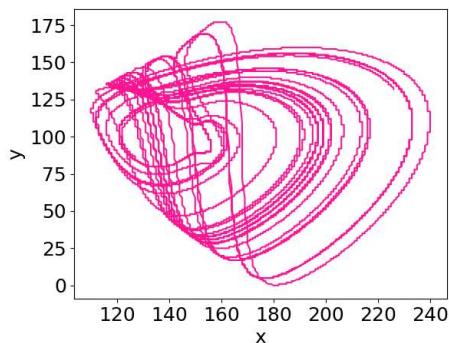


Figura 11: Diagrama de fase xy del sistema discretizado.

V. IMPLEMENTACIÓN

Se propuso el uso de la tarjeta ARM Raspberry Pi 3 para la implementación del sistema propuesto, debido a su bajo costo y compatibilidad con diversos esquemas de procesamiento de datos digitales, además que dentro de los programas que soporta se encuentra Python. Por lo que se transcribieron los programas de Matlab a Python para poder implementar los sistemas.

Es esta sección donde el uso de memoria corta dentro de los sistemas de orden fraccionario, adquiere más importancia, ya que el uso de memoria corta ayuda notablemente con la reducción del tiempo de cómputo.

Para la implementación del sistema se realizó una discretización de los valores de las variables del sistema a valores de 8 bits. Los resultados de simulación mediante Python se muestran en las figuras 10, 11, 12 y 13.

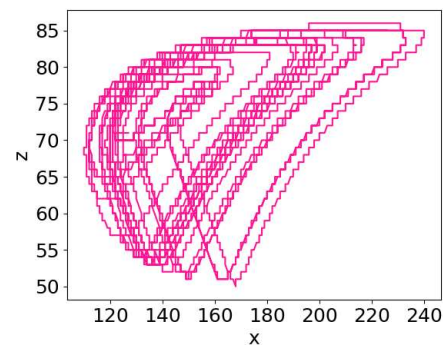


Figura 12: Diagrama de fase xz del sistema discretizado.

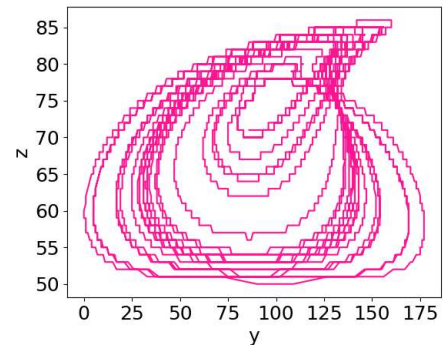


Figura 13: Diagrama de fase yz del sistema discretizado.

Una vez obtenidas las salidas digitales en Python, las cuales serán 2 salidas de 8 bits, por lo que se escogieron los pines GPIO(4,17,27,22,5,6,13,19) y GPIO(23,24,25,12,16,20,21,26) de la Raspberry Pi 3 para las salidas x , y y z . Posteriormente, los pines correspondientes a las salidas del sistema se conectan a un convertidor digital analógico DAC0800 [34].

Los resultados se obtuvieron utilizando un osciloscopio marca Agilent. En las figuras 14 y 15 se muestran las series

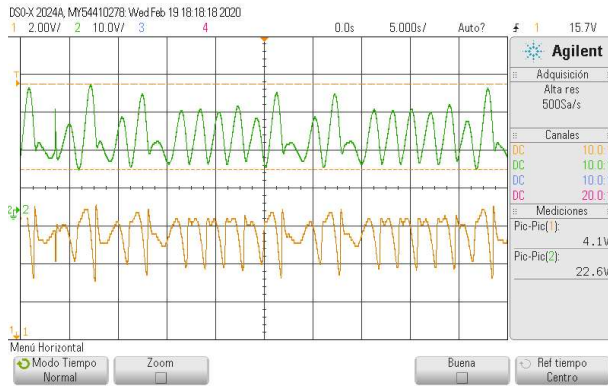


Figura 14: Series de tiempo experimentales de los estados x y y del sistema (5) con $q = 0.964$, $\tau_g = 0.56$, y $\tau_i = 2.55$.

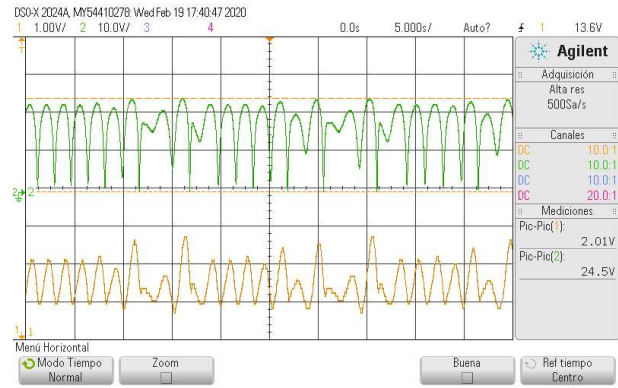


Figura 16: Series de tiempo experimentales de los estados x y z del sistema (5) con $q = 0.964$, $\tau_g = 0.56$, y $\tau_i = 2.55$.

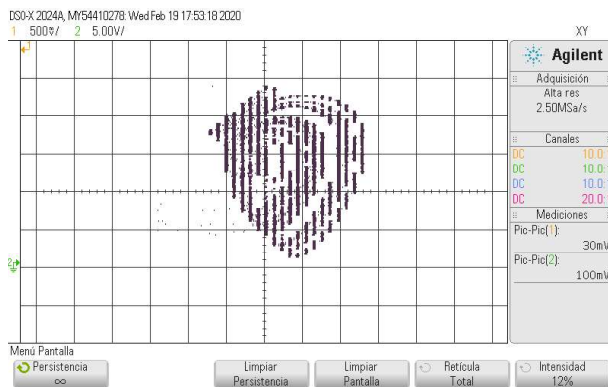


Figura 15: Diagrama de fase $x - y$ del atractor caótico del sistema regulador glucosa-insulina.

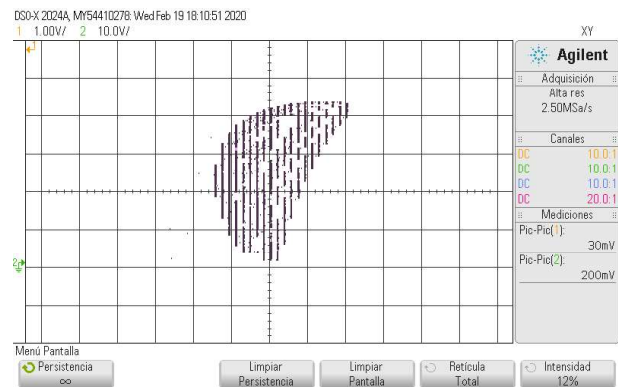


Figura 17: Diagrama de fase $x - z$ del atractor caótico del sistema regulador glucosa-insulina.

de tiempo y fase del sistema regulador de insulina-glucosa, en verde la concentración de insulina $x(t)$ y en amarillo la concentración de glucosa $y(t)$. Para las figuras 16 y 17 se muestran las series de tiempo la concentración de insulina $x(t)$ en amarillo y la concentración de células β $z(t)$ en verde. Por último en las figuras 18 y 19 se muestra en verde la concentración de células β $z(t)$ y en amarillo la concentración de glucosa $y(t)$.

VI. CONCLUSIÓN

El presente trabajo presentó un modelo de orden fraccionario con retardos temporales que describe el sistema de ajuste de glucosa e insulina en el cuerpo humano el cual se encarga de regular los niveles de azúcar en la sangre. Considerando el análisis de estabilidad para sistemas de orden fraccionario con retardos temporales, se determinó el valor mínimo para el orden fraccionario. Este valor determina el punto de bifurcación para observar comportamiento periódico y caótico, el cual indica un funcionamiento normal y no deseado, respectivamente, del sistema regulador glucosa-insulina. Además, se demostró que el sistema de orden fraccionario modifica los retardos previamente reportados. Los valores

modificados de los retardos $\tau_g = 0.56$ y $\tau_i = 2.55$ coinciden con los esperados vistos en pruebas realizadas en seres humanos, donde regularmente son de 1-2 minutos de retrasado en el sistema glucosa-insulina, pero en pruebas realizadas a menores con desnutrición estos retardos fueron de hasta 5-10 minutos [32], [35]. Finalmente, los resultados teóricos fueron implementados en una tarjeta ARM.

El presente trabajo podría ser utilizado como referencia para el análisis de la diabetes al presentar un grado extra de libertad por el orden fraccionario, conduciendo a posible mejor entendimiento del sistema regulador glucosa-insulina.

AGRADECIMIENTOS

J.M. Muñoz-Pacheco agradece a CONACyT/MEXICO por el apoyo otorgado por el proyecto No. 258880 (Proyecto Apoyado por el Fondo Sectorial de Investigación para la Educación). B. Fernández Carreón agradece a CONACyT por el apoyo recibido a través de la beca de maestría. Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercomputo del Sureste de México perteneciente a la red de laboratorios nacionales CONACyT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica (No. de Proyecto: 202001025C).

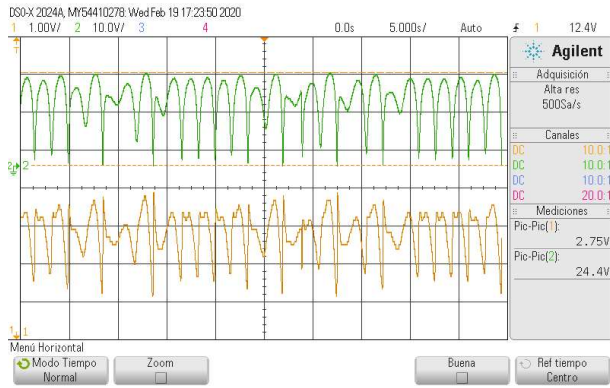


Figura 18: Series de tiempo experimentales de los estados z y y del sistema (5) con $q = 0.964$, $\tau_g = 0.56$, y $\tau_i = 2.55$.

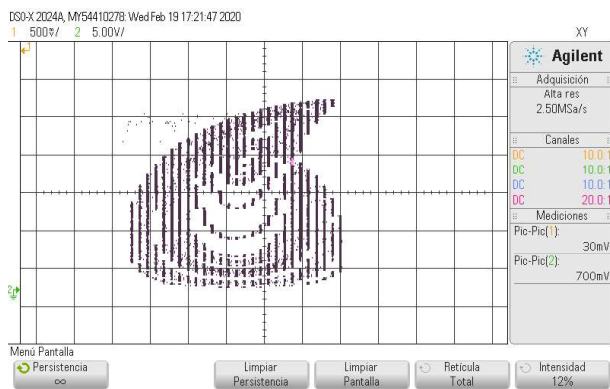


Figura 19: Diagrama de fase $z - y$ del atractor caótico del sistema regulador glucosa-insulina.

REFERENCIAS

[1] A. D. Association, "Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes," *Diabetes Care*, vol. 43, pp. S14–S31, 2020.

[2] P. Sadeghi, K. Rajagopal, B. Safarabadi, S. Jafari, and P. Duraisamy, "A novel approach to numerical modeling of metabolic system: Investigation of chaotic behavior in diabetes mellitus," *Hindawi, Complexity*, p. 11, 09 2018.

[3] J. A. Lozano, "Diabetes mellitus," *Offarm*, vol. 25 (10), pp. 66–78, 11 2006. [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-diabetes-mellitus-13095504>

[4] R.Rosalba, B.Ana, A.Carlos, Z.Emiliano, V.Salvador, and B.Tonatiu, "Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México," *Salud Pública de México*, vol. 60, pp. 1–9, 11 2018.

[5] D.Laroze, "Sobre la importancia de sistemas no lineales en ciencias e ingeniería / on the importance of nonlinear systems in science and engineering," *Ingeniare. Revista chilena de ingeniería*, no. 3, p. 364, 2016.

[6] D. Laroze, "On the importance of nonlinear systems in science and engineering," *Revista chilena de ingeniería*, vol. 24, no. 3, pp. 362–363, 2016.

[7] J. M. G. Miranda, *Synchronization and control of chaos*. University of Barcelona, Spain: Imperial College Press, 1987.

[8] C. Ionescu, A. Lopes, D. Copot, J. Machado, and J. Bates, "The role of fractional calculus in modeling biological phenomena: A review," *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol. 51, pp. 141 – 159, 2017. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1007570417301119>

[9] E. M. Izhikevich, "Simple model of spiking neurons," *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL NETWORKS*, vol. 14, no. 6, pp. 1569–1572, 2003.

[10] H. Kheiri and M. Jafari, "Stability analysis of a fractional order model for HIV/AIDS epidemic in a patchy environment," *Journal of computational and applied mathematics*, vol. 346, pp. 323–339, Jan 2019.

[11] S. Panahi, Z. Aram, S. Jafari, J. Ma, and J. Sprott, "Modeling of epilepsy based on chaotic artificial neural network," *Chaos, Solitons and Fractals*, vol. 105, p. 150–156, Dec 2017.

[12] L. L. Rubchinsky, C. Park, and R. M. Worth, "Intermittent neural synchronization in parkinson's disease," *Nonlinear Dynamics*, vol. 68, no. 3, pp. 329–346, May 2012. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s11071-011-0223-z>

[13] S. Khajanchi, M. Perc, and D. Ghosh, "The influence of time delay in a chaotic cancer model," *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 28, no. 10, p. 103101, 2018. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1063/1.5052496>

[14] M. Lakshmanan and D. Senthilkumar, *Dynamics of Nonlinear Time-Delay Systems*, 01 2010.

[15] J. G. I. Alquézar, "On time delay differential equations," Tesis Maestría, facultad de matemáticas, Universidad de Barcelona, Barcelona, 2015.

[16] E. Z. Serrano, "Fractional order chaotic systems and their electronic design," Ph.D. dissertation, Instituto Potosino de Investigación científica y tecnológica, A.C., 2017.

[17] Z. Mukundavire, W. Garira, and C. Chiyaka, "Asymptotic properties of an hiv/aids model with a time delay," *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, vol. 330, no. 2, pp. 916 – 933, 2007. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022247X0600850X>

[18] D. Greenhalgh, Q. Khan, and F. Lewis, "Recurrent epidemic cycles in an infectious disease model with a time delay in loss of vaccine immunity," *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, vol. 63, no. 5, pp. e779 – e788, 2005, invited Talks from the Fourth World Congress of Nonlinear Analysts (WCNA 2004). [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0362546X04005966>

[19] N. Yoshida and T. Hara, "Global stability of a delayed sir epidemic model with density dependent birth and death rates," *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 201, no. 2, pp. 339 – 347, 2007, special Issue: Dynamical Systems Theory and Its Applications to Biology and Environmental Sciences. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377042706000860>

[20] W. Sarika, Y. Lenbury, K. Kumnungkit, and W. Kunphasurang, "Modelling glucose-insulin feedback signal interchanges involving β -cells with delays," *ScienceAsia*, vol. 34, pp. 77–86, 2008. [Online]. Available: <http://www.scienceasia.org/2008.34.n1/077.php>

[21] J. Bajaj, G. S. Rao, J. S. Rao, and R. Khardori, "A mathematical model for insulin kinetics and its application to protein-deficient (malnutrition-related) diabetes mellitus (pddm)," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 126, no. 4, pp. 491 – 503, 1987. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519387801546>

[22] Y. Lenbury, S. Ruktamatakul, and S. Amornsamarnkul, "Modeling insulin kinetics: responses to a single oral glucose administration or ambulatory-fed conditions," *Biosystems*, vol. 59, no. 1, pp. 15 – 25, 2001. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303264700001362>

[23] M. Chuedoung, W. Sarika, and Y. Lenbury, "Dynamical analysis of a nonlinear model for glucose–insulin system incorporating delays and β -cells compartment," *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, vol. 71, no. 12, pp. e1048 – e1058, 2009. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0362546X090001047>

[24] F. A. Rihan, "Numerical modeling of fractional-order biological systems," *Hindawi Publishing Corporation, Abstract and Applied Analysis*, vol. 2013, p. 11, 2013.

[25] O. Naifar, A. M. Nagy, A. B. Makhlof, M. Kharrat, and M. A. Hammami, "Finite-time stability of linear fractional-order time-delay systems," *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, vol. 29, no. 1, pp. 180–187, 2019. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rnc.4388>

[26] M. Lazarević, "Stability and stabilization of fractional order time delay systems," *Scientific Technical Review*, vol. 61, pp. 31–45, 02 2011.

[27] V. F. Carreón, "Síntesis de la célula beta pancreática basada en amplificadores operacionales," Tesis Maestría, Facultad de Ciencias de la Electrónica, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, 2017.

- [28] J. M. Muñoz-Pacheco, "Infinitely many hidden attractors in a new fractional-order chaotic system based on a fracmemristor," *The European Physical Journal Special Topics*, vol. 228, no. 10, pp. 2185–2196, Oct 2019. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1140/epjst/e2019-900035-y>
- [29] E. Zambrano-Serrano, J. M. Muñoz-Pacheco, L. C. Gómez-Pavón, A. Luis-Ramos, and G. Chen, "Synchronization in a fractional-order model of pancreatic β -cells," *The European Physical Journal Special Topics*, vol. 227, pp. 907–919, 2018.
- [30] P. Palumbo, S. Panunzi, and A. De Gaetano, "Qualitative behavior of a family of delay-differential models of the glucose-insulin system," *Discrete and Continuous Dynamical Systems. Series B*, vol. 2, 03 2007.
- [31] R. Prager, P. Wallace, and J. M. Olefsky, "In vivo kinetics of insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output in normal and obese subjects," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 78, no. 2, pp. 472–481, 8 1986. [Online]. Available: <https://www.jci.org/articles/view/112599>
- [32] R. Bertram and M. Pernarowski, "Glucose diffusion in pancreatic islets of langerhans," *Biophysical Journal*, vol. 74, no. 4, pp. 1722 – 1731, 1998. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000634959877883X>
- [33] I. Petráš, *Fractional-Order Nonlinear Systems*, 2011.
- [34] N. S. Corporation, *DAC0800/DAC0802 8-bit Digital to Analog Converters*. [Online]. Available: <https://www.national.com>
- [35] E. Forrest, P. Robinson, and M. Hazel, "Insulin, growth hormone and carbohydrate tolerance in jamaican children rehabilitated from severe malnutrition," *MedCarib*.

Bibliografía

- [1] M. Lakshmanan and D. Senthilkumar, *Dynamics of Nonlinear Time-Delay Systems*, 01 2010.
- [2] J. G. I. Alquézar, “On time delay differential equations,” Tesis Maestría, facultad de matemáticas, Universidad de Barcelona, Barcelona, 2015.
- [3] I. Petráš, *Fractional-Order Nonlinear Systems*. Springer, 2011.
- [4] M. Aldana, *Redes complejas*, 2006. [Online]. Available: <http://www.fis.unam.mx/~max/English/notasredes.pdf>
- [5] K. Ogata, *Dinámica de sistemas*, 1st ed. Manchester: Prentice-Hall, 1987.
- [6] D. Laroze, “On the importance of nonlinear systems in science and engineering,” *Revista chilena de ingeniería*, vol. 24, no. 3, pp. 362–363, 2016.
- [7] H. Kheiri and M. Jafari, “Stability analysis of a fractional order model for HIV/AIDS epidemic in a patchy environment,” *Journal of computational and applied mathematics*, vol. 346, pp. 323–339, Jan 2019.
- [8] S. Panahi, Z. Aram, S. Jafari, J. Ma, and J. Sprott, “Modeling of epilepsy based on chaotic artificial neural network,” *Chaos, Solitons and Fractals*, vol. 105, p. 150–156, Dec 2017.
- [9] M. Daneshzand, “Adaptive parameter selection for deep brain stimulation in parkinson’s disease,” thesis for doctor degree pf philosophy in computer science and engineering, The School of Engineering University of Bridgeport Connecticut, May 2019.
- [10] J. H. M. Alcantara, A. R. Lao, and L. A. Ruivivar, “Stability analysis of the ODE model representation of amyloidogenic processing in alzheimer’s disease in the presence of SORLA,” *Mol. BioSyst.*, vol. 12, pp. 1468–1477, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1039/C5MB00741K>
- [11] I. Carro-Pérez, C. Sánchez-López, and H. G. González-Hernández, “Experimental verification of a memristive neural network,” *Nonlinear Dyn*, vol. 93, Jul 2018.

- [12] K. Kotani, K. Takamasu, Y. Ashkenazy, H. E. Stanley, and Y. Yamamoto, “Model for cardiorespiratory synchronization in humans,” *Phys. Rev. E*, vol. 65, p. 051923, May 2002. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.65.051923>
- [13] E. M. Izhikevich, “Simple model of spiking neurons,” *IEEE Transactions on neural networks*, vol. 14, no. 6, pp. 1569–1572, 2003.
- [14] Z. Mukandavire, W. Garira, and C. Chiyaka, “Asymptotic properties of an HIV/AIDS model with a time delay,” *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, vol. 330, no. 2, pp. 916 – 933, 2007. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022247X0600850X>
- [15] A. Miranda-Filho *et al.*, “The world cancer patient population (WCPP): An updated standard for international comparisons of population-based survival,” *Cancer epidemiology*, vol. 69, no. 101802, 2020.
- [16] M. H. Forouzanfar *et al.*, “Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015,” *The Lancet*, vol. 388, no. 10053, pp. 1659 – 1724, 2016.
- [17] I. A. for Research Cancer, “Cancer today,” 2018, [Web; accedido el 12-03-2020]. [Online]. Available: URL{<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>}
- [18] C. Letellier, F. Denis, and L. Aguirre, “What can be learned from a chaotic cancer model?” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 322, pp. 7 – 16, 2013. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519313000222>
- [19] L. D. Pillis and A. Radunskaya, “The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study,” *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 37, no. 11, pp. 1221 – 1244, 2003, modeling and Simulation of Tumor Development, Treatment, and Control. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089571770300133X>
- [20] G. Meral, C. Stinner, and C. Surulescu, “On a multiscale model involving cell contractivity and its effects on tumor invasion,” *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B*, vol. 20, pp. 189–213, 11 2014.
- [21] R. Maddali, D. Ahluwalia, A. Chaudhuri, and S. S. Hassan, “Dynamics of a three dimensional chaotic cancer model,” *International Journal of Mathematics Trends and Technology*, vol. 53, pp. 353–368, 01 2018.
- [22] J. E. Ferrell, T. Y.-C. Tsai, and Q. Yang, “Modeling the cell cycle: Why do certain circuits oscillate?” *Cell*, vol. 144, no. 6, pp. 874 – 885, 2011. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867411002431>

- [23] D. Ghosh, S. Khajanchi, S. Mangiarotti, F. Denis, S. K. Dana, and C. Letellier, “How tumor growth can be influenced by delayed interactions between cancer cells and the microenvironment?” *Biosystems*, vol. 158, pp. 17 – 30, 2017. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303264716302763>
- [24] J. A. Lozano, “Diabetes mellitus,” *Offarm*, vol. 25 (10), pp. 66–78, 11 2006. [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-diabetes-mellitus-13095504>
- [25] R. Bertram and M. Pernarowski, “Glucose diffusion in pancreatic islets of langerhans,” *Biophysical Journal*, vol. 74, no. 4, pp. 1722 – 1731, 1998. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000634959877883X>
- [26] P. Sadeghi, K. Rajagopal, B. Safarbali, S. Jafari, and P. Duraisamy, “A novel approach to numerical modeling of metabolic system: Investigation of chaotic behavior in diabetes mellitus,” *Hindawi, Complexity*, p. 11, 09 2018.
- [27] A. D. Association, “Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 43, pp. S14–S31, 2020.
- [28] R. Rosalba, B. Ana, A. Carlos, Z. Emiliano, V. Salvador, and B. Tonatiu, “Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México,” *Salud Pública de México*, vol. 60, pp. 1–9, 11 2018.
- [29] E. R. F. Collaboration *et al.*, “Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies.” *Lancet*, vol. 375, no. 9733, pp. 2215–22, 2010.
- [30] R. Saran *et al.*, “US renal data system 2014 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the united states.” *Lancet*, vol. 66, no. 1, pp. S1–305, 2015.
- [31] Y. Lenbury, S. Ruktamatakul, and S. Amornsamarnkul, “Modeling insulin kinetics: responses to a single oral glucose administration or ambulatory-fed conditions,” *Biosystems*, vol. 59, no. 1, pp. 15 – 25, 2001. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303264700001362>
- [32] W. Sarika, Y. Lenburya, K. Kumnungkit, and W. Kunphasuruang, “Modelling glucose-insulin feedback signal interchanges involving β -cells with delays,” *ScienceAsia*, vol. 34, pp. 77–86, 2008. [Online]. Available: <http://www.scienceasia.org/2008.34.n1/077.php>
- [33] P. Palumbo, S. Panunzi, and A. De Gaetano, “Qualitative behavior of a family of delay-differential models of the glucose-insulin system,” *Discrete and Continuous Dynamical Systems. Series B*, vol. 2, 03 2007.

- [34] M. Chuedoung, W. Sarika, and Y. Lenbury, “Dynamical analysis of a nonlinear model for glucose–insulin system incorporating delays and β - cells compartment,” *Nonlinear Analysis: Theory, Methods Applications*, vol. 71, no. 12, pp. e1048 – e1058, 2009. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0362546X09001047>
- [35] J. Bajaj, G. S. Rao, J. S. Rao, and R. Khardori, “A mathematical model for insulin kinetics and its application to protein-deficient (malnutrition-related) diabetes mellitus (PDDM),” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 126, no. 4, pp. 491 – 503, 1987. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519387801546>
- [36] F. A. Rihan, “Numerical modeling of fractional-order biological systems,” *Hindawi Publishing Corporation, Abstract and Applied Analysis*, vol. 2013, p. 11, 2013.
- [37] C. Ionescu, A. Lopes, D. Copot, J. Machado, and J. Bates, “The role of fractional calculus in modeling biological phenomena: A review,” *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol. 51, pp. 141 – 159, 2017. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1007570417301119>
- [38] W. W. Teka, R. K. Upadhyay, and A. Mondal, “Spiking and bursting patterns of fractional-order izhikevich model,” *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol. 56, pp. 161 – 176, 2018. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1007570417302769>
- [39] N. Yoshida and T. Hara, “Global stability of a delayed SIR epidemic model with density dependent birth and death rates,” *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 201, no. 2, pp. 339 – 347, 2007, special Issue: Dynamical Systems Theory and Its Applications to Biology and Environmental Sciences. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377042706000860>
- [40] D. Greenhalgh, Q. Khan, and F. Lewis, “Recurrent epidemic cycles in an infectious disease model with a time delay in loss of vaccine immunity,” *Nonlinear Analysis: Theory, Methods Applications*, vol. 63, no. 5, pp. e779 – e788, 2005, invited Talks from the Fourth World Congress of Nonlinear Analysts (WCNA 2004). [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0362546X04005966>
- [41] M. Lazarević, “Stability and stabilization of fractional order time delay systems,” *Scientific Technical Review*, vol. 61, pp. 31–45, 02 2011.
- [42] O. Naifar, A. M. Nagy, A. B. Makhlof, M. Kharrat, and M. A. Hammami, “Finite-time stability of linear fractional-order time-delay systems,” *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, vol. 29, no. 1, pp. 180–187, 2019. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rnc.4388>

- [43] J. G. B. Ramírez, “Complex Networks: Topology, Dynamics and Synchronization,” Forschungsbericht, Tech. Rep., 2006.
- [44] N. Ganguly, A. Deutch, and A. Mukherjee, *Dynamics On and Of Complex Networks*. Boston Berlin: Birkhäuser, 2009.
- [45] S. M. D. Grieb, M. Davey-Rothwell, and C. A. Latkin, “Social and sexual network characteristics and concurrent sexual partnerships among urban african american high-risk women with main sex partners,” *AIDS Behav*, vol. 16(4), p. 882–889, 2012. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21861193>
- [46] R. Pastor-Satorras, C. Castellano, P. Van Mieghem, and A. Vespignani, “Epidemic processes in complex networks,” *Rev. Mod. Phys.*, vol. 87, pp. 925–979, Aug 2015. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.87.925>
- [47] J. Shao, W. Yang, and H. Jiang, “Evaluation of airline alliance route network efficiency based on complex network,” in *2019 4th International Conference on Electromechanical Control Technology and Transportation (ICECTT)*. Los Alamitos, CA, USA: IEEE Computer Society, apr 2019, pp. 307–311. [Online]. Available: <https://doi.ieeecomputersociety.org/10.1109/ICECTT.2019.00077>
- [48] G. Cheng, X. Wang, and X.li, *Introduction to complex Networks: Models, Structures and Dynamics*. Higher Education Press, 2012.
- [49] S. Khajanchi, M. Perc, and D. Ghosh, “The influence of time delay in a chaotic cancer model,” *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 28, no. 10, p. 103101, 2018. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1063/1.5052496>
- [50] S. Geng *et al.*, “Bifurcation and oscillation in a time-delay neural mass model,” *Cancer epidemiology*, vol. 108, no. 6, pp. 747–756, 2014.
- [51] M. Bachar and A. Dorfmayr, “HIV treatment models with time delay,” *Comptes rendus biologiques*, vol. 327, no. 11, pp. 983–94, 2004.
- [52] I. Assadi, A. Charef, D. Copot, R. D. Keyser, T. Bensouici, and C. Ionescu, “Evaluation of respiratory properties by means of fractional order models,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 34, pp. 206 – 213, 2017. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1746809417300320>
- [53] A. Soriano–Sánchez, C.Posadas–Castillo, M. Platas–Garza, and A. Arellano–Delgado, “Synchronization and FPGA realization of complex networks with fractional–order liu chaotic oscillators,” *Applied Mathematics and Computation*, vol. 332, pp. 250–262, Sep 2018.
- [54] M. Diykh and Y. Li, “Complex networks approach for EEG signal sleep stages classification,” *Expert Systems with Applications*, vol. 63, pp. 241 –

- 248, 2016. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957417416303463>
- [55] N. Amoroso, M. La Rocca, A. Monaco, R. Bellotti, and S. Tangaro, “Complex networks reveal early MRI markers of parkinson’s disease,” *Medical Image Analysis*, vol. 48, pp. 12 – 24, 2018. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841518302858>
- [56] D.Laroze, “Sobre la importancia de sistemas no lineales en ciencias e ingeniería / on the importance of nonlinear systems in science and engineering,” *Ingeniare. Revista chilena de ingeniería*, no. 3, p. 364, 2016.
- [57] A. Oppenheim, A. S. Willsky, and S. H. Nawab, *Señales y sistemas*. Pearson Education, 1998.
- [58] K. Ogata, M. Sarmiento, and M. Angel, *Ingeniería de control moderna*. M’ exico : Prentice-Hall HispanoAmericana, 1998, 2010.
- [59] K. J. Aström and R. M. Murray, *Feedback Systems, an introduction for Scientists and Engineers*. Princeton University Press, 2009.
- [60] P. A. Cook, *Nonlinear Dynamical Systems*. Prentice Hall, 1994.
- [61] S. H. Strogatz, *Nonlinear Dynamics and Chaos: with Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering*. Prentice Hall, 2001.
- [62] V. T. Pham, C. Volos, and T. Kapitaniak, *Systems with Hidden Attractors From Theory to Realization in Circuits*. Suiza: Springer, 2017.
- [63] F. C. M. Cenini and A. Vulpiani, *Chaos: From simple models to complex systems*. World Scientific, 2010.
- [64] K. T. Chau and Z. Wang, *Chaos in electric drive systems: analysis, control and application*. Jonh Wiley and Sons, 2011.
- [65] J. M. G. Miranda, *Synchronization and control of chaos*. University of Barcelona, Spain: Imperial College Press, 1987.
- [66] T. S. Parker and L. O. Chua, *Poincaré Maps*. New York, NY: Springer New York, 1989, pp. 31–56. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3486-9_2
- [67] J. M. Muñoz-Pacheco, “Infinitely many hidden attractors in a new fractional-order chaotic system based on a fracmemristor,” *The European Physical Journal Special Topics*, vol. 228, no. 10, pp. 2185–2196, Oct 2019. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1140/epjst/e2019-900035-y>

- [68] D. K. G. Flores, “Análisis de la dinámica no lineal de un celda pancreática para su sincronización con redes complejas,” Tesis Maestría, Facultad de Ciencias de la Electrónica, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, 2016.
- [69] H. Sayama, *Introduction to the Modeling and Analysis of Complex Systems*. Geneseo NY: Open SUNY Textbooks,, 2015.
- [70] E. Z. Serrano, “Fractional order chaotic systems and their electronic design,” Ph.D. dissertation, Instituto Potosino de Investigación científica y tecnológica, A.C., 2017.
- [71] J. C. Sprott, “Strange attractors with various equilibrium types,” *The European Physical Journal Special Topics*, vol. 224, pp. 1409–1419, 2015.
- [72] V. F. Carreón, “Síntesis de la célula beta pancreática basada en amplificadores operacionales,” Tesis Maestría, Facultad de Ciencias de la Electrónica, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, 2017.
- [73] E. Zambrano-Serrano, J. M. Muñoz-Pacheco, L. C. Gómez-Pavón, A. Luis-Ramos, and G. Chen, “Synchronization in a fractional-order model of pancreatic β -cells,” *The European Physical Journal Special Topics*, vol. 227, pp. 907–919, 2018.
- [74] E. Forrest, P. Robinson, and M. Hazel, “Insulin, growth hormone and carbohydrate tolerance in jamaican children rehabilitated from severe malnutrition,” *MedCarib*.
- [75] R. O. Grigoriev, M. C. Cross, and H. G. Schuster, “Pinning control of spatiotemporal chaos,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 79, pp. 2795–2798, Oct 1997. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.79.2795>
- [76] X. F. Wang and G. Chen, “Pinning control of scale-free dynamical networks,” *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 310, no. 3, pp. 521 – 531, 2002. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378437102007720>
- [77] L. Heinemann, G. R. Simpson, N. E. Annels, R. Vile, A. Melcher, R. Prestwich, K. J. Harrington, and H. S. Pandha, “The effect of cell cycle synchronization on tumor sensitivity to reovirus oncolysis,” *Molecular Therapy*, vol. 18, no. 12, pp. 2085 – 2093, 2010. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001616309029>
- [78] K. Keyomarsi, L. Sandoval, V. Band, and A. B. Pardee, “Synchronization of tumor and normal cells from g1 to multiple cell cycles by lovastatin,” *Cancer Research*, vol. 51, no. 13, pp. 3602–3609, 1991. [Online]. Available: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/51/13/3602>

- [79] K. Iwamoto, H. Hamada, Y. Eguchi, and M. Okamoto, “Mathematical modeling of cell cycle regulation in response to DNA damage: Exploring mechanisms of cell-fate determination,” *Biosystems*, vol. 103, no. 3, pp. 384 – 391, 2011. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303264710002133>
- [80] J. R. Wu and D. M. Gilbert, “Lovastatin arrests CHO cells between the origin decision point and the restriction point,” *FEBS letters*, vol. 482, no. 2, 2000.
- [81] K. Keyomarsi, L. Sandoval, M. R. Band, and A. B. Pardee, “Cell cycles by lovastatin to multiple 1 synchronization of tumor and normal cells from g updated,” 2006.
- [82] H. Shen, X. Li, Y. Yang, X. Wang, and x. zhang, “Lovastatin induces g1-phase synchronization of HEC-1-A cells and JEC cells,” *Bangladesh Journal of Pharmacology*, vol. 8, 12 2013.
- [83] S. JavanMoghadam-Kamrani and K. Keyomarsi, “Synchronization of the cell cycle using lovastatin,” *Cell Cycle*, vol. 7, no. 15, pp. 2434–2440, 2008, PMID: 18677105. [Online]. Available: <https://doi.org/10.4161/cc.6364>
- [84] Sachs-Stephan, A. Bastidas-Ponce, S. Tritschler, M. Bakhti, A. Böttcher, M. Sánchez-Garrido, M. Tarquis-Medina, M. Kleinert, K. Fischer, S. Jall, A. Harger, E. Bader, S. Roscioni, S. Ussar, A. Feuchtinger, B. Yesildag, A. Neelakandhan, C. Jensen, M. Cornu, and H. Lickert, “Targeted pharmacological therapy restores β -cell function for diabetes remission,” *Nature Metabolism*, vol. 2, pp. 192–209, 02 2020.
- [85] N. S. Corporation, *DAC0800/DAC0802 8-bit Digital to Analog Converters*. [Online]. Available: <https://www.national.com>
- [86] L. L. Rubchinsky, C. Park, and R. M. Worth, “Intermittent neural synchronization in parkinson’s disease,” *Nonlinear Dynamics*, vol. 68, no. 3, pp. 329–346, May 2012. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s11071-011-0223-z>
- [87] R. Prager, P. Wallace, and J. M. Olefsky, “In vivo kinetics of insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output in normal and obese subjects.” *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 78, no. 2, pp. 472–481, 8 1986. [Online]. Available: <https://www.jci.org/articles/view/112599>