

FORTHCOMING 65L12-07-24-01

MÉTODOS DE DIFERENCIAS FINITAS NO ESTÁNDAR. APLICACIÓN A UN MODELO DE GLUCÓLISIS

E. R. Haymacaña*, Á. M. León-Mecías**¹.

*Instituto Superior Tecnológico ARGOS, Guayaquil, Ecuador.

**Departamento de Matemática Aplicada, Facultad de Matemática y Computación, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba.

ABSTRACT

In this work, the methodology proposed by R. Mickens for the construction of non-standard finite difference schemes for systems of differential equations with quadratic nonlinearity, is adapted to a system of cubic nonlinearity and Jacobian matrix with complex eigenvalues, associated with a glycolysis model. By applying the proposed schemes, it is transparently demonstrated that they preserve the fixed points of the original system and reproduce the qualitative properties. A comparison is made with classical solution methods for different discretization steps and it is shown that with non-standard schemes better results are obtained for larger step sizes.

KEYWORDS: ODEs with cubic nonlinearity, nonstandard finite differences, glycolysis.

MSC: 65L12

RESUMEN

En este trabajo, la metodología propuesta por R. Mickens para la construcción de esquemas de diferencias finitas no estándar para sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias con no linealidad cuadrática, se adapta a un sistema con no linealidad cúbica y de matriz Jacobiana con valores propios complejos, asociado a un modelo de glucólisis. Aplicando los esquemas propuestos se demuestra de manera transparente, que éstos conservan los puntos fijos del sistema original y reproducen las propiedades cualitativas. Se realiza una comparación con métodos clásicos de solución para diferentes pasos de discretización y se demuestra que con los esquemas no estándar se obtienen mejores resultados para tamaño de paso mayores.

PALABRAS CLAVE: EDOs con no linealidad cúbica, diferencias finitas no estándar, glucólisis.

1. INTRODUCCIÓN

Los modelos matemáticos de procesos de interacción biológico o químico, ya sea dinámica de poblaciones de individuos (modelación de epidemias), poblaciones de células dentro de un organismo o reacciones entre diferentes especies químicas dentro de una célula, generalmente están representados por sistemas dinámicos no lineales donde la tasa de cambio de los reactantes, o de las especies, según sea el caso no dependen de forma explícita del tiempo, es decir, se trata en su mayoría de sistemas dinámicos autónomos. La no linealidad de estos modelos hace que las soluciones se obtengan de manera aproximada utilizando métodos numéricos. Para este tipo de modelos gran parte de las investigaciones se han concentrado en el estudio de los aspectos cualitativos de los sistemas de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDOs) con no linealidad cuadrática [1, 8, 10, 11, 31], y se postula en la literatura que los métodos numéricos de solución de EDOs tradicionales no necesariamente conservan las propiedades cualitativas del flujo de una ecuación diferencial.

En este trabajo, la metodología propuesta por R. Mickens [22-25] de construcción de esquemas en diferencias finitas no estándar para sistemas de EDOs con no linealidad cuadrática, se adapta para un sistema de EDOs con no linealidad cúbica, asociado a un modelo de glucólisis y se proponen dos esquemas de diferencias finitas no estándar. Este modelo se estudió desde el punto de vista cualitativo en la tesis de doctorado de Giani Egaña [8], y está asociado al modelo de Keller-Segel parabólico-parabólico. La finalidad es corroborar que las propiedades cualitativas obtenidas en [8] sean reproducidas por los esquemas numéricos propuestos y que esto sea transparente al usuario, no como caja negra.

La glucólisis consiste en la degradación de la glucosa-6-fosfato para obtener acetil-Coenzima A, a partir del piruvato [6, 12]. Es una vía metabólica ancestral que se encuentra en la gran mayoría de los organismos vivos hoy en día. La glucólisis tiene importancia funcional en el cáncer, ya que ayuda a comprender el mecanismo que desarrollan las células cancerígenas para obtener energía y así lograr su veloz proliferación; permite conocer

¹ E-mail: e_haymacana@tecnologicoargos.edu.ec

nuevos rasgos celulares que caracterizan los tejidos cancerígenos para aplicar los nuevos conocimientos en la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos y así lograr tratamientos más efectivos.

El primer modelo de glucólisis fue propuesto por Selkov en 1968 [29] y se demuestra que es una generalización del sistema introducido por Lotka en 1925 [19]. Para el modelo de la glucólisis se han realizado investigaciones sobre las propiedades cualitativas del sistema: en [33] se habla sobre la existencia y la estabilidad de las soluciones de estado estacionario y las órbitas periódicas que emergen a partir de una bifurcación de Hopf en el estado estacionario; en [16] se analiza la bifurcación de Hopf de una reacción-difusión en el sistema de Selkov. También se han realizado investigaciones en cuanto a la solución numérica de estos sistemas: en [14] se considera el modelo de la glucólisis que es objeto de esta investigación, los cálculos numéricos se realizan con un método de Runge-Kutta de orden 4; en [9] se presentan resultados del análisis de la bifurcación de Hopf y de la aparición de soluciones de ciclo límite para el sistema de glucólisis.

El modelo objeto de esta investigación es un caso particular de Lotka-Volterra que no ha sido tratado desde este punto de vista en la literatura consultada. Los sistemas de Lotka-Volterra generalmente estudiados son cuadráticos [17, 19, 31] y representan sistemas Hamiltonianos y han sido abordados mediante métodos numéricos específicos para estas características.

Los primeros métodos numéricos para resolver Ecuaciones Diferenciales Ordinarias fueron los basados en el desarrollo de Taylor, diseñados en principio para resolver cualquier problema de EDOs. Sin embargo, la diversidad de modelos de EDOs ha propiciado el desarrollo de métodos numéricos más específicos y a la vez más eficientes que tratan de conservar las propiedades cualitativas de los sistemas originales. Estas propiedades se dividen en dos tipos: dinámicas (físicas) y geométricas.

Las propiedades dinámicas [10] están relacionadas con la sensibilidad de la solución con respecto a los valores iniciales y a otros parámetros, así como con el comportamiento asintótico de la solución. Influyen directamente en la precisión de la solución. La sensibilidad con respecto a las condiciones iniciales y perturbaciones de los parámetros tienen que ver con el buen o mal condicionamiento del problema y el comportamiento asintótico de la solución tiene que ver con la estabilidad.

Las propiedades geométricas son invariantes, constantes del flujo [15]. Se formulan mayormente en la terminología de la geometría diferencial. La idea principal que se esconde tras la integración numérica geométrica [15, 18] es el desarrollo de algoritmos que compartan las mismas propiedades geométricas que la solución exacta. Este trabajo se enfoca en los métodos numéricos que conserven las propiedades dinámicas. Se compara el desempeño, con respecto a la conservación de las propiedades cualitativas del flujo, de algunos métodos numéricos de solución de EDOs clásicos (método de Euler y Runge-Kutta de orden 2) con un tipo de métodos de integración llamados dinámicamente consistentes, específicamente el método de diferencias finitas no estándar [17].

El trabajo se estructura de la siguiente forma: En la sección 2 se estudian esquemas en diferencias finitas (clásicos y no estándar). En la sección 3 se presenta el modelo matemático que describe el proceso de glucólisis y se le aplican métodos numéricos que conservan las propiedades cualitativas del modelo, como los esquemas de diferencias finitas clásicos y no estándar; se presentan algunos resultados teóricos de interés demostrados en [8] sobre la estabilidad asintótica global de la solución de estado estacionario espacialmente homogénea; se analizan los puntos fijos del sistema de manera analítica para los esquemas mencionados. En la sección 4 se comparan los métodos clásicos de Euler, Runge-Kutta de orden 2 y los no estándar propuestos por Hone y Mickens, siendo aplicados al modelo de la glucólisis con un espacio de parámetros determinado por un resultado expuesto en la sección 3; la base de la comparación es la capacidad de los métodos de conservar los puntos fijos hallados analíticamente, haciendo variar los parámetros y el tamaño del paso.

2. MÉTODO DE DIFERENCIAS FINITAS NO ESTÁNDAR

El desarrollo de los métodos numéricos a lo largo del tiempo se ha visto influenciado por especificidades de los modelos a resolver. Una buena aproximación a la solución se consigue, en primer lugar, si el modelo discreto es consistente con el sistema dinámico continuo. La consistencia dinámica depende de los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en los puntos de equilibrio y puntos fijos del sistema de EDOs continuo y el sistema discreto. En este sentido, el desarrollo de esquemas en diferencias finitas llamados no estándar, que preserven las propiedades cualitativas (físicas) tales como: positividad de las soluciones a partir de condiciones iniciales positivas, acotación, monotonía, puntos de equilibrio (puntos fijos) y estabilidad de los puntos de equilibrio, bifurcación (ciclos límites), ha sido desde la década de 1990 un área de investigación muy activa [2, 5, 7, 22, 23, 24]. Precursores en esta área son los trabajos de Mickens [22-25], que proponen esquemas de diferencias finitas no estándar para sistemas periódicos. Por otro lado, están los métodos de Kahan [5] que clasifican como un tipo de método de Runge-Kutta que preserva la energía de los sistemas Hamiltonianos. En [2], Anguelov *et al.* desarrollaron esquemas no estándares a partir de realizar modificaciones al método de Euler (explícito e implícito) y a los métodos de Runge-Kutta de segundo orden, pero con la restricción de que los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en los puntos de equilibrio sean reales y sencillos.

En este trabajo se propone analizar por primera vez, según nuestro conocimiento, el comportamiento de un modelo de glucólisis, que involucra una no linealidad cúbica, utilizando esquemas en diferencias finitas no estándar (NSFD por sus siglas en inglés).

El desarrollo de esquemas en diferencias finitas no estándar se introduce para tratar de eliminar inestabilidades numéricas que se presentan cuando se aplican esquemas de diferencias finitas clásicos, debido a que las soluciones que se obtienen no cumplen con ciertas propiedades del modelo original continuo como pueden ser la conservación de la energía del sistema, o la positividad de la solución. Es por ello que, durante la década de los noventa, surge una corriente que plantea el desarrollo de esquemas de diferencia finitas no estándar. En esta investigación se siguen dos corrientes: lo expuesto por Hone [17] y Mickens [21].

Un estudio detallado de las ecuaciones usadas para el esquema en diferencias finitas estándar muestra que la derivada discreta generalmente toma una forma más complicada que la de Euler hacia adelante usual. De hecho, se tiene que:

$$\frac{du}{dt} \rightarrow \frac{u_{k+1} - \psi u_k}{\phi}, \quad (1)$$

donde ψ y ϕ dependen del tamaño de paso $\Delta t = h$, tal que:

$$\psi = 1 + O(h), \quad \phi = h + O(h^2). \quad (2)$$

Estas funciones varían de una ecuación a otra y no queda claro que existe una metodología para determinarlas. En los esquemas de diferencias finitas clásicos [30], se considera $\psi = 1$ y la función ϕ (llamada algunas veces función denominador) está determinada por un conjunto de requerimientos que deberá cumplir para mantener la correcta estabilidad de las soluciones de la ecuación diferencial. Teniendo en cuenta lo planteado en [21], para las EDOs de la forma:

$$\frac{du}{dt} = f(u) \quad (3)$$

el esquema debe ser tomado como:

$$\frac{u_{k+1} - \psi u_k}{\phi} = f(u_k), \quad (4)$$

donde ϕ está dada por:

$$\phi(h, R^*) = \frac{1 - e^{-R^* h}}{R^*}. \quad (5)$$

R^* se determina, primero encontrando el punto crítico, es decir:

$$f(\bar{u}) = 0. \quad (6)$$

Luego,

$$R_i \equiv \left. \frac{df}{du} \right|_{u=\bar{u}} \quad \text{y} \quad R^* \equiv \max\{|R_i|\}.$$

Para los sistemas dinámicos la variable independiente t es el tiempo y R_i está expresado de manera inversamente proporcional al tiempo, con lo cual, haciendo $T_i \equiv \frac{1}{R_i}$ se llega a que $T^* = \frac{1}{R^*}$. Se puede ver además que:

$$0 < \phi(h, T^*) < T^*.$$

Es por esto que se interpreta como un tamaño de paso re-normalizado o re-escalado, tal que su valor nunca es mayor que el menor tiempo en la escala del sistema. Este método elimina las inestabilidades numéricas surgidas a partir de tomar un tamaño de paso mayor que algunas escalas físicas de tiempo.

A continuación, se explica qué se entiende por diferencias finitas exactas siguiendo lo planteado en [21] y se muestra cómo construir esquemas no estándares que permitan eliminar inestabilidades numéricas en la solución de una ecuación diferencial.

2.1 Esquemas exactos de diferencias finitas

Sea el sistema dinámico descrito por la ecuación de primer orden

$$\frac{du}{dt} = f(u, t, \lambda), \quad u(t_0) = u_0, \quad (7)$$

donde λ es el parámetro del sistema y $f(u, t, \lambda)$ es tal que existe una única solución en el intervalo $t_0 \leq t < T$.

Sea, además, la solución de la ecuación (7)

$$u(t) = \phi(\lambda, u_0, t_0, t), \quad (8)$$

y se cumple $\phi(\lambda, u_0, t_0, t_0) = u_0$.

Sea el modelo de diferencias finitas para la ecuación

$$u_{k+1} = F(\lambda, h, u_k, t_k), \quad (9)$$

donde $h = \Delta t$, $t_k = hk$, y $u_k \approx u(t_k)$. Escribiendo la solución de la ecuación (9) como:

$$u_k = \psi(\lambda, h, u_0, t_0, t_k) \quad (10)$$

con $\psi(\lambda, h, u_0, t_0, t_0) = u_0$.

Definición 1: Se dice que las ecuaciones (7) y (9) tienen la misma solución general si y solo si:

$$u_k = u(t_k), \quad h > 0. \quad (11)$$

Definición 2: Un esquema de diferencias finitas exactas es aquel para el cual la ecuación en diferencias tiene la misma solución general que la ecuación diferencial asociada.

Teorema 1: La ecuación diferencial (7) tiene un esquema en diferencias finitas exacto dado por:

$$u_{k+1} = \phi(\lambda, u_k, t_k, t_{k+1}) \quad (12)$$

donde la función ϕ es la misma que en la ecuación (8).

La demostración de este teorema se puede consultar en [22].

2.3. Elección de las funciones denominador en un esquema

El principal problema con la aplicación de los métodos de diferencias finitas clásicos es la aparición de inestabilidad en la solución, como puede ser la existencia de soluciones de las ecuaciones en diferencias que no corresponden con ninguna de las soluciones de las ecuaciones diferenciales ordinarias, y pueden ser originadas por uno de los siguientes factores: i) modelización inapropiada de los términos no lineales, ii) modelización inapropiada de los términos con derivadas, iii) el orden de las ecuaciones en diferencias es mayor que el orden de las ecuaciones diferenciales ordinarias.

Una primera modificación que se introduce para obtener esquemas en diferencias finitas no estándar se origina en considerar una definición más general de la primera derivada de $x(t)$:

$$\frac{dx}{dt} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{x(t+h) - x(t)}{\phi(h)} \quad (13)$$

tomando $\phi(h) = h + O(h^2)$. Algunos ejemplos de $\phi(h)$ que satisfacen la condición dada por (13):

$$\begin{aligned} \phi(h) &= h \\ \phi(h) &= \sin h \\ \phi(h) &= e^h - 1 \\ \phi(h) &= 1 - e^{-h}. \end{aligned}$$

Según Mickens [25], si se toma el límite cuando h tiende a cero para obtener la derivada, usando una de las funciones anteriores, se llega al mismo resultado que utilizando la definición clásica de derivada.

2.4. Aproximación de las no linealidades

Otra alternativa para la construcción de esquemas en diferencias finitas no estándar ha sido introducida por Andrew Hone [17] en la cual se considera la aplicación de esquemas de integración no estándares a sistemas no lineales con ciclos límites. El sistema de EDOs utilizado como referencia presenta una no linealidad cuadrática. Para los términos lineales y cuadráticos se toma como referencia el método de discretización de Kahan [18], que consiste en hacer un cambio de variables simétrico, es decir: $x \rightarrow \frac{\tilde{x}+x}{2}$ para los términos lineales y $xy \rightarrow \frac{\tilde{x}y+x\tilde{y}}{2}$ para los términos cuadráticos. Para los términos cúbicos, tales como x^2y , no es posible aplicar el método de discretización de Kahan, pero sí se puede extender lo planteado por Mickens en [21], que es lo que se propone en este trabajo. Para esto, las derivadas son reemplazadas por diferencias finitas y, según Hone, los términos cúbicos deben ser reemplazados por la forma general:

$$\begin{aligned} x^2y &\rightarrow (cy + d\tilde{y})(ex^2 + fx\tilde{x} + g\tilde{x}^2), \\ c + d &= 1, \quad e + f + g = 1, \end{aligned}$$

donde las constantes $d = 1 - c$, $g = 1 - e - f$ son diferentes en cada una de las dos ecuaciones. Sin restricciones de las constantes, en general se tiene un mapa multivaluado para \tilde{x} , \tilde{y} , para el cual, con el objetivo de encontrar la solución en términos de x, y se deben resolver un par de ecuaciones polinomiales, que tienen múltiples raíces. Si se requiere que las dos ecuaciones tengan solución única para \tilde{x} , \tilde{y} , y además puedan resolverse únicamente para x, y , debemos considerar las restricciones:

1. Si $d=1, c=0, f=1, e=g=0$ entonces $x^2y \rightarrow \tilde{y}x\tilde{x}$.
2. Si $c=1, d=0, f=1, e=g=0$ entonces $x^2y \rightarrow yx\tilde{x}$.
3. Si $c=0, d=1, e=1, f=g=0$ entonces $x^2y \rightarrow \tilde{y}x^2$.
4. Si $d=0, c=1, g=1, e=f=0$ entonces $x^2y \rightarrow y\tilde{x}^2$.

Para nuestro trabajo en las expresiones anteriores $\tilde{y} = y_{k+1}$ y $\tilde{x} = x_{k+1}$.

Otra observación a considerar, según [21], es que los términos no lineales son modelados por expresiones discretas que son no locales computacionalmente hablando. Por ejemplo, en el esquema de diferencias finitas u^2 es reemplazado por $u_{k+1}u_k$, mientras que otros métodos usan la forma local $(u_k)^2$. Siguiendo estas ideas, en [22] fueron formuladas las siguientes reglas para la construcción de los esquemas no estándares:

- El orden de las derivadas discretas debería ser igual al orden de las correspondientes derivadas de la ecuación diferencial.
- Las representaciones discretas para las derivadas tienen que, en general, tener funciones denominador no triviales.
- Los términos no lineales deberían, en general, ser reemplazados por representaciones no locales.
- Las condiciones especiales que cumplan las soluciones de las ecuaciones diferenciales deberían también cumplirse para las soluciones del esquema en diferencias finitas.

El esquema de diferencias finitas es una representación discreta de un sistema de ecuaciones diferenciales que es construido a partir de las cuatro reglas anteriores. Nótese que en general los esquemas no estándares no corresponden con esquemas exactos, sin embargo, ofrecen la posibilidad de que no aparezcan inestabilidades numéricas.

3. SOLUCIÓN DE UN MODELO DE GLUCÓLISIS MEDIANTE ESQUEMAS DE DIFERENCIAS FINITAS NO ESTÁNDAR

Las reacciones iniciales que descomponen la glucosa sin usar oxígeno se denominan en conjunto glucólisis (del griego: “separar lo dulce”) [3]. Se piensa que la glucólisis es una de las más antiguas de todas las vías bioquímicas, porque la utilizan todas las criaturas vivientes de este planeta. Esta serie de reacciones se lleva a cabo en la parte líquida del citoplasma y da por resultado la ruptura de una molécula de glucosa en dos moléculas de piruvato. Las oscilaciones glucolíticas se observan en casos como los de las células del páncreas, en la levadura o en los músculos. Su principal importancia consiste en suministrar energía de manera rápida, incluso en condiciones de deficiencia de oxígeno como ejercicio extenuante e hipoxia en la altitud. En la literatura existen varias formas de modelar el proceso de la glucólisis [27, 28].

En este trabajo se considera la glucólisis dada por el modelo

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \delta - \kappa u - uv^2 \\ \frac{dv}{dt} = \kappa u + uv^2 - v \end{cases} \quad (14)$$

el cual fue estudiado cualitativamente en [8], donde u y v son concentraciones químicas, los parámetros $\delta > 0$ y $\kappa > 0$ son el flujo de entrada adimensional y la tasa constante adimensional para el estado de baja actividad, respectivamente. Es importante destacar las no linealidades cúbicas que aparecen en (14), que no son frecuentes. Para la obtención de este modelo, en [8] se parte de un sistema de ecuaciones en derivadas parciales para la reacción y difusión de dos especies propuesto por Kevin Painter en [26]:

$$\begin{cases} \frac{\partial n}{\partial t} = \nabla \cdot [D_n \nabla n - n \chi_1 \nabla u - n \chi_2 \nabla v], & t > 0, \quad x \in \Omega \\ \frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (D_u \nabla u) + f(u, v, \alpha), & t > 0, \quad x \in \Omega \\ \frac{\partial v}{\partial t} = \nabla \cdot (D_v \nabla v) + g(u, v, \alpha), & t > 0, \quad x \in \Omega \end{cases} \quad (15)$$

En este sistema, n representa la densidad de población celular definida en el dominio parcial $\Omega \subset \mathbb{R}^2$, las constantes χ_1 y χ_2 son coeficientes de sensibilidad (pueden depender de u y de v), mientras que f y g definen la cinética de la reacción; las constantes positivas D_n , D_u y D_v son los coeficientes de difusión de la población celular y de los químicos u y v respectivamente. La obtención del sistema (14) a partir de (15) se encuentra disponible en la sección 4.1.1 “Descripción del modelo de glicólisis” del capítulo 4 de [8].

Considerando, en el sistema (14), $f(u, v, \alpha) = \delta - \kappa u - uv^2$ y $g(u, v, \alpha) = \kappa u + uv^2 - v$ como las ecuaciones para la cinética basado en una versión de los modelos de competencia de Lotka-Volterra [4, 20, 31], se obtiene que el punto de equilibrio espacialmente homogéneo es $(u, v) = \left(\frac{\delta}{\alpha}, \delta\right)$, donde $\alpha = \delta^2 + \kappa$ es el parámetro que se usa en el análisis de bifurcación de Hopf.

Al linealizar el sistema en torno al punto de equilibrio espacialmente homogéneo mediante el cambio de variable:

$$\phi = u - \frac{\delta}{\alpha}, \quad \psi = v - \delta$$

es posible escribir el sistema de la siguiente forma:

$$\text{donde } \Phi = \begin{pmatrix} \phi \\ \psi \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad L(\alpha) = \begin{pmatrix} D_u \Delta_x - \alpha & \frac{2(\kappa - \alpha)}{\alpha} \\ \alpha & D_v \Delta_x + \frac{\alpha - 2\kappa}{\alpha} \end{pmatrix}.$$

En general se puede definir $\forall n \in \mathbb{N} \setminus \{0\}$ la matriz:

$$L_n(\alpha) = \begin{pmatrix} D_u \mu_n - \alpha & \frac{2(\kappa - \alpha)}{\alpha} \\ \alpha & D_v \mu_n + \frac{\alpha - 2\kappa}{\alpha} \end{pmatrix},$$

y considerando el primer valor propio $\mu_0 = 0$ del operador $-\Delta_x$, el modelo (15) se reduce al modelo de ecuaciones en derivadas ordinarias (14). El principal resultado cualitativo obtenido para este sistema en [8] es el siguiente:

Teorema 2: Sea $\delta > 0$ y $0 < \kappa \leq 1/8$. Entonces para el único punto de equilibrio del sistema de EDOs existen dos curvas de bifurcación de Hopf en el espacio de parámetros (δ, κ) . Las bifurcaciones son genéricas y el sistema de EDOs presenta una órbita periódica globalmente asintóticamente estable rodeando el punto estacionario si:

$$\left| \delta^2 + \kappa - \frac{1}{2} \right| < \sqrt{1 - 8\kappa} \quad \text{si } 0 < \kappa < 1/8.$$

La demostración de este resultado se encuentra disponible en [9]. Este teorema garantiza la estabilidad asintótica global de la solución de estado estacionario espacialmente homogénea, en la región $\left\{ (\alpha_0^- = \frac{1}{2} - \sqrt{1 - 8\kappa}, \alpha_0^+ = \frac{1}{2} + \sqrt{1 - 8\kappa}) \right\}$ delimitada por las dos curvas de bifurcación de Hopf existentes. Una de estas curvas corresponde a una bifurcación supercrítica para todos los valores admisibles del parámetro κ , mientras que la otra curva corresponde a una bifurcación subcrítica. En la región comprendida entre ambas curvas emerge una órbita periódica única que rodea el punto de equilibrio.

Para probar la existencia de estas curvas para la bifurcación de Hopf es necesario y suficiente probar que sobre dichas curvas los valores propios son complejos puros y, además, se cumplen las propiedades de transversalidad y no degeneración. Probar que los valores propios son complejos puros es equivalente a probar que sobre esta curva la traza del sistema lineal es idénticamente nula y el determinante de dicha matriz es positivo, lo cual se puede deducir fácilmente de la expresión de los valores propios en función de la traza y el determinante:

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{tr}(A) \pm \sqrt{\text{tr}(A)^2 - 4\det(A)}}{2}.$$

Este teorema es fundamental en el análisis realizado en este trabajo, pues uno de los objetivos es reproducir numéricamente los resultados obtenidos en él.

3.1 Aplicación de los métodos de diferencias finitas al modelo de la glucólisis

Dado el sistema (14) con condiciones iniciales: $u(0) = u_0$, $v(0) = v_0$ y único punto de equilibrio:

$(u, v) = \left(\frac{\delta}{\alpha}, \delta \right)$, $\alpha = \delta^2 + \kappa$, con α como parámetro de bifurcación. Al aplicar el método de diferencias finitas clásico se obtiene el modelo discreto:

$$\begin{aligned} u_{k+1} &= u_k + h(\delta - \kappa u_k - u_k v_k^2) \\ v_{k+1} &= v_k + h(\kappa u_k + u_k v_k^2 - v_k), \end{aligned} \quad (16)$$

con $u_0 = u(t_0)$, $v_0 = v(t_0)$, y $u_k = u(t_k)$, $v_k = v(t_k)$. Como se observa (16) no es más que el método de Euler, que conserva el único punto fijo del sistema original (14),

$$(u_{k+1}, v_{k+1}) = \left(\frac{\delta}{\kappa + \delta^2}, \delta \right).$$

3.1.1 Método de diferencias finitas no estándar de Hone

Como una primera aproximación se aplica lo propuesto por Hone [17] al modelo (14). Se considera la tercera restricción tanto para la primera como para la segunda ecuación:

Si $c=0$, $d=1$, $e=1$, $f=g=0$, entonces $v^2 u \rightarrow u_{k+1} v_k^2$ y se obtiene una discretización dada por

$$\frac{u_{k+1} - u_k}{h} = \delta - \kappa \left(\frac{u_{k+1} + u_k}{2} \right) - u_{k+1} v_k^2,$$

$$\frac{v_{k+1} - v_k}{h} = \kappa \left(\frac{u_{k+1} + u_k}{2} \right) + u_{k+1} v_k^2 - \frac{v_{k+1} + v_k}{2}.$$

Para este caso, se puede obtener u_{k+1} y v_{k+1} en función de u_k y v_k como sigue:

$$(u, v) \rightarrow (u_{k+1}, v_{k+1})$$

$$u_{k+1} = \frac{\delta h - \frac{\kappa u_k h}{2} + u_k}{1 + \frac{\kappa h}{2} + v_k^2 h}, \quad v_{k+1} = \frac{\frac{\kappa u_{k+1} h}{2} + \frac{\kappa u_k h}{2} + u_{k+1} v_k^2 h - \frac{v_k h}{2} + v_k}{1 + \frac{h}{2}}. \quad (17)$$

Calculando los puntos fijos para este esquema (4) se tiene

$$0 = \delta - \kappa \left(\frac{u_{k+1} + u_k}{2} \right) - u_{k+1} v_k^2$$

$$0 = \kappa \left(\frac{u_{k+1} + u_k}{2} \right) + u_{k+1} v_k^2 - \frac{v_{k+1} + v_k}{2}.$$

Por consiguiente, el único punto fijo sería

$$(u_{k+1}, v_{k+1}) = \left(\frac{\delta}{\kappa + \delta^2}, \delta \right).$$

Como se evidencia, el método de Hone conserva el punto fijo.

3.1.2 Método de Diferencias Finitas no estándar de Mickens

Como una segunda aproximación se considera la metodología propuesta por Mickens en [21]. Para obtener nuestra función denominador $\phi(h)$ proponemos la siguiente estrategia:

Siendo λ_1 y λ_2 los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en el único estado estacionario de (14)

$$\phi(h) = \frac{e^{\lambda_1 h} + e^{\lambda_2 h}}{\lambda_1 + \lambda_2},$$

con $\lambda_1 = a + bi$ y $\lambda_2 = a - bi$. Entonces

$$e^{\lambda_1 h} + e^{\lambda_2 h} = e^{ah}(e^{bhi} + e^{-bhi}) = e^{ah}(\cos bh + i \sin bh + \cos bh - i \sin bh)$$

$$= e^{ah}(2 \cos bh).$$

Por tanto

$$\phi(h) = \frac{e^{\lambda_1 h} - 1 + e^{\lambda_2 h} - 1}{\lambda_1 + \lambda_2} = \frac{e^{ah}(2 \cos bh) - 2}{2a}.$$

La función denominador sería

$$\phi(h) = \frac{e^{ah} \cos bh - 1}{a}. \quad (18)$$

Considerando el esquema (17) y añadiendo la función denominador (18) se tiene el siguiente modelo discreto en diferencias finitas no estándar:

$$\frac{u_{k+1} - u_k}{a} = \delta - \kappa \left(\frac{u_{k+1} + u_k}{2} \right) - u_{k+1} v_k^2 \quad (19)$$

$$\frac{v_{k+1} - v_k}{a} = \kappa \left(\frac{u_{k+1} + u_k}{2} \right) + u_{k+1} v_k^2 - \frac{v_{k+1} + v_k}{2},$$

donde

$$u_{k+1} = \frac{u_k((\kappa + 2a) - \kappa e^{ah} \cos bh) + 2\delta e^{ah} \cos bh - 2\delta}{2a - \kappa + \kappa e^{ah} \cos bh + 2v_k^2(e^{ah} \cos bh - 1)},$$

$$v_{k+1} = \frac{v_k(1 + 2a - e^{ah} \cos bh) + u_{k+1}(\kappa e^{ah} \cos bh - \kappa + v_k^2(2e^{ah} \cos bh - 2)) + u_k(\kappa e^{ah} \cos bh - \kappa)}{2a + e^{ah} \cos bh - 1}.$$

Calculando los puntos fijos del esquema (19) se tiene que:

$$0 = \delta - \kappa \left(\frac{u_{k+1} + u_k}{2} \right) - u_{k+1} v_k^2$$

$$0 = \kappa \left(\frac{u_{k+1} + u_k}{2} \right) + u_{k+1} v_k^2 - \frac{v_{k+1} + v_k}{2}$$

Por consiguiente, el único punto fijo sería $(u_{k+1}, v_{k+1}) = \left(\frac{\delta}{\kappa + \delta^2}, \delta \right)$. Se evidencia, que el esquema de Mickens también conserva el punto fijo.

4. RESULTADOS NUMÉRICOS Y DISCUSIÓN

Para la experimentación numérica se considera el espacio de parámetros definido por el teorema 2 de la sección 3, tomado de [8], que muestra la bifurcación de Hopf en el modelo de la glucólisis (Figura 1). Se conoce, de la sección 3, que el parámetro $\kappa > 0$ representa la tasa constante adimensional para el estado de baja actividad y que $\delta > 0$ representa el flujo de entrada adimensional; además, en la sección 3.1 se definió $\alpha = \delta^2 + \kappa$ como parámetro de bifurcación. Los valores de κ y α utilizados en la experimentación atienden la necesidad de comparar los distintos métodos estudiados, siguiendo las condiciones garantizadas por el teorema 2. El sistema de la glucólisis dado por el modelo (14) se resolvió numéricamente utilizando los métodos clásicos de Euler y Runge Kutta de orden 2 y los esquemas de diferencias finitas no estándar según la metodología de Hone (17) y según la metodología de Mickens (19). Se utilizaron diferentes valores para el paso en la discretización temporal. A continuación, se muestran los resultados para uno relativamente pequeño y otro relativamente grande. Se utilizó

la versión R2016b de MATLAB, en una computadora Dell con microprocesador Intel(R) Core (TM) i-7500U, con 2.70GHz y 12Gb de memoria RAM.

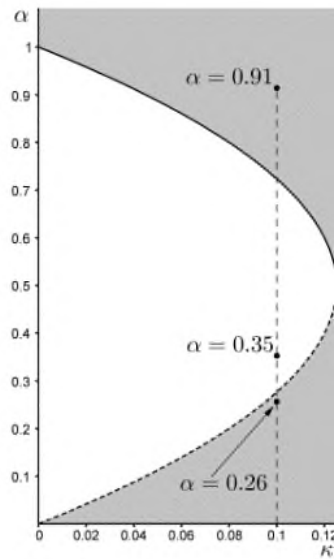


Figura 1. Curva de bifurcación en el espacio de parámetros

4.1 Experimentos con paso de discretización $h = 0.01$ en las diferentes regiones del espacio de parámetros

En la región de inestabilidad con parámetros $\kappa = 0.1$, $\alpha = 0.35$, considerando un paso de discretización relativamente pequeño $h = 0.01$, y varias condiciones iniciales se demostró que tanto con el método clásico de Euler (Figura 2), como con el esquema de diferencias finitas no estándar de Mickens (Figura 3) se obtiene un retrato de fase que muestra un foco inestable donde las órbitas se aproximan a un ciclo límite, coincidiendo con el resultado postulado en [8].

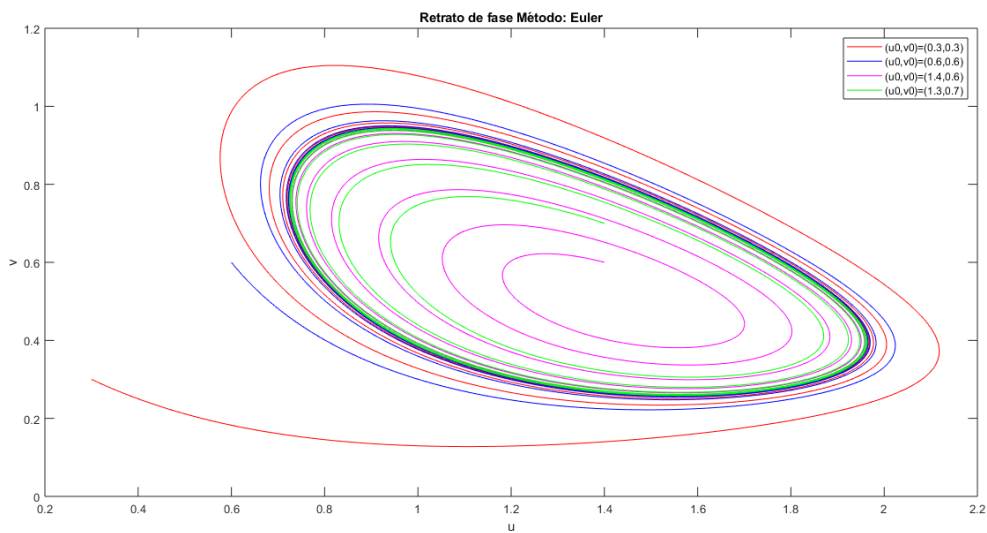


Figura 2. Método de Euler con diferentes condiciones iniciales, $\kappa=0.1$, $\alpha = 0.35$, $t_0 = 0$, $t_f = 400$ paso de discretización $h = 0.01$

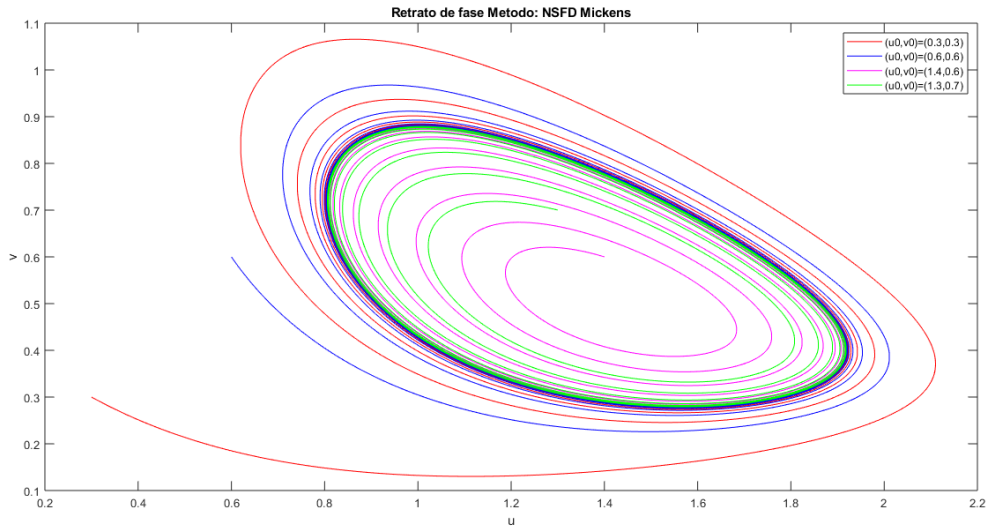


Figura 3. Esquema de Mickens con diferentes condiciones iniciales, $\kappa=0.1$, $\alpha = 0.35$, $t_0 = 0$, $t_f = 400$ paso de discretización $h = 0.01$

En la región de estabilidad con valores de los parámetros $\kappa = 0.1$, $\alpha = 0.26$ se observa un foco estable en el retrato de fase donde las órbitas se aproximan al único punto estacionario; con el método de Euler (Figura 4) y con la variante de Mickens (Figura 5), usando cuatro condiciones iniciales en cada caso. En este caso también se reproducen los resultados de [8].

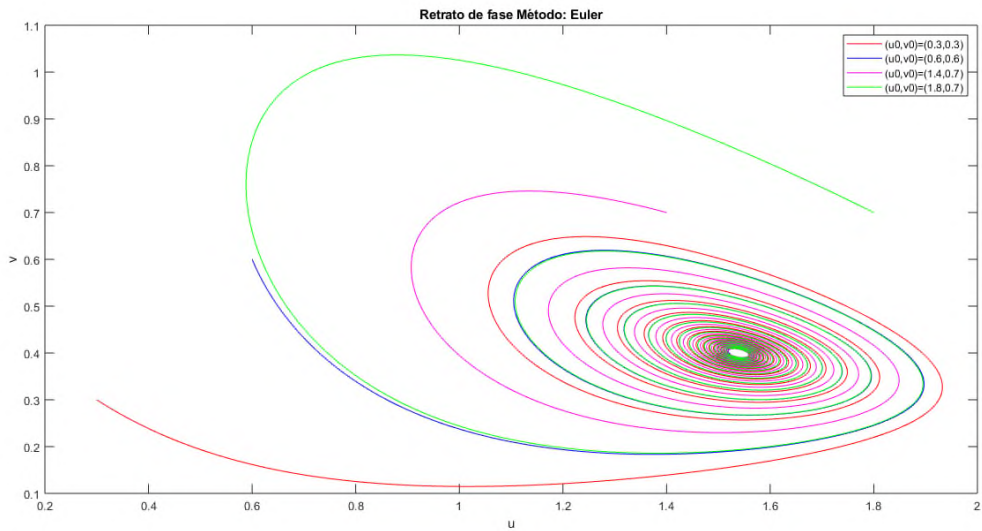


Figura 3. Método de Euler con $\kappa = 0.1$, $\alpha = 0.26$, $t_0 = 0$, $t_f = 200$, $h = 0.01$.

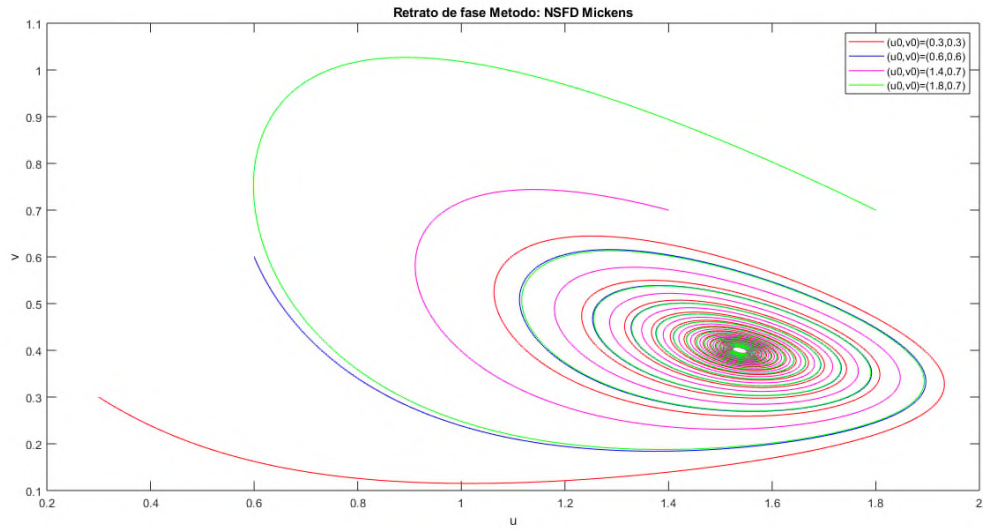


Figura 4. Esquema de Mickens con $\kappa = 0.1$, $\alpha = 0.26$, $t_0 = 0$, $t_f = 200$, $h = 0.01$.

En la región de estabilidad con valores de los parámetros $\kappa = 0.1$, $\alpha = 0.91$, $t_0 = 0$, $t_f = 200$, $h = 0.01$ se observa un foco estable donde las órbitas se aproximan al único punto estacionario, como en [8]; con el método de Euler (Figura 6) y con el esquema de Mickens (Figura 7), usando cuatro condiciones iniciales en cada caso.

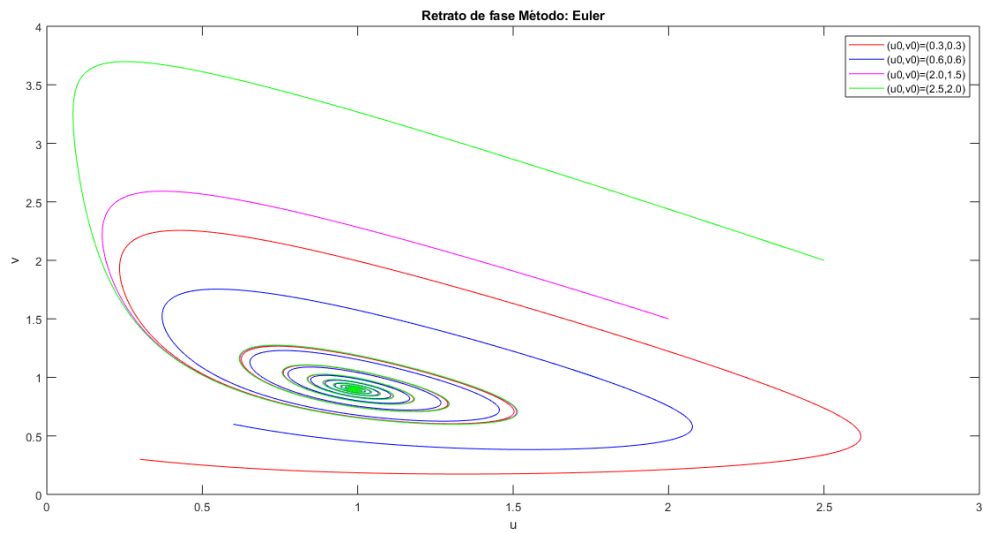


Figura 5. Método de Euler con $\kappa = 0.1$, $\alpha = 0.91$, $t_0 = 0$, $t_f = 200$, $h = 0.01$.

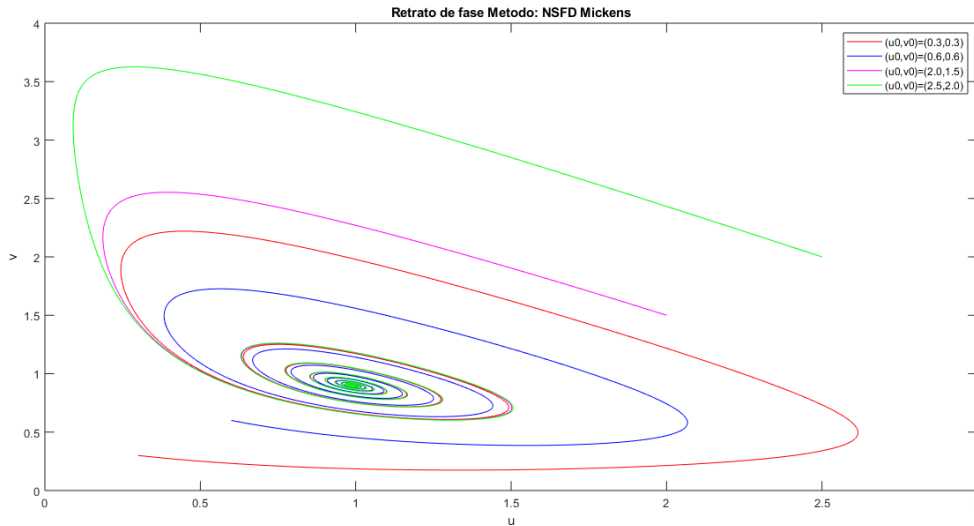


Figura 6. Esquema de Mickens con $\kappa = 0.1, \alpha = 0.91, t_0 = 0, t_f = 200, h = 0.01$.

4.2 Convergencia de las soluciones u y v

Considerando los parámetros con valores en las diferentes regiones que genera la curva de bifurcación de Hopf, y tomando paso $h = 0.01$ se compararon 4 métodos; Euler, Runge Kutta de orden 2, Esquema de Mickens y Esquema de Hone, con condición inicial $u_0 = 0.3, v_0 = 0.3$, en cuanto a la convergencia de las soluciones, u, v :

- $\kappa = 0.1, \alpha = 0.26$ Figuras 8 y 9 respectivamente. Todos los algoritmos muestran la convergencia al único punto estacionario como es de esperar según [8]. Los métodos de Euler, Runge-Kutta y Mickens oscilan cada vez más cerca del único punto de equilibrio $(u, v) = (1.5385, 0.4)$. Con el método de Hone la solución converge a $(u, v) = (1.5337, 0.4)$.

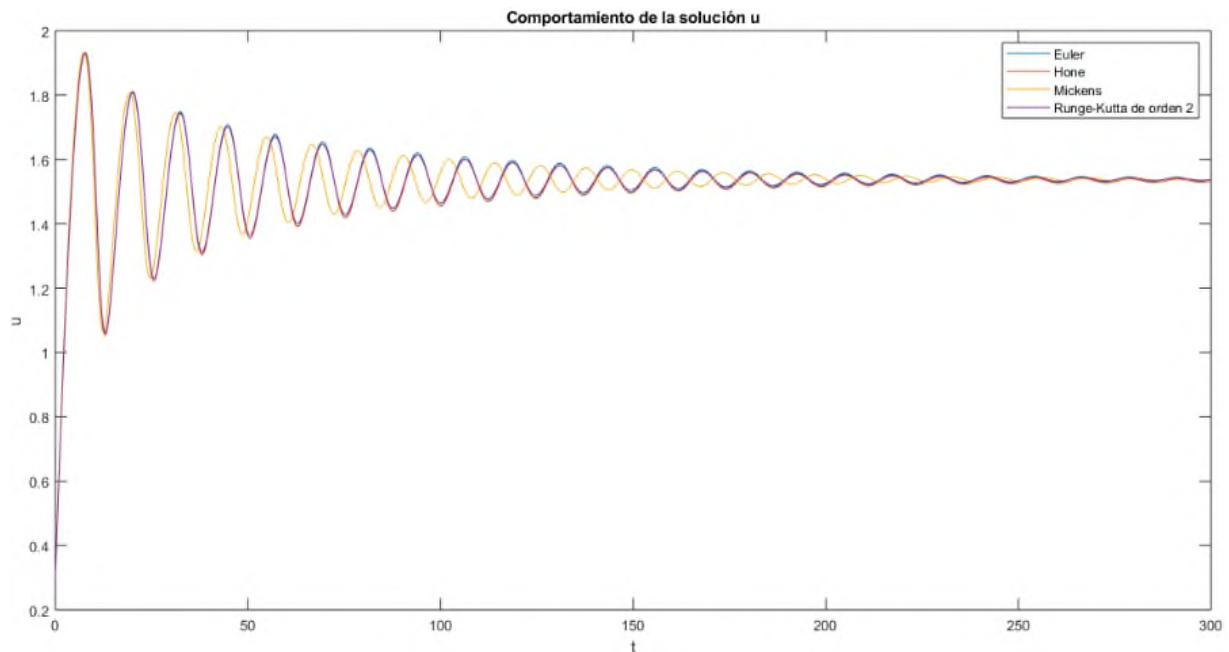


Figura 8. Comportamiento de u con $\kappa = 0.1, \alpha = 0.26, t_0 = 0, t_f = 300, h = 0.01$

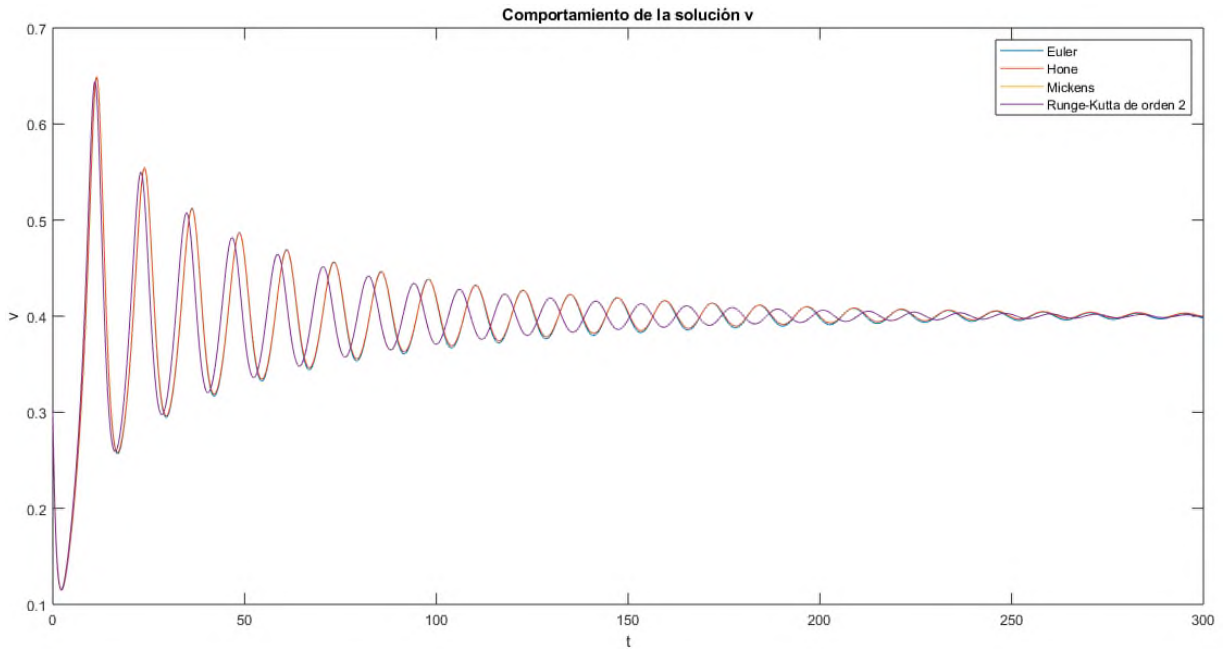


Figura 9. Comportamiento de v con $\kappa = 0.1$, $\alpha = 0.26$, $t_0 = 0$, $t_f = 300$, $h = 0.01$

- $\kappa = 0.1, \alpha = 0.91$. Los algoritmos muestran la convergencia a un único punto estacionario, (Figura 10 y Figura 12), como en [8]. Como se observa en la Figura 11 y la Figura 13, haciendo un zoom, los métodos de Euler, Runge-Kutta y Mickens oscilan cada vez más cerca del punto de equilibrio $(u, v) = (0.9890, 0.9000)$, mientras que con el método de Hone la solución se acerca al punto estacionario la función u no llega al punto estacionario 0,9890, sino que tiende al valor 0,9846 y la función v no llega al punto estacionario $(u, v) = (0.9846, 0.9022)$.

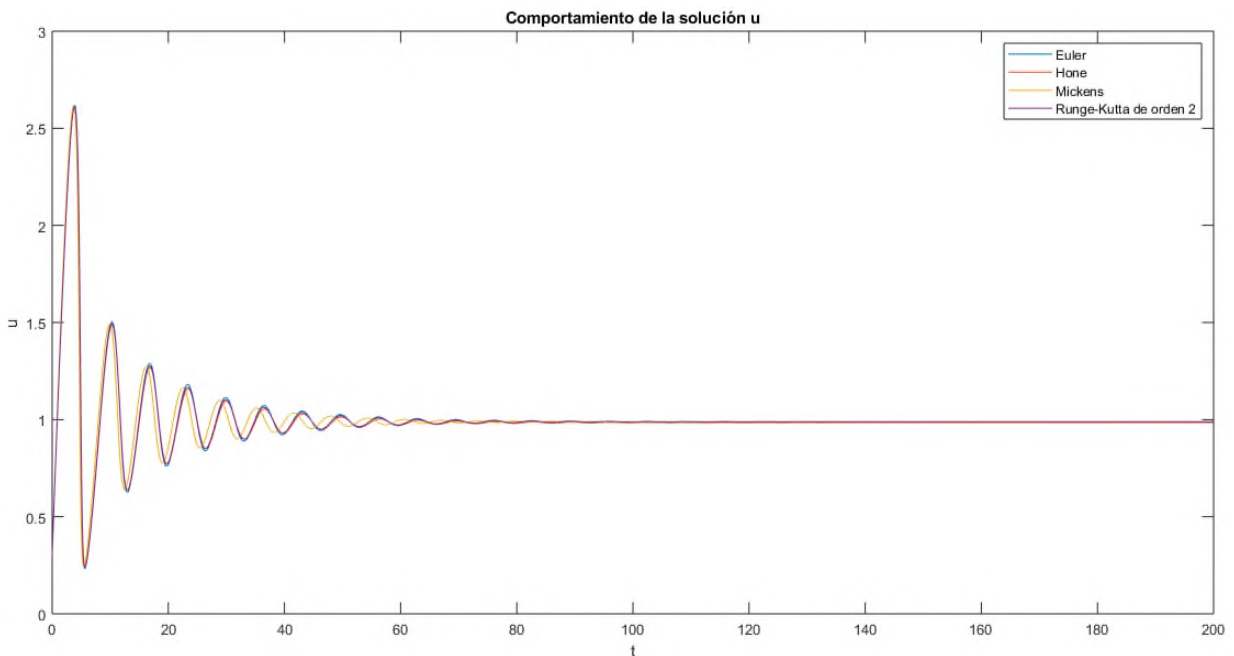


Figura 10. Comportamiento de u con $\kappa = 0.1, \alpha = 0.91, t_0 = 0, t_f = 200, h = 0.01$.

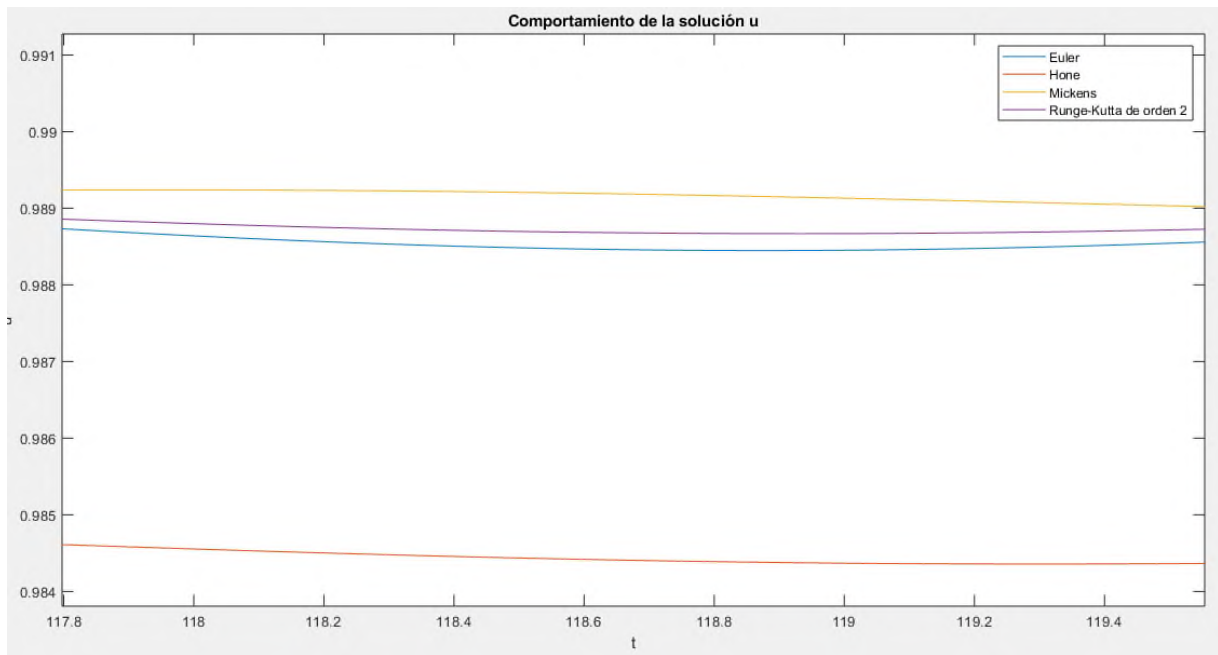


Figura 11. Comportamiento de u con $\kappa = 0.1, \alpha = 0.91, h = 0.01$.

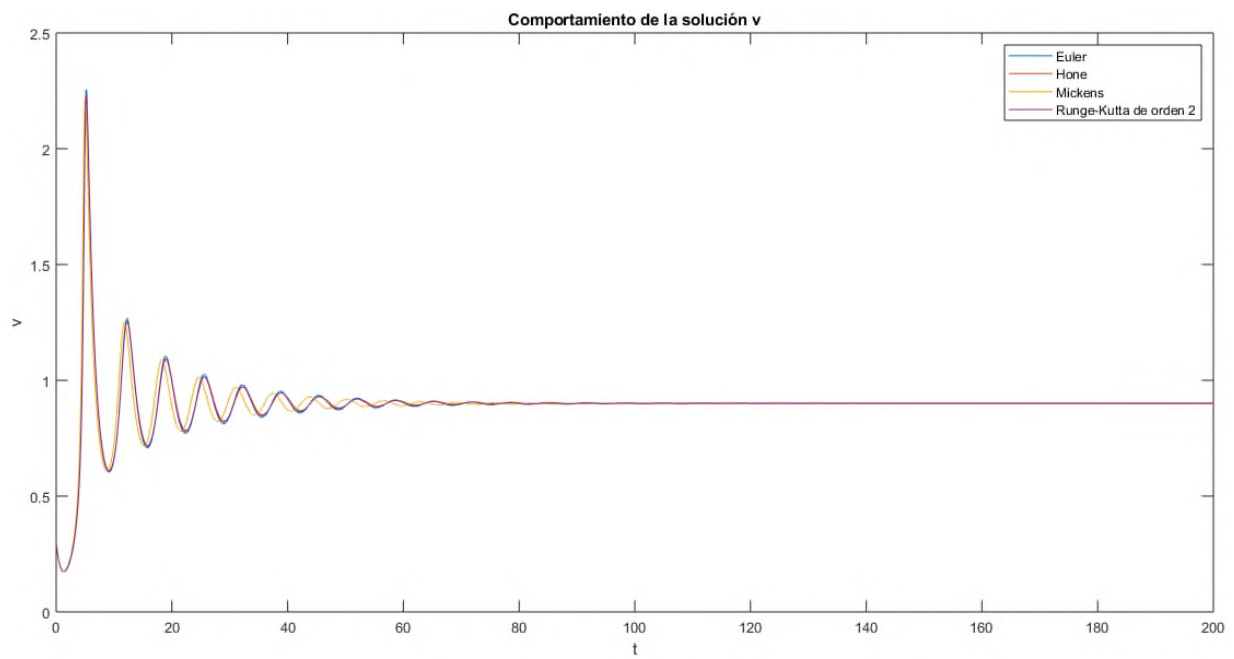


Figura 12. Comportamiento de v con $\kappa = 0.1, \alpha = 0.91, t_0 = 0, t_f = 200, h = 0.01$

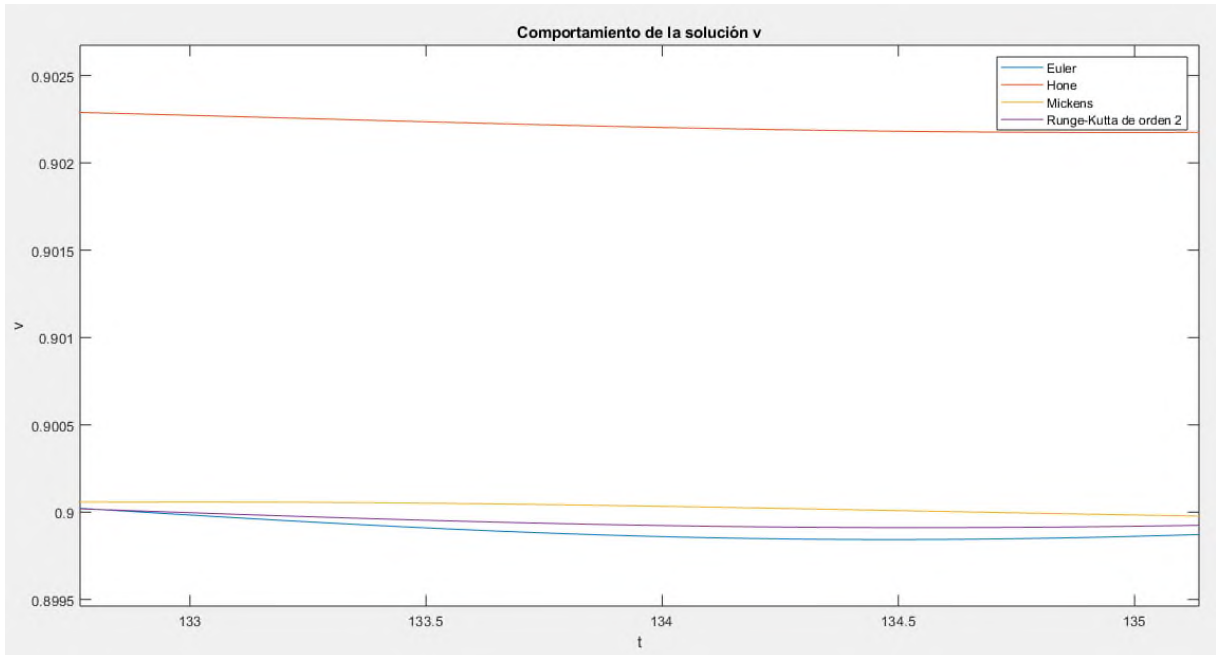


Figura 13. Comportamiento de v con $\kappa = 0.1, \alpha = 0.91, h = 0.01$

4.3 Resultados con un tamaño de paso relativamente grande en las regiones de estabilidad

- $\kappa = 0.1$ y $\alpha = 0.26, h = 1, u_0 = 0.3, v_0 = 0.3$.

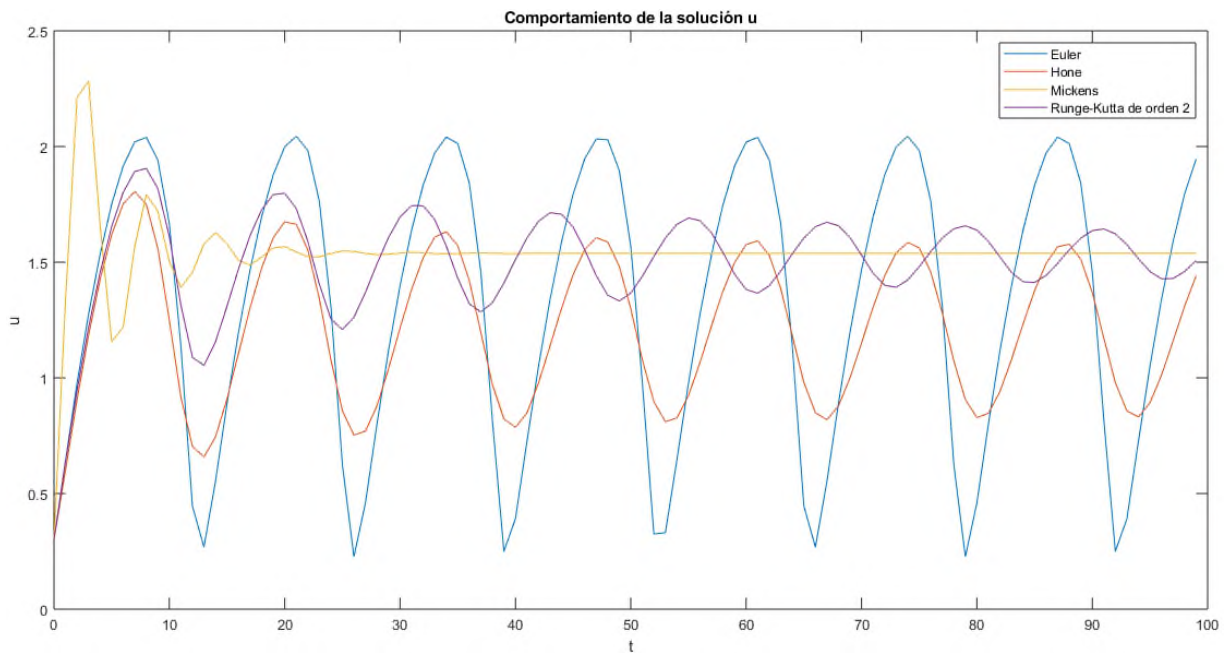


Figura 14. Comportamiento de u con $\kappa = 0.1, \alpha = 0.26, t_0 = 0, t_f = 100$

Como se observa en la Figura 14 y la Figura 15 el método de diferencias finitas no estándar de Mickens es el único que converge al punto de equilibrio $(u, v) = (1.5385, 0.4)$ y la oscilación de los métodos de Euler, Runge-Kutta y Hone es notable.

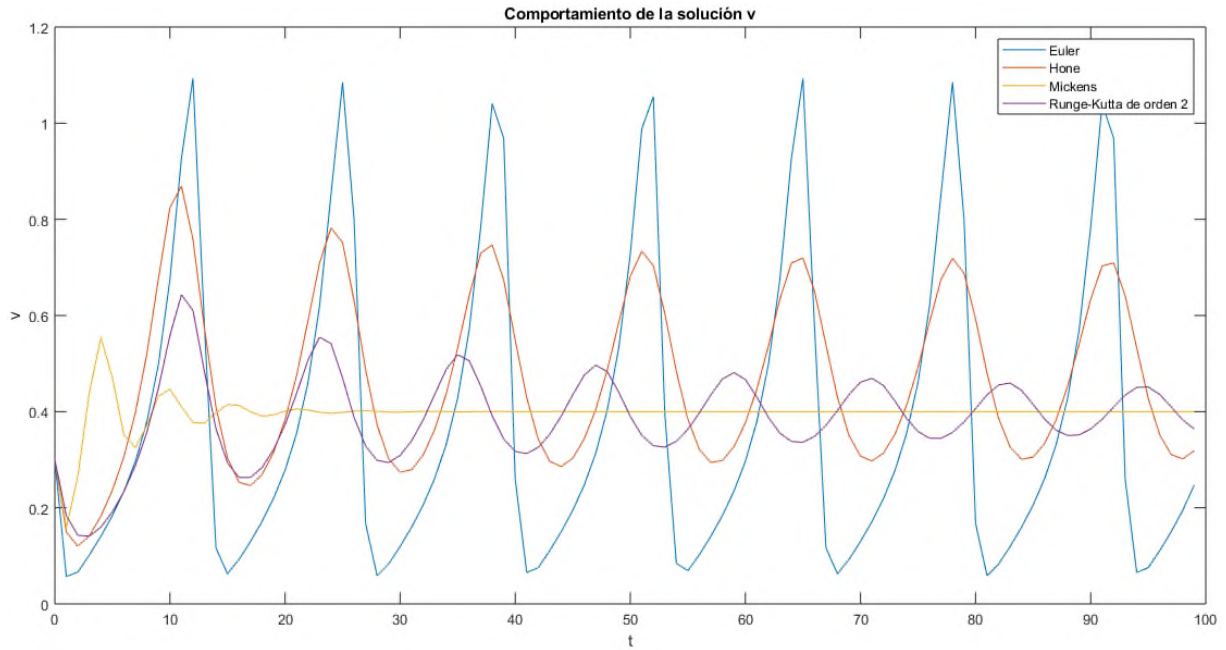


Figura 15. Comportamiento de v con $\kappa = 0.1, \alpha = 0.26, t_0 = 0, t_f = 100$.

- $\kappa = 0.1$ y $\alpha = 0.91, h = 0.4, u_0 = 0.3, v_0 = 0.3$. Se observa en la Figura 16 y en la Figura 17 que el método de Mickens es el que converge al único punto de equilibrio $(u, v) = (0.9890, 0.9000)$, la oscilación del método de Euler es notable y el método de Hone converge a otro punto. Con el paso mas grande la diferencia entre Mickens y Euler es bien marcada en cuanto a la iteración en que se alcanza la estabilidad.

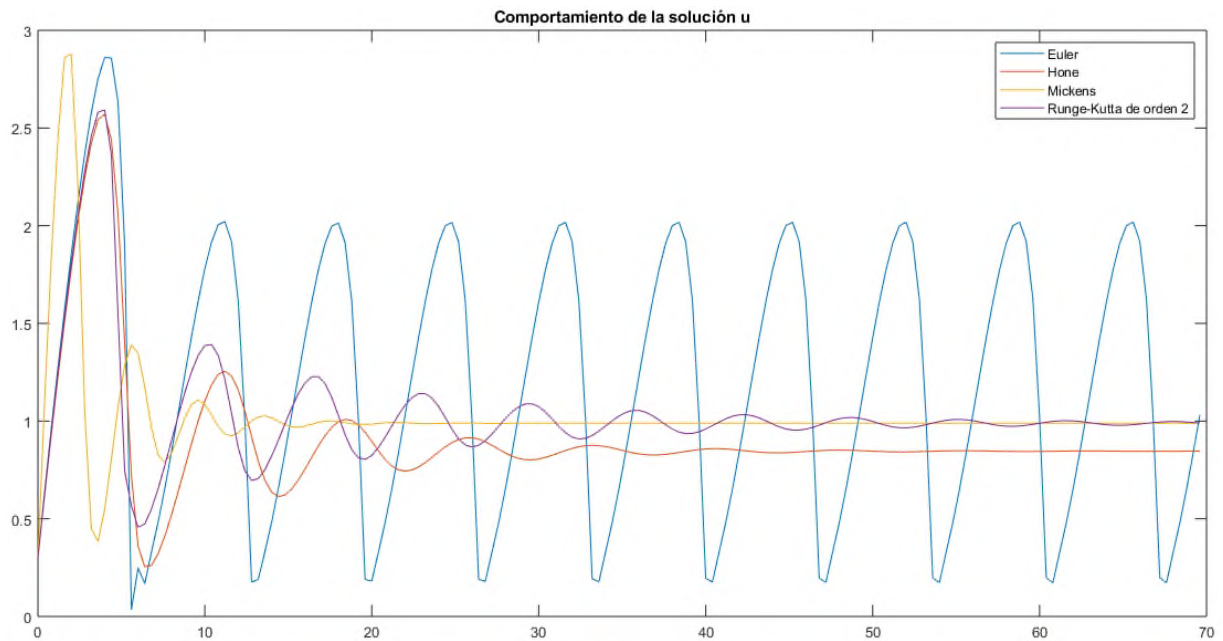


Figura 16. Comportamiento de u con $\kappa = 0.1, \alpha = 0.91, t_0 = 0, t_f = 70, h = 0.4$

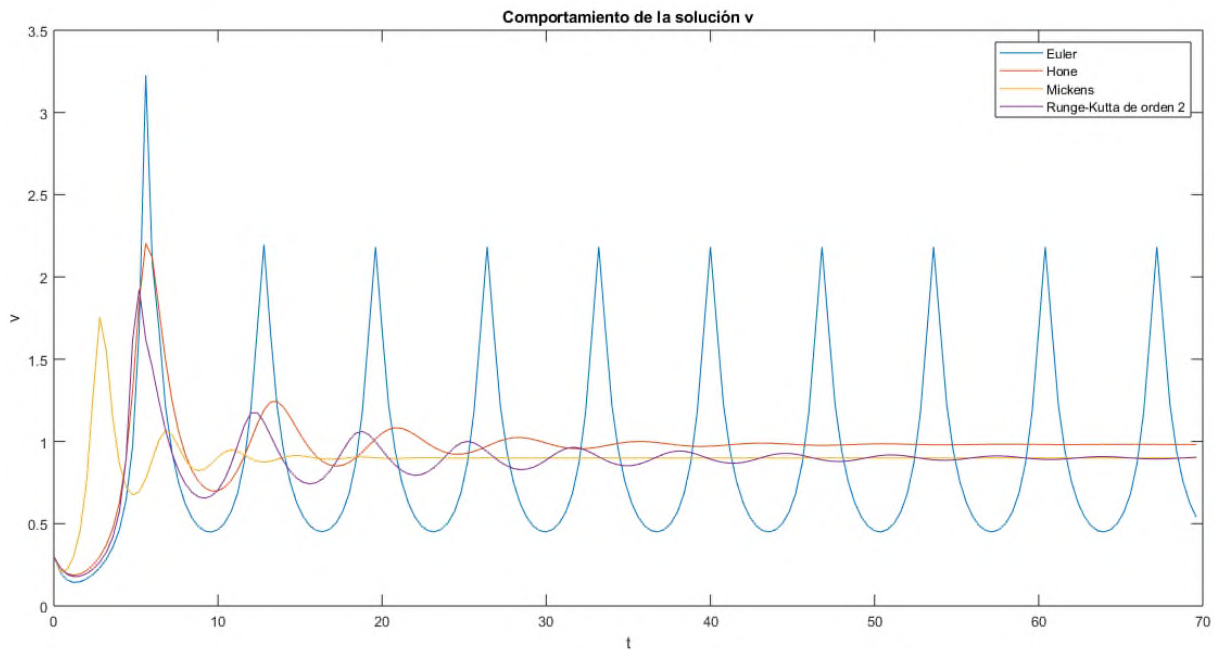


Figura 17. Comportamiento de v con $\kappa = 0.1, \alpha = 0.91, t_0 = 0, t_f = 70, h = 0.4$

5. CONCLUSIONES

Se complementó el estudio cualitativo para el modelo de la glucólisis realizado en [8], con un análisis de la solución numérica del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO's) correspondiente a la glucólisis en cuanto a la conservación de las propiedades cualitativas mediante diferentes métodos numéricos.

Se realizaron modificaciones a dos esquemas de diferencias finitas no estándar, la variante de Hone [17], y Mickens [21], para adaptarlos a la no linealidad cúbica del modelo de EDO's para la glucólisis. Los esquemas de diferencias finitas no estándar y la función denominador $\phi(h)$ se implementaron para un sistema de ecuaciones diferenciales donde los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en los puntos de equilibrio son complejos, aspecto que no fue encontrado en la literatura revisada. Los esquemas de diferencias finitas no estándar construidos conservan las condiciones positivas del modelo de la glucólisis y no introducen puntos fijos adicionales. El método de Mickens permite escoger un tamaño del paso de discretización relativamente grande ya que tiende a estabilizarse a diferencia de los métodos de Euler, Runge-Kutta y Hone.

Se propone como trabajos futuros considerar otra variante de la función denominador $\phi(h)$ para el modelo de la glucólisis, trabajar con una función numerador $\psi(h)$ diferente de 1, realizar para los términos lineales y no lineales otras sustituciones no locales para la parte derecha de la ecuación diferencial. Estudiar otras propiedades que tienen estos métodos de diferencias finitas no estándar como son, por ejemplo, los métodos simplécticos.

Agradecimientos: El autor E.R. Haymacaña agradece a los profesores de la Facultad de Matemática y Computación de la Universidad de la Habana que de una u otra manera contribuyeron al desarrollo de esta investigación, al MSc. Fernando Rodriguez, la Dra. Suney Toste y especialmente al Dr. Giani Egaña, cuya tesis doctoral constituyó motivación fundamental para este trabajo. La autora A.M. León-Mecías agradece al proyecto PN223LH010-003 "Métodos numéricos para problemas en múltiples escalas", CITMA, Cuba.

RECEIVED: NOVEMBER, 2023.

REVISED: JULY, 2024.

REFERENCIAS

- [1] AMSTER, P. and ALLIERA, C. (2018): Control of Pyragas Applied to a Coupled System with Unstable Periodic Orbits. Society for Mathematical Biology. **Bulletin of Mathematical Biology**, 80 (11), 2897-2916.
- [2] ANGUELOV, R., DUMONT, Y., LUBUMA, J. and MUREITHI, E. (2013): Stability analysis and dynamics preserving nonstandard finite difference schemes for a malaria model. **Mathematical Population Studies**, 20 (2), 101-122.
- [3] AUDESIRK, T. (2008): **Biología: la vida en la tierra**. Prentice Hall México.
- [4] BRYAN, K. (2021): **Differential equations: a toolbox for Modeling the world**. SIMIODE, Cornwall, NY, USA.

- [5] CELLEDONI, E., MCLACHLAN, R. I., OWREN, B. and QUISPÉL, G. R. W. (2012) Geometric properties of Kahan's method. **Journal of physics a: Mathematical and Theoretical**, 46 (2), 025201.
- [6] CHANDEL, N. S. (2021): Glycolysis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, 13: a040535.
- [7] DIMITROV, D. and Kojouharov, H. V. (2005): Nonstandard finite-difference schemes for general two dimensional autonomous dynamical systems. **Applied Mathematics Letters**, 18 (7), 769-774.
- [8] EGAÑA, G. (2018): Unicidad, comportamiento asintótico e Inestabilidad de Turing-Hopf en modelos de Keller-Segel. **Tesis doctoral**, Universidad de La Habana.
- [9] EGAÑA, G. and RODRÍGUEZ, M. (2018): Emergence and collapse of limit cycles in the glycolysis model. **Investigación Operacional** 39 (1), 23–32.
- [10] ELSGOLTZ, L. (1969): **Ecuaciones Diferenciales y cálculo variacional**. Moscú: editorial Mir.
- [11] FARAGÓ, I., HORVÁTH, R. and SEBESTYÉN, G. S. (2017): Qualitatively Adequate Numerical Modeling of Some Biological Processes. **American Institute of Physics Conference Proceedings**. AIP Publishing LLC: Vol. 1895, No. 1.
- [12] FERRIER, D. (2017): **An introduction to metabolism and glycolysis**. Shanon M, Biochemistry. Philadelphia, United States: Wolters Kluwer, 298-326.
- [13] GÁMEZ, M. et al. (2000): Modelos matemáticos de depredador-presa en cultivos hortícolas en invernadero en el Sudeste de la Península Ibérica. **Bol. San. Veg. Plagas**, 26, 665-672.
- [14] GONZÁLEZ, J. (2016): **Fenómenos oscilatorios en los procesos biológicos**. Instituto Politécnico Nacional Escuela Superior de Física y Matemáticas, México. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/322446248_Fenomenos_oscilatorios_en_los_procesos_biologicos Consultado 15-1, 2020.
- [15] HAIRER, E. R., Wanner, G. and Lubich, C. (2006): **Geometric numerical integration**. Heidelberg: Springer Berlin.
- [16] HAN, W. and BAO, Z. (2009): Hopf bifurcation analysis of a reaction-diffusion Selkov system. **Journal of mathematical analysis and applications**, 356 (2), 633-641.
- [17] HONE, A. (2009): On non-standard numerical integration methods for biological oscillators. **In Workshop on Complex Systems Modelling and Simulation**. Luniver Press, 45-66.
- [18] KAHAN, W. (1993): **Unconventional numerical methods for trajectory calculations**. Unpublished lecture notes.
- [19] LOTKA, A. J. (1925): **Elements of physical biology**. Baltimore: Williams and Wilkins.
- [20] MACCLUER, B. D., BOURDON, P. S. and KRIETE, T. L. (2019): **Differential Equations: Techniques, Theory, and Applications**. Providence, Rhode Island: American Mathematical Society, USA.
- [21] MICKENS, R. (2000): **Applications of Nonstandard finite difference schemes**. World Scientific.
- [22] MICKENS, R. (2002): Nonstandard Finite Difference Schemes for Differential Equations. Taylor & Francis. **Journal of Difference Equations and Applications**, 8 (9), 823-847.
- [23] MICKENS, R. (2003): A nonstandard finite-difference scheme for the Lotka–Volterra system. **Applied Numerical Mathematics**, 45 (2-3), 309-314.
- [24] MICKENS, R. (2005): **Advances in the Applications of Nonstandard finite difference schemes**. World Scientific.
- [25] MICKENS, R. (2007): Determination of denominator functions for a NSFD scheme for the Fisher PDE with linear advection. **Mathematics and computers in simulation**, 74 (2-3), 190-195.
- [26] PAINTER, K. J. (1997): Chemotaxis as a mechanism of morphogenesis. **Ph.D. thesis**, Brasenose College, University of Oxford.
- [27] PEÑALBA, B. (2021): Métodos matemáticos en el estudio de reacciones bioquímicas. **Trabajo de fin de grado**, Universidad de Valladolid.
- [28] SELKOV, E. (1967): Self-Oscillations in Glycolysis. A Simple Kinetic Model. Institute of Biophysics of the U.S.S.R. **European Journal of Biochemistry**, 4 (1), 79-86.
- [29] SELKOV, E. (1968): Self-oscillations in glycolysis. Species Keller-Segel chemotaxis model. American Institute of Mathematical Sciences. **European Journal of Biochemistry**, 4, 79-86.
- [30] THOMAS, J. (1995): **Numerical Partial Differential Equations: Finite Difference Methods**. Springer.
- [31] VOLTERRA, V. (1926): Variazioni e fluttuazioni del número d'individui in specie animali conviventi. **Memoria della Reale Accademia Nazionale dei Lincei**, 2, 31-113.
- [32] WU, R. (2014): El modelo presa depredador y sus aplicaciones a la economía. **Trabajo de fin de grado**, Universidad de Jaén.
- [33] ZHOU, J. and SHI, J. (2015): Pattern formation in a general glycolysis reaction-diffusion system. **IMA Journal of Applied Mathematics**, 80 (6), 1703-1738.