



CIMAT

Centro de Investigación en Matemáticas, A.C.

**MODELACIÓN MATEMÁTICA
DE LA DINÁMICA TEMPORAL DE
UNA MICROBIOTA NASOFARÍNGEA
PATOGENIZADA**

T E S I S

Que para obtener el grado de
Maestro en Ciencias

con Especialidad en
Matemáticas Aplicadas

Presenta:

Hector Leandro González Fernández

Director de Tesis:

Dra. Silvia Jerez Galiano

Autorización de la versión final

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN MATEMÁTICAS
MATEMÁTICAS APLICADAS



CIMAT

Centro de Investigación en Matemáticas, A.C.

MODELACIÓN MATEMÁTICA DE LA DINÁMICA
TEMPORAL DE UNA MICROBIOTA NASOFARÍNGEA
PATOGENIZADA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**Maestro en Ciencias con Especialidad en Matemáticas
Aplicadas**

PRESENTA:

Hector Leandro González Fernández

ASESOR:

Dra. Silvia Jerez Galiano

Guanajuato, Guanajuato, México, 23 de agosto de 2021

*A mi mamá y mi papá,
A mis abuelas,
A mis hermanos,
A toda mi familia y amigos,
A mí, porque la primera vez que fui valiente, decidí ser matemático.*

Agradecimientos

Al pensar en agradecer, siempre viene a mi cabeza Marien, mi amiga, mi compañera, mi brazo derecho, mi complemento ideal. Sin ti nunca hubiera llegado tan lejos.

A mi familia, por hacerme quien soy, les debo la vida.

A mi primero tutora, y luego asesora, Silvia. Le agradezco su apoyo y comprensión, sobre todo cuando no tenía ganas de escribir.

A México y los mexicanos, por darme la oportunidad de venir a su país y tratarme como su igual.

A CIMAT y sus profesores, son lo mejor que he conocido.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por el apoyo económico brindado durante estos dos años.

A todos, muchas gracias.

Resumen

El microbioma nasofaríngeo es la primera línea de interacción con patógenos externos a los que se enfrenta el cuerpo humano. En la lucha contra el SARS-COV-2 se han desarrollado trabajos para analizar la composición de este microbioma y cuánto puede ayudar a la lucha contra el virus del COVID-19. En este trabajo se presenta un modelo Lotka-Volterra multiespecie para describir la dinámica temporal y las interacciones de las familias taxonómicas presentes en el microbioma. Se utilizan dos métodos de regularización a la hora de estimar los parámetros del modelo, *Elastic Net* y *Ridge*, y se combinan con dos métodos de solución numéricos de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, *Runge-Kutta* y *Olek Modificado*, para encontrar la solución en el tiempo del modelo. Para esto se utilizaron datos de abundancia relativa de las familias taxonómicas presentes en el microbioma, donde se analizaron tres grupos, 5 individuos sanos, 5 infectados con el virus de la Influenza subtipo H1N1 y 5 individuos infectados con el virus SARS-COV-2. Se concluye que el modelo presentado en su forma de sistema de dinámica compleja, logra captar las principales características principales del problema biológico, lo que permite llegar a conclusiones sobre la influencia de familias como *Veillonella* o *Streptococcus* sobre el virus de la Influenza o el COVID-19.

Índice general

| | |
|---|-----------|
| Agradecimientos | 3 |
| Resumen | 4 |
| 1. Introducción | 8 |
| 1.1. Motivación | 8 |
| 1.2. Antecedentes | 9 |
| 1.3. Objetivo | 11 |
| 1.4. Metodología | 12 |
| 2. Sistemas Lotka-Volterra para n-ecuaciones | 14 |
| 2.1. Introducción | 14 |
| 2.2. Dinámica de la solución | 15 |
| 2.3. Caracterización según la matriz de interacción | 17 |
| 2.3.1. Sistemas cooperativos | 18 |
| 2.3.1.1. Ejemplo | 19 |
| 2.3.2. Sistemas competitivos | 21 |
| 2.3.2.1. Ejemplo | 22 |
| 2.3.3. Sistemas mixtos | 23 |
| 2.3.3.1. Presa-depredador con autocontrol y sin autocontrol . | 24 |
| 2.3.3.2. Cadenas alimenticias | 25 |
| 2.3.3.3. Dinámica compleja | 26 |
| 2.3.3.4. Ejemplo | 27 |

| | |
|--|-----------|
| 3. Métodos numéricos | 29 |
| 3.1. Introducción | 29 |
| 3.2. Resolución numérica de sistemas LV | 29 |
| 3.2.1. Métodos Runge-Kutta | 30 |
| 3.2.1.1. Error local de truncamiento | 33 |
| 3.2.1.2. Convergencia | 34 |
| 3.2.2. Método de descomposición | 37 |
| 3.2.2.1. Una modificación al algoritmo de descomposición . . | 41 |
| 3.2.3. Simulaciones | 42 |
| 3.2.3.1. Sistema cooperativo | 42 |
| 3.2.3.2. Sistema competitivo | 43 |
| 3.2.3.3. Sistema con dinámica compleja | 44 |
| 3.3. Estimación numérica de parámetros | 45 |
| 3.3.1. Regresión lineal | 45 |
| 3.3.2. Estrategias de regularización | 46 |
| 3.3.2.1. Ridge | 47 |
| 3.3.2.2. Lasso | 47 |
| 3.3.2.3. Elastic Net | 48 |
| 3.3.2.4. Validación cruzada | 50 |
| 3.3.3. Validación de los métodos de estimación | 51 |
| 4. Casos de estudio | 53 |
| 4.1. Introducción | 53 |
| 4.2. Virus Influenza | 53 |
| 4.2.1. Estimación de parámetros | 55 |
| 4.2.2. Solución del modelo | 58 |
| 4.2.3. Discusión de resultados | 59 |
| 4.3. Virus SARS-COV-2 | 60 |
| 4.3.1. Estimación de parámetros | 62 |
| 4.3.2. Solución del modelo | 62 |
| 4.3.3. Discusión de resultados | 65 |
| Conclusiones | 70 |

| | |
|---|-----------|
| A. Conceptos básicos de la teoría de estabilidad para EDOs | 72 |
| A.1. Estabilidad del estado estacionario | 73 |
| B. Matrices: Definiciones y propiedades | 76 |
| Bibliografía | 78 |

Capítulo 1

Introducción

La modelación matemática de sistemas biológicos tanto micro-escalas como macroescalas siempre ha sido una obsesión para los matemáticos y científicos en general. La aplicación de herramientas matemáticas en el estudio de fenómenos, procesos y conceptos biológicos es obviamente una actividad de creciente importancia que se ha desarrollado fundamentalmente al amparo de colaboraciones multidisciplinarias entre científicos de diversas áreas biológicas y matemáticos interesados en aplicar sus métodos a problemas surgidos de la teoría, el laboratorio o el trabajo de campo biológicos. En la actualidad desarrollos dictados por la biología matemática guían programas de investigación y en muchas áreas la biología matemática está indisolublemente ligada a prácticas experimentales.

1.1. Motivación

El año 2020 trajo cambios en la forma de vivir de los seres humanos. Un mundo globalizado, dirigió todas sus fuerzas a luchar contra una pandemia que modificó el estilo de vida de cada persona. La ciencia a la cabeza de la lucha contra la COVID-19, mostró avances sin precedentes. La colaboración internacional entre científicos de todo el mundo, puso en evidencia que trabajando en equipo la humanidad puede alcanzar objetivos inimaginables. La secuenciación del virus en un período corto de tiempo, así como la detección de sus variaciones, los métodos diversos de diagnóstico creados, así como la creación en tiempo récord de una vacuna funcional han sido

algunos de los grandes logros que se alcanzaron. Toda esta lucha de la comunidad científica motivó a toda una generación de nuevos investigadores a guiar su trabajo a cualquier punto que pudiera significar un mínimo apoyo a la comunidad internacional. Por tanto el desarrollo de este trabajo va más allá del desarrollo de un trabajo de tesis es el humilde aporte del autor a la investigación y posible avance en el conocimiento contra el virus COVID-19.

En particular, el interés de este trabajo es intentar describir mediante la modelación matemática la evolución temporal del microbioma humano, -integrado principalmente por bacterias, virus y hongos-, presente en cierto lugar de nuestro organismo ante la presencia de un virus.

1.2. Antecedentes

Los microorganismos en la naturaleza forman diversas comunidades que cambian dinámicamente en estructura y función en respuesta a variaciones ambientales [29]. Como sistema adaptativo complejo, las comunidades microbianas muestran propiedades de orden superior que no están presentes en los microbios individuales, pero que surgen de sus interacciones. En particular, la microbiota oral es uno de los ecosistemas microbianos más antiguos en ser reconocido, y su descripción inicia en 1683 cuando Anton van Leeuwenhoek observa por primera vez en el microscopio a estos microorganismos en placas dentales [28]. En la Figura 1.1 se presentan las proporciones de los principales phyla bacterianos que conforman la microbiota del tracto aereodigestivo. La composición bacteriana se muestra a nivel filo o “phylum” (que es la forma en la que se categorizan los seres vivos a nivel taxonómico.) Los filos o tipos más dominantes, como se muestra en la figura, son: Firmicutes y Bacteroidetes. Los primeros, también conocidos como endobacterias, se han identificado como responsables de la obesidad en personas y los Bacteroidetes, o bacterias gramnegativas, desempeñan importantes funciones a nivel metabólico e inmunológico. Otro filo bacteriano importante son las Proteobacterias roteobacterias, conocidas también como bacterias GRAM negativas, las cuales engloban a un amplio abanico de patógenos y bacterias de vida libre, capaces de causar enfermedades, como por ejemplo *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, etc. Las Actinobacterias o bacterias GRAM

positivas aparecen de manera abundante en la microbiota nasal, son bacterias que se encuentran en el suelo terrestre, jugando un importante rol en la descomposición de materia orgánica. Los miembros del filo Actinobacteriano son una fuente prometedora de compuestos bioactivos, en particular de antibióticos [15]. Por último, las Fusobacterias son bacterias GRAM negativas anaeróbicas que pueden actuar como un puente entre las bacterias colonizadoras, con un papel significativo en las infecciones orales y extraorales.

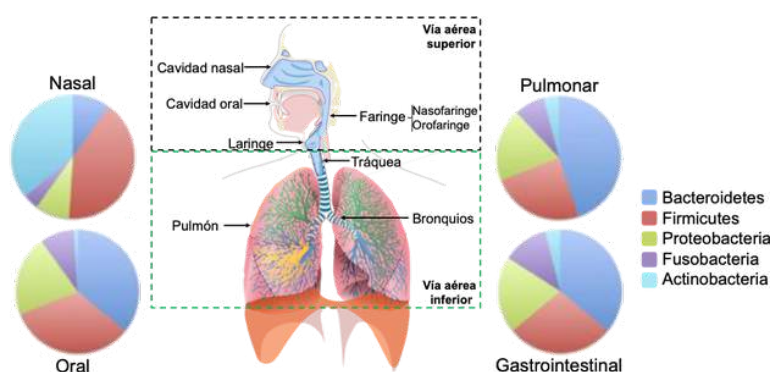


Figura 1.1: El aparato respiratorio humano y su microbiota [13].

En la actualidad, las técnicas de secuenciación y el análisis del genoma a gran escala han permitido construir bases de datos genómicas, realizar linajes microbianos específicos y conocer que no solamente hacen parte de la microbiota oral humana unos 600 o 700 taxones, sino que se estima que el número de filotipos podrían estar en alrededor de 19000. Todo este conocimiento es una herramienta valiosa para la identificación correcta de las bacterias que están involucradas en complejas biopelículas orales y que facilitaría así comprender su potencial genético. La investigación del microbioma ha transformado nuestra comprensión de los microbios y la salud humana. Las bacterias residentes pueden proteger al huésped de los patógenos dando forma a las respuestas inmunológicas [16]. En trabajos recientes se da evidencia de una relación existente entre el ecosistema microbiano y diversos procesos inmunes/inflamatorios y fisiológico del cuerpo [7].

La idea de modelar matemáticamente el microbioma para analizar su dinámica temporal ha sido propuesta con anterioridad. Richard Stein y colaboradores en [30] presentan un modelo Lotka-Volterra y realizan un análisis de las series de tiempo ge-

neradas para las familias taxonómicas y llevan adelante una revisión de la estabilidad temporal ante la presencia de perturbaciones externas en la microbiota intestinal. En [16] se caracterizan los cambios en la microbiota de la nariz y la garganta para explorar si la infección por el virus de la influenza influye en la estabilidad de la comunidad utilizando un modelo lineal generalizado de efectos mixtos. Más recientemente, Tyler Joshep y colaboradores presentaron en [31] un nuevo sistema dinámico no lineal para la dinámica microbiana, denominado Lotka-Volterra composicional, el cual unifica enfoques que utilizan ecuaciones Lotka-Volterra generalizadas de la ecología comunitaria y el análisis de datos composicionales [31]. Los modelos matemáticos predictivos no sólo pueden ayudar a comprender los principios subyacentes de la dinámica y las propiedades emergentes de las comunidades microbianas naturales y sintéticas, sino que también pueden ser una herramienta clave para su control y el diseño de tratamientos.

Tomando como base estos trabajos, en esta tesis se busca presentar un modelo matemático capaz de describir el microbioma naso-faríngeo, su desarrollo y evolución en el tiempo ante la presencia de agentes externos como el COVID-19 o el virus de la influenza. Para esto se utilizaron los datos proporcionados por el Laboratorio Nacional de Genómica para la Biodiversidad (LANGEBio) campus CINVESTAV-Irapuato, donde en trabajo conjunto se logró representar los datos en la forma más sencilla para trabajar y obtener los parámetros del modelo a partir de los métodos de estimación partiendo de los trabajos previos de [30] [31]. Sin estos datos ejemplificar la efectividad del modelo sería imposible.

1.3. Objetivo

El objetivo general de este trabajo es proponer un modelo matemático temporal, basado en sistemas de Lotka-Volterra multiespecies, que describa la dinámica del microbioma naso-faríngeo bajo la presencia de un virus.

Para poder cumplir este objetivo general se plantearon los siguientes objetivos específicos en los que se trabajó durante la realización de la tesis:

- Analizar las bases teóricas del modelo Lotka-Volterra generalizado como descripción de un sistema multiespecie.

- Estudio cualitativo de la solución del sistema diferencial propuesto (puntos de equilibrio y condiciones de estabilidad).
- Demostrar la validez de los métodos numéricos para la solución aproximada del modelo Lotka-Volterra generalizado.
- Proponer y validar los métodos de estimación de parámetros para el modelo propuesto.
- Propuesta de las familias taxonómicas que presentan mayor variación en el microbioma naso-faríngeo en presencia de los virus a estudiar.
- Resolución de los modelos propuestos y discusión de los resultados.

Al desarrollar cada uno de estos objetivos específicos se espera dar solución al objetivo general planteado. Para esto se lleva a cabo la siguiente metodología.

1.4. Metodología

Las técnicas metodológicas empleadas para el desarrollo de este trabajo se describen y estructuran en los siguientes capítulos:

- **Capítulo 2:** Se establecen las definiciones básicas para el estudio cualitativo de la solución del modelo Lotka-Volterra para n -ecuaciones. Clasificación del sistema según la interacción entre las especies a partir de la matriz de interacción asociada: sistemas cooperativos, sistemas competitivos y sistemas mixtos (presa-depredador, cadenas alimenticias, dinámica compleja). Condiciones de estabilidad de la solución para las diversas matrices de interacción. Estados de equilibrio y digramas de flujo para ejemplos particulares de los sistema Lotka-Volterra multiespecies.
- **Capítulo 3.** Se presentan los algoritmos numéricos utilizados para la resolución del modelo de Lotka-Volterra multiespecies como son los métodos de Runge-Kutta y el método de descomposición. Un análisis del error y del estudio de la convergencia para ambos es realizado. Se validan los métodos numéricos propuestos con los ejemplos presentados en el *Capítulo 2*. También en este capítulo

se presentan varios métodos de estimación de parámetros como: regresión lineal y algunas estrategias de regularización tipo *Ridge* y *Elastic Net*. Se realiza la validación de los métodos de estimación propuestos replicando los resultados del trabajo [31].

- **Capítulo 4.** Se presentan los casos de interés de estudio donde se aplica el modelo Lotka-Volterra multiespecies bajo la influencia de un virus y los métodos numéricos propuestos en el *Capítulo 3*. Casos de estudio: 1. Virus COVID-19 y 2. Virus Influenza. Se estiman los coeficientes de la matriz de interacción, con los datos proporcionados: en el caso 1, por el grupo de investigación en *Genómica y Biología Molecular* del centro Langebio (CINVESTAV-Irapuato) y en el caso 2, extraídos de la base de datos del trabajo [16]. Se muestran simulaciones en ambos casos de la evolución temporal de las familias principales de microorganismos presentes en el microbioma y se discute la influencia de los agentes externos en este.

Se cierra el trabajo de tesis con una sección de Conclusiones y con un listado de las referencias bibliográficas que se revisó durante el proceso de su desarrollo.

Capítulo 2

Sistemas Lotka-Volterra para n -ecuaciones

2.1. Introducción

En este capítulo, se presentan los sistemas Lotka-Volterra (LV) generalizados a n -ecuaciones, o sea, los sistemas de ecuaciones diferenciales en \mathbb{R}^n de la forma

$$\dot{x}_i = x_i f_i(x), \quad i = 1, \dots, n \quad (2.1)$$

donde $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es una función vectorial suave y por lo general definida como

$$f_i(x) = r_i + \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j, \quad (2.2)$$

con $r_i \in \mathbb{R}$ y los coeficientes a_{ij} forman una matriz real $A = (a_{ij})$. Los valores x_i denotan las densidades de las poblaciones; los parámetros r_i denotan el crecimiento intrínseco de la población i ; y los a_{ij} describen el efecto de la población j -ésima sobre la población i -ésima, cuando el coeficiente es positivo, significa que apoya el crecimiento, y si es negativo indica que influye en el decrecimiento de la población. La matriz A se conoce como *matriz de interacción* [3]. En la ecuación (2.3) se puede ver la forma matricial de la ecuación (2.1).

$$\dot{X} = \text{Diag}(X)(R + AX) \quad (2.3)$$

donde $\text{Diag}(X)$ no es más que una matriz diagonal con los valores del vector X en su diagonal, o sea

$$\begin{pmatrix} x_1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & x_2 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & x_n \end{pmatrix}$$

En los últimos años, los sistemas Lotka-Volterra con $n = 2$, que describen la interacción entre dos especies, han sido ampliamente estudiados y analizados, véase por ejemplo [11, 12].

Teniendo en cuenta que el vector solución es un vector de densidades de población, entonces el espacio de estados para los sistemas LV sólo tiene sentido físico si está situado en la parte no negativa del sistema coordenado de dimensión n . Por lo que,

$$\mathbb{R}_+^n = \{x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R} : x_i \geq 0; i = 1, \dots, n\}. \quad (2.4)$$

2.2. Dinámica de la solución

A continuación se establecen algunos resultados importantes sobre el comportamiento del estado estacionario de la solución de los sistemas LV generalizados. Para una satisfactoria comprensión de los resultados se recomienda al lector consultar el Apéndice A, donde se asientan los conceptos preliminares.

De aquí en adelante la función vectorial f se considera lo suficientemente regular para que satisfaga las condiciones del Teorema de Picard, de manera que aseguramos la existencia local y unicidad de la solución para cualquier condición inicial. Sea entonces $x(0) = (x_{01}, \dots, x_{0n})$ una condición inicial para el sistema LV (2.1) que tiene $x_{0k} = 0$ para algún $k \in J \subset \{1, \dots, n\}$, de modo que algunas especies están inicialmente ausentes. Entonces, la unicidad nos dice que estas especies están ausentes para todo el tiempo para el que existen las soluciones. Además, las poblaciones que comienzan no negativas permanecen no negativas y las poblaciones que comienzan positivas no podrán ir a cero en tiempo finito, lo cual se deriva del siguiente resultado:

Teorema 2.2.1. [3] *Para el sistema LV generalizado (2.1) los ejes de coordenadas y los subespacios acotados por ellos, que denotamos por $\mathbb{R}_{>0}^n$, son todos invariantes hacia adelante.*

Los puntos estacionarios del sistema (2.1) en el interior de \mathbb{R}_+^n , denotado por $(\mathbb{R}_+^n)^\circ$, son las soluciones de la ecuación lineal:

$$r_i + \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j = 0, \quad i = 1, \dots, n \quad (2.5)$$

cuyos componentes son positivos. Entonces:

Teorema 2.2.2. [3] *El interior de \mathbb{R}_+^n contiene puntos α - o ω - límites sí y solo sí (2.1) admite puntos estacionarios en $(\mathbb{R}_+^n)^\circ$.*

Como consecuencia se tiene que si el sistema de ecuaciones diferenciales (2.6) no tiene puntos críticos interiores, entonces es de tipo gradiente en (2.4). Por tanto, el teorema dice que si $r + Ax = 0$ no tiene soluciones en $\mathbb{R}_{>0}^n$, entonces cada órbita debe converger al límite o ir al infinito. En particular, si $\mathbb{R}_{>0}^n$ tiene una órbita periódica, también debe tener un punto estacionario interior. Otra forma de ver esto es promediar alrededor de la órbita periódica; x_i^* es el promedio sobre la órbita periódica, entonces se encuentra $Ax^* + r = 0$:

Teorema 2.2.3. [3] *Supongamos que $x(t)$ es una órbita periódica del sistema LV generalizado de período T . Entonces el sistema (2.1) tiene un único punto estacionario interior estable $x^* \in \mathbb{R}_{>0}^n$,*

$$\frac{1}{T} \int_0^T x(t) dt = x^*.$$

A continuación se establecen dos de los resultados más importantes para los sistemas Lotka-Volterra generalizados.

Teorema 2.2.4. [9] *Supongamos que el sistema Lotka-Volterra generalizado (2.1) tiene un único punto estacionario interior $x^* = -A^{-1}r \in \mathbb{R}_{>0}^n$. Entonces este punto estacionario es un atractor global en $\mathbb{R}_{>0}^n$ si existe una matriz diagonal $D > 0$ tal que $AD + DA^T$ es definida negativa.*

Veamos un ejemplo de aplicación para este teorema. Sea el sistema LV de dos ecuaciones caracterizado por la matriz de interacción y el vector de crecimiento siguientes:

$$A = \begin{pmatrix} -2 & 1 \\ 2 & -3 \end{pmatrix}; \quad r = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}.$$

El único punto estacionario interior de este sistema es $x^* = (1, 1)^T$. Ahora consideremos la matriz diagonal

$$D = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix},$$

se puede probar que $AD + DA^T$ es definida negativa. Por el Teorema 2.2.3, $x^* = (1, 1)^T$ es un atractor del sistema.

Teorema 2.2.5. [9] *Sea el sistema LV generalizado con coeficientes $a_{ij} \geq 0$ para $i \neq j$, y supóngase que admite un punto estacionario interior x^* . Entonces las siguientes afirmaciones son equivalentes:*

- *Todas las órbitas en $\mathbb{R}_{>0}^n$ son uniformemente acotadas cuando $t \rightarrow \infty$.*
- *La matriz A es estable cuando todos sus valores propios tienen parte real negativa.*
- *Para todo $c > 0$ existe x tal que $Ax + c = 0$*

Un ejemplo para el Teorema 2.2.5 sería tomar las matrices siguientes:

$$A = \begin{pmatrix} 2 & 1 & 1 \\ 0 & 3 & 1 \\ 1 & 2 & 5 \end{pmatrix}; \quad r = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

2.3. Caracterización según la matriz de interacción

Sea el sistema de LV generalizado

$$\dot{x}_i = x_i \left(r_i + \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j \right), \quad i = 1, \dots, n \quad (2.6)$$

donde los elementos a_{ij} pertenecen a la matriz de interacción A . A continuación, se caracterizará la matriz de interacción de acuerdo a las diferentes relaciones, observadas en la naturaleza, entre varias poblaciones que cohabitan en un determinado lugar. Se establecen propiedades de la solución en cada caso bajo ciertas condiciones.

2.3.1. Sistemas cooperativos

Sea un sistemas LV generalizado definido como en (2.6), bajo la condición de que los coeficientes de la matriz interacción A cumplen la condición

$$a_{ij} \geq 0 \quad \text{cuando} \quad i \neq j,$$

esto es, los elementos fuera de la diagonal principal de la matriz de interacción son todos no negativos. Nótese que en este caso

$$\frac{\partial f_i}{\partial x_j} = a_{ij}x_j \geq 0, \quad i \neq j,$$

entonces la matriz A tendrá la siguiente estructura

$$\begin{pmatrix} * & \geq 0 & \geq 0 & \dots & \geq 0 \\ \geq 0 & * & \geq 0 & \dots & \geq 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \geq 0 & \geq 0 & \geq 0 & \dots & * \end{pmatrix}. \quad (2.7)$$

Los sistemas con esta estructura se llaman sistemas **cooperativos**.

Definición 2.3.1. *Cualquier matriz real de tamaño $n \times n$ con la estructura de la matriz (2.7) se conoce como **matriz cooperativa**.*

En este caso se tienen resultados de que si no existe ningún punto estacionario interior x^* del sistema LV, todas las órbitas divergen hacia infinito en \mathbb{R}_+^n , y si existe x^* interior todas las órbitas convergen a dicho punto, ver [4]. A continuación se dan algunos de estos resultados.

Lema 2.3.1. *Si la matriz de interacción A de un sistema cooperativo LV tiene un autovector por la izquierda $v \neq 0$ tal que $v_i \geq 0$ para todo $i = 1, \dots, n$, con valor*

propio $\lambda > 0$, entonces existen trayectorias en \mathbb{R}_+^n que no están acotadas cuando $t \rightarrow \infty$.

En particular si $r_i > 0$ para todo i , y el vector v existe, entonces es inmediato que toda órbita de \mathbb{R}_+^n diverge a infinito. La existencia de este vector v es probada por el teorema de *Perron-Frobenius*, ver Apéndice B. En el caso particular que la matriz A es irreducible, se cumple el mismo teorema pero las condiciones serán estrictamente mayor, más detalles en [9]. Ahora presentamos resultados que aseguran la existencia de un estado estacionario distinto de cero bajo ciertas condiciones de la matriz de cooperación A .

Lema 2.3.2. [9] *Sea A una matriz cooperativa es estable, sí y solo sí es negativa y diagonalmente dominante.*

Teorema 2.3.1. [11] *Si A es una matriz cooperativa real y el vector r cumple que $r_i > 0$ para todo $i = 1, \dots, n$. Entonces $Ax + r = 0$ tiene una única solución x^* en \mathbb{R}_+^n sí y solo sí A es estable.*

Finalmente se tiene una condición suficiente para la estabilidad de global de x^* .

Teorema 2.3.2. [9] ***Convergencia global para sistemas cooperativos.*** *Supongamos que el sistema LV generalizado (2.6) (con cada $r_i > 0$) tiene un único punto estacionario x^* y la matriz A es una matriz cooperativa. Entonces x^* es globalmente asintóticamente estable en $\mathbb{R}_{>0}^n$ y toda órbita (acotada) es uniformemente acotada cuando $t \rightarrow \infty$.*

2.3.1.1. Ejemplo

Sea A la matriz de interacción

$$A = \begin{pmatrix} -0.75 & 0.24 & 0.14 & 0.12 & 0.2 \\ 0.11 & -0.66 & 0.2 & 0.16 & 0.18 \\ 0.12 & 0.16 & -0.8 & 0.2 & 0.11 \\ 0.13 & 0.11 & 0.2 & -0.76 & 0.16 \\ 0.24 & 0.1 & 0.18 & 0.25 & -0.67 \end{pmatrix}. \quad (2.8)$$

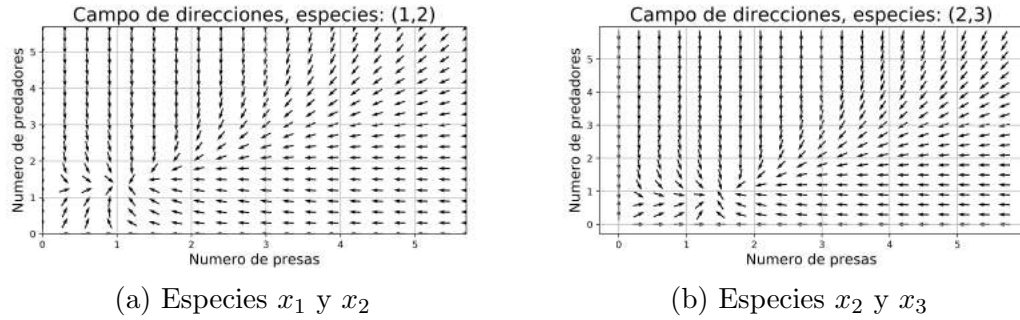


Figura 2.1: Campo de direcciones para dos especies del sistema LV cooperativo con matriz A definida en (2.8), $r = (0.5, 0.8, 0.5, 0.6, 0.7)^T$ y $x(0) = (1, 1, 1, 1, 1)^T$.

Sea r el vector de crecimiento intrínseco $r = (0.5, 0.8, 0.5, 0.6, 0.7)^T$ y sea el vector de condiciones iniciales $(1, 1, 1, 1, 1)^T$.

Por definición, la matriz A es una matriz cooperativa. Por tanto si se muestra la existencia de un estado estacionario x^* como solución del sistema tal que esté en $\mathbb{R}_{>0}^n$, podemos garantizar la convergencia global del sistema por el Teorema 2.3.2. Como $r_i > 0$ para todo $i = 1, \dots, n$, entonces por el Teorema 2.3.1 solo basta probar que A es estable, o sea que sus valores propios tienen parte real menor que cero para probar la existencia de $x^* \in \mathbb{R}_{>0}^n$.

Al calcular los valores propios de A , se obtiene

$$\lambda_1 = -0.06511311, \quad \lambda_2 = -0.99539738, \quad \lambda_3 = -0.82187813$$

$$\lambda_4 = -0.87880569 + 0.03269709i, \quad \lambda_5 = -0.87880569 - 0.03269709i$$

Por tanto como todos los valores propios de A tienen parte real negativa se garantiza que la matriz A es estable y por tanto que existe un estado estacionario $x^* \in \mathbb{R}_{>0}^n$ donde convergen las soluciones del sistema globalmente. En la Figura 2.1 se muestra el campo de direcciones de la interacción de dos especies del ejemplo propuesto, primero la interacción de la especie x_1 con la x_2 y luego la x_2 con la x_3 . Se puede observar como en ambos casos se llega a un punto de equilibrio.

2.3.2. Sistemas competitivos

Considérese el modelo Lotka-Volterra generalizado

$$\dot{x}_i = x_i \left(r_i - \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j \right), \quad i = 1, \dots, n \quad (2.9)$$

bajo la condición $a_{ij} > 0$ para todo $1 \leq i, j \leq n$, (tener en cuenta el cambio de signo en el sistema (2.9)). Esto significa que cada especie compite con todas las demás especies incluyendo ella misma. Si se cumple que existe $r_i \leq 0$ para algún i , entonces $x_i(t) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$ en \mathbb{R}_+^n y

$$\dot{x}_i = x_i \left(r_i - \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j \right) \leq -a_{ii} x_i^2 \leq 0.$$

La igualdad en la expresión anterior se obtiene, sí y solo sí, $x_i = 0$. Por lo tanto, asumiremos también $r_i > 0$ para cada $i = 1, \dots, n$. Esto significa que, en ausencia de competidores, la especie i evolucionará de acuerdo con $\dot{x}_i = x_i(r_i - a_{ii}x_i)$ y, por lo tanto, permanecerá en cero o se estabilizará en su capacidad de carga que denotamos por $K_i := r_i/a_{ii} > 0$. Como consecuencia, el origen es un nodo inestable en el sistema.

Lema 2.3.3. [3] *Si $a_{ij} > 0$ y $r_i > 0$, entonces todas las órbitas del sistema LV competitivo (2.9) están acotadas.*

Véase ahora el modelo LV competitivo para dos especies

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{d\tau} &= x_1(1 - x_1 - a_{12}x_2), \\ \frac{dx_2}{d\tau} &= x_2(1 - x_2 - a_{21}x_1), \end{aligned}$$

donde $K_i = 1$ para $i = 1, 2$. Tanto en el caso (i) $a_{12} < 1$ y $a_{21} > 1$ como en el caso que se cumplen las desigualdades contrarias ((ii) $a_{12} > 1$ y $a_{21} < 1$), no existen puntos estacionarios interiores, esto es, todos los puntos estacionarios están en la frontera: $\{(0, 0), (1, 0), (0, 1)\}$. Retomando el Teorema 2.2.2 podemos decir que si el sistema (2.9) no tiene puntos estacionarios interiores, todas las órbitas interiores deben aproximarse a los ejes coordenados o a los subespacios generados por ellos.

Si introducimos las siguientes restricciones para r_i y a_{ij} :

$$(H1) \text{ Si } \frac{r_j}{a_{jj}} < \frac{r_i}{a_{ij}} \text{ para todo } i, j \text{ tal que } 1 \leq i \leq j \leq n.$$

$$(H2) \text{ Si } \frac{r_j}{a_{jj}} > \frac{r_i}{a_{ij}} \text{ para todo } i, j \text{ tal que } 1 \leq i < j \leq n.$$

Entonces se tiene [36]:

Lema 2.3.4. *Si se verifica la hipótesis (H1) ó (H2), entonces el sistema competitivo (2.9) no tiene puntos estacionarios interiores.*

Teorema 2.3.3. Extinción *Si la hipótesis (H1) ó (H2) se cumple, entonces $(\frac{r_1}{a_{11}}, 0, \dots, 0)$ es un atractor global en $\mathbb{R}_{>0}^n$.*

2.3.2.1. Ejemplo

Sea A la matriz de interacción:

$$A = \begin{pmatrix} -1 & -0.2 & -0.3 & -0.2 & -0.2 \\ -0.3 & -1 & -0.1 & -0.3 & -0.2 \\ -0.2 & -0.3 & -1 & -0.1 & -0.3 \\ -0.3 & -0.2 & -0.2 & -1 & -0.2 \\ -0.2 & -0.1 & -0.4 & -0.2 & -1 \end{pmatrix} \quad (2.10)$$

Sea r el vector de crecimiento intrínseco con valores $r = (0.4, 0.6, 0.5, 0.6, 0.2)^T$ y sea el vector de condiciones iniciales $(1, 1, 1, 1, 1)^T$. Evidentemente la matriz A representa una matriz de competición para el sistema (2.1) pues todos los elementos de A son negativos. Notar que si no se cumplen las hipótesis del Teorema 2.3.3, se podría tener la oportunidad de la existencia de un estado estacionario x^* en \mathbb{R}_+^n . Tomando el coeficiente $a_{11} = -1$ al que le corresponde el elemento $r_1 = 0.4$ y tomando para comparar el coeficiente a_{31} al que le corresponde $r_3 = 0.5$, se tiene que:

$$-\frac{0.4}{1} = -\frac{0.2}{0.5},$$

lo que contradice las hipótesis del Teorema 2.3.3. Por tanto, se tiene la posibilidad de que exista x^* en \mathbb{R}_+^n . Más adelante se mostrará la solución numérica para este ejemplo. En la Figura 2.2 se muestra el campo de direcciones de la interacción de

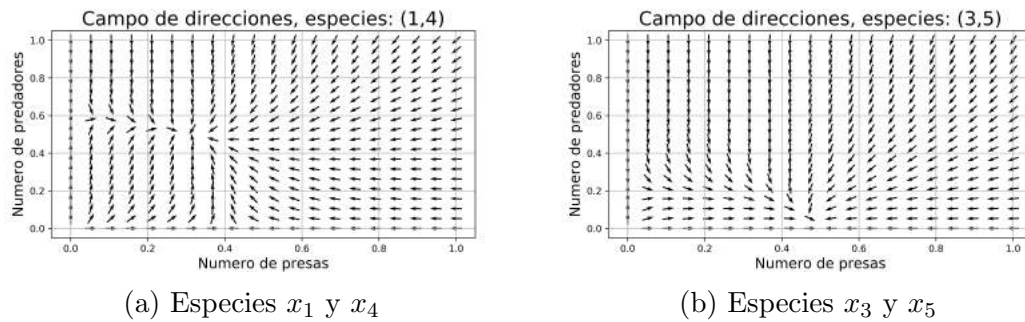


Figura 2.2: Campo de direcciones para dos especies del sistema LV competitivo con matriz A definida en (2.10), $r = (0.4, 0.6, 0.5, 0.6, 0.2)^T$ y $x(0) = (1, 1, 1, 1, 1)^T$.

dos especies, primero la interacción de la especie 1 con la 4 y luego la 3 con la 5. Se puede observar como en ambos casos se llega a un punto de equilibrio.

2.3.3. Sistemas mixtos

Hasta ahora se han visto dos posibles matrices de interacción para los modelos LV generalizados donde se tiene que o todas las especies compiten o todas cooperan en el sistema. A continuación se expondrán algunos casos donde se ve una relación mixta, es decir entre varias especies puede existir mutualismo y entre otras puede existir un comportamiento de presa-depredador. Entonces se puede caracterizar la matriz de interacción mixta A de la siguiente manera. Para toda i, j tal que $1 \leq i \leq j \leq n$ se tiene que:

$$\left\{ \begin{array}{ll} a_{ij} = -a_{ji} & \implies \text{la especie } i \text{ es depredador de la especie } j. \\ a_{ij} = a_{ji} & \implies \text{cooperación o competencia según el caso, signo pos. o neg.} \\ a_{ij} = 0 & \implies \text{la especie } i \text{ no tiene influencia sobre el desarrollo de la } j. \end{array} \right.$$

Nótese que los valores de la diagonal de A , a_{ii} puede presentar estas mismas relaciones, lo que significa que una especie sobre ella misma puede presentar estas dinámicas. Esta matriz mixta es una de las más difíciles de analizar pues las condiciones para encontrar el punto estacionario $x^* \in \mathbb{R}_+^n$ varían mucho con la estructura de la matriz que se presente.

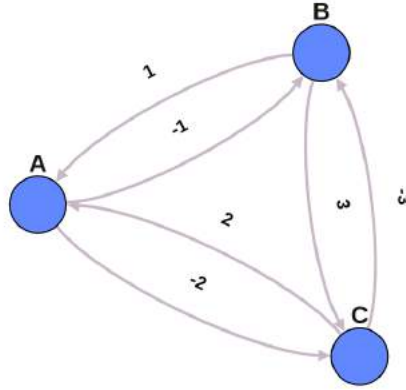


Figura 2.3: Grafo correspondiente al ejemplo presentado en 2.11.

2.3.3.1. Presa-depredador con autocontrol y sin autocontrol

Los sistemas LV presa-depredador sin autocontrol para n especies presentan una matriz de interacción antisimétrica.

Definición 2.3.2. Se dice que el sistema LV (2.1) es **presa-depredador sin autocontrol** si existe una matriz diagonal $D > 0$ tal que AD es una matriz antisimétrica.

Teorema 2.3.4. [34] El sistema Lotka-Volterra (2.1) es presa-depredador sin autocontrol sí y solo sí $a_{ii} = 0$ y $a_{ij} \neq 0$ tal que $a_{ij}a_{ji} < 0$, y para cada secuencia i_1, i_2, \dots, i_s se tiene que $a_{i_1 i_2} a_{i_2 i_3} \dots a_{i_s i_1} = (-1)^s a_{i_s i_{s-1}} \dots a_{i_2 i_1} a_{i_1 i_s}$.

Es decir, se tiene una condición gráfica de que existe una matriz diagonal $D > 0$ tal que AD es una matriz antisimétrica, i. e., $AD + (DA)^T = 0$. Si se crea un grafo con nodos etiquetados de 1 a n donde n es el número de especies y se coloca en cada arista que une los nodos i al j el número a_{ij} , ver Figura 2.3, que se corresponde al ejemplo presentado en 2.11. La condición a verificar es entonces que para cada ciclo de longitud s , el producto de los valores de las aristas en una dirección sea $(-1)^s$ por el producto en la dirección opuesta.

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 1 & -2 \\ -1 & 0 & 3 \\ 2 & -3 & 0 \end{pmatrix} \quad D = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

Nota 2.3.1. En un sistema Lotka-Volterra de dimensión impar con matriz de interacción antisimétrica A , se tiene que $\det(A) = 0$ y es posible que $Ax + r = 0$ no tenga soluciones. Ya que al ser A singular, entonces existe $v \neq 0$ en el $\ker(A)$ tal que $v^T A = (A^T v)^T = -(Av)^T = 0$. Entonces para que exista una solución se debe cumplir que $v^T r = 0$ para todo $v \in \ker(A)$.

Definición 2.3.3. Se dice que el sistema LV (2.1) es **presa-depredador con autocontrol** si los elementos de la matriz de interacción A satisfacen $a_{ij} = -a_{ji}$ para todo $i \neq j$ y $a_{ii} \neq 0$ para todo $i = 1, \dots, n$.

2.3.3.2. Cadenas alimenticias

En este apartado se estudiarán las cadenas alimenticias en los sistemas LV para n especies, en las cuales la primera especie es presa de la segunda, la segunda de la tercera, y así sucesivamente hasta llegar a la n -ésima especie, situada en la cima de la pirámide alimenticia, que depreda a la $(n-1)$ -ésima sin ser depredada ella misma. Se considera que existe competencia interespecie de cada población con su depredador o presa inmediata, que además existe competencia intraespecie para cada población, y asumiendo coeficientes de interacción constantes, el conjunto de ecuaciones toma la forma:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= x_1(r_1 - a_{11}x_1 - a_{12}x_2) \\ \dot{x}_j &= x_j(-r_j + a_{j,j-1}x_{j-1} - a_{jj}x_j - a_{j,j+1}x_{j+1}) \quad j = 2, \dots, n-1 \\ \dot{x}_n &= x_n(-r_n + a_{n,n-1}x_{n-1} - a_{nn}x_n) \end{aligned} \quad (2.12)$$

Asumiendo que todos los coeficientes r_j y a_{ij} para todo $i, j = 1, \dots, n$ son estrictamente positivos. Por tanto la matriz de interacción A tendría la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} -a_{1,1} & -a_{1,2} & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_{2,1} & -a_{2,2} & -a_{2,3} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & a_{3,2} & -a_{3,3} & -a_{3,4} & \dots & 0 \\ \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & a_{n-1,n-2} & -a_{n-1,n-1} & -a_{n-1,n} \\ 0 & \dots & 0 & 0 & a_{n,n-1} & -a_{n,n} \end{pmatrix}$$

y por tanto el vector $r = (r_1, -r_2, \dots, -r_n)^T$.

El modelo para $n = 2$ no es más que el sistema LV presa-depredador para dos especies que por el teorema de Lyapunov, ver Apéndice A, se conoce que si existe un punto estacionario interior el cual es globalmente estable. Este resultado se puede generalizar para el caso de n especies.

Teorema 2.3.5. [11] *Si el sistema LV de tipo cadena alimenticia (2.12) tiene un punto estacionario interior x^* , entonces es globalmente estable. Es decir toda trayectoria en \mathbb{R}_+^n converge a x^* cuando $t \rightarrow \infty$.*

2.3.3.3. Dinámica compleja

En esta sección, se presentan los sistemas que se pueden ver como los más diversos y los que más se presentan en la naturaleza. En este caso la matriz de interacción A no presenta una forma conocida. Por tanto:

Definición 2.3.4. *Se dice que una matriz de interacción A es una **matriz de dinámica compleja** si no presenta ninguna de las estructuras vistas anteriormente.*

En el trabajo [20], se plantea la cuestión de la estabilidad en general de un sistema grande con conexiones al azar de la siguiente forma:

Sea el sistema LV generalizado (2.1)-(2.6) con una matriz de interacción A de dinámica compleja, o sea los elementos $a_{i,j}$ para todo $i, j = 1, \dots, n$, pueden tomar cualquier valor. En este caso, el diagrama de interacción entre especies que podemos dibujar, es decir, hacer un grafo con las conexiones entre las especies, puede decir cuáles elementos de A son ceros. Se supone que los elementos $a_{i,i} = -1$ para todo i , es decir, cada especie regresa al equilibrio con el mismo tiempo característico en ausencia de interacciones. Y además también se supone que las interacciones, es decir los elementos de la matriz A , obedecen a una distribución de probabilidad con media cero y varianza α ,

$$\begin{aligned}\langle xP(x) \rangle &= 0, \\ \langle x^2P(x) \rangle &= \alpha,\end{aligned}$$

donde α se considera la intensidad característica de una interacción. Es decir:

$$A = B - I$$

con B la matriz aleatoria e I la matriz identidad. Nótese que el azar entra tan sólo en la definición inicial del modelo, no en su dinámica. La estabilidad entonces del sistema depende de los valores propios de A . Para este tipo de matrices aleatorias el físico Eugene Wiener desarrolló en la década de los 50 del siglo anterior, la teoría espectral de las matrices aleatorias [35], cuyos resultados se pueden utilizar aquí. Los valores propios de la matriz de interacción se pueden ver entonces como $\lambda - 1$ donde λ son los valores propios de B . Los valores propios de dicha matriz B forman un semicírculo con radio $\alpha\sqrt{n}$ donde n es el tamaño de la matriz. En definitiva, los valores propios de la matriz de interacción A garantizan la estabilidad si se cumple que [9]:

$$\alpha < \frac{1}{\sqrt{n}}. \quad (2.13)$$

Estrictamente, una matriz aleatoria A será estable con probabilidad tendiendo a 1 cuando $n \rightarrow \infty$ si se cumple la condición (2.13). Por tanto, mientras más grande sea el sistema, más fácil es que las interacciones lo vuelvan inestable.

2.3.3.4. Ejemplo

Para la realización de este ejemplo se construirá la matriz de interacción A cumpliendo con la condición (2.13). Para esto se utiliza una variable aleatoria normal $N(0, 1)$ para generar lo que sería los valores $b_{i,j}$ de la matriz aleatoria B , luego se calcula el máximo valor propio ρ y se le resta a la diagonal para lograr la estabilidad del sistema, pues si

$$\begin{aligned} (B - \rho I)v &= \lambda v, \\ Bv &= (\rho + \lambda)v, \end{aligned}$$

donde λ es el valor propio de la nueva matriz de interacción A , es fácil probar que $\rho + \lambda$ es valor propio, y por maximalidad de ρ se tiene que $\rho + \lambda \leq \rho$. Por tanto la nueva matriz tendrá sus valores propios menores que cero y será estable. De esta

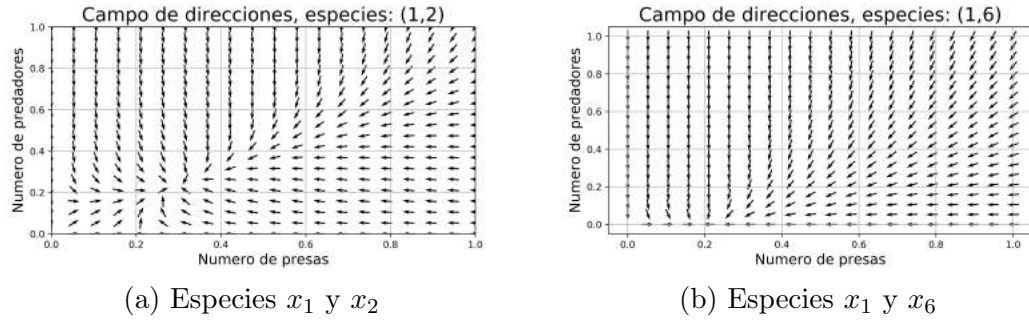


Figura 2.4: Campo de direcciones para dos especies del sistema LV competitivo con matriz A definida en (2.14), $r = (0.48, 0.34, -1.09, -0.35, 1.09, -0.9)^T$ y $x(0) = (0.41, 0.28, 0.75, 0.55, 0.21, 0.82)^T$.

forma contruimos la siguiente matriz de interacción del tipo dinámica compleja:

$$A = \begin{pmatrix} -2.52 & 1.10 & 0.98 & -1.55 & -0.177 & 0.03 \\ 0.86 & -2.52 & 0.30 & 1.56 & 0.72 & -1.46 \\ 0.36 & 1.13 & -2.52 & 0.68 & 1.53 & 1.01 \\ -0.75 & 0.44 & 0.91 & -2.52 & 0.50 & -0.59 \\ 0.26 & 1.00 & -1.46 & -0.87 & -2.52 & 0.81 \\ 0.16 & 0.20 & 0.48 & -0.07 & -0.88 & -2.52. \end{pmatrix} \quad (2.14)$$

Sea r el vector de crecimiento intrínseco $r = (0.48, 0.34, -1.09, -0.35, 1.09, -0.9)^T$ y sea el vector de condiciones iniciales $(0.41, 0.28, 0.75, 0.55, 0.21, 0.82)^T$ creado con una distribución uniforme $U(0, 1)$. La condición (2.13), se cumple por construcción, por tanto este sistema LV generalizado tiene un estado estacionario

$$x^* = (0.49072984, 0.79119071, 0.17551407, 0.11840305, 0.52562291, -0.416568),$$

que es un atractor, pero en este caso no pertenece a \mathbb{R}_+^n , pues el último valor es negativo, lo cual puede entenderse como la extinción de la especie x_6 . En el siguiente capítulo, se mostrará la solución numérica para este ejemplo.

En la Figura 2.4, se muestra el campo de direcciones de la interacción de dos pares de especies de este sistema LV. Se puede observar como en ambas gráficas se llega a un punto de equilibrio.

Capítulo 3

Métodos numéricos

3.1. Introducción

En este capítulo se desarrolla y se estudia la convergencia de los métodos numéricos que se usan para obtener la solución aproximada del modelo Lotka-Volterra presentado en el Capítulo 2. Cuando un modelo LV multiespecie (2.1)-(2.2) se aplica a un problema real son necesarias dos tipos de técnicas numéricas: la primera son los métodos de estimación de parámetros (obtención de los coeficientes de la matriz de interacción) y la segunda son los métodos para la resolución del sistema diferencial. Por ello, este capítulo se divide en dos partes: una primera sección, donde se presentan el método de Runge-Kutta y el método de descomposición de Olek [22] para resolver sistemas Lotka-Volterra generalizados y una segunda sección, donde se presentan métodos de regularización para la regresión lineal en la estimación de los coeficientes de la matriz interacción.

3.2. Resolución numérica de sistemas LV

Recordemos que un sistema de LV generalizado es de la forma

$$\dot{x}_i = f_i(x), \quad x \in [0, T] \quad i = 1, \dots, n,$$

donde f es una función vectorial definida como

$$f_i(x) = x_i(r_i + \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j), \quad (3.1)$$

donde los elementos a_{ij} pertenecen a la matriz de interacción A y r_i denotan el crecimiento intrínseco de la población i . A continuación, se presentan dos métodos numéricos para solucionar un modelo Lotka-Volterra, primero el método Runge-Kutta de cuarto orden, segundo el método de descomposición de Olek, al cuál se le realiza una modificación para mejorar sus resultados.

La idea en ambos métodos parte de discretizar el dominio $[0, T]$ en n intervalos donde $h = \frac{T}{n}$, es el tamaño de cada intervalo. Denotamos por y_n la aproximación de la solución x en el punto t_n .

3.2.1. Métodos Runge-Kutta

La forma general de los métodos RK es la siguiente:

$$y_{n+1} = y_n + h F(t_n, y_n; h), \quad n \geq 0, \quad (3.2)$$

donde la función $F(t_n, y_n; h)$ es la función numérica que aproxima a la función flujo físico f definida en (3.1) en cada intervalo de tiempo $[t_n, t_{n+1})$. La construcción base de los métodos RK es la construcción de un método de Taylor [23] donde las evaluaciones de las derivadas de f son aproximadas mediante diferencias divididas [17]. Por ejemplo, un método de RK de orden 2 generalmente se formula como sigue:

$$F(t, y; h) = b_1 f(t, y) + b_2 f(t + \alpha h, y + \beta h f(t, y)), \quad (3.3)$$

y se determinan las constantes α, β, b_1, b_2 de tal manera que cuando la solución analítica $x(t)$ se sustituya en el algoritmo (3.2), el error de truncamiento denotado por $T_{n+1}(x)$,

$$T_{n+1}(x) = x(t_{n+1}) - [x(t_n) + hF(t_n, x(t_n); h)]$$

satisfaga:

$$T_{n+1}(x) = \mathcal{O}(h^3)$$

justo como con el método de Taylor de orden 2. Para encontrar las ecuaciones para las constantes se usa la serie de Taylor para calcular el error de truncamiento $T_{n+1}(X)$. Para el término $f(t + \alpha h, x + \beta f(t, x))$, primero se expande con respecto al segundo término alrededor de x .

$$f(t + \alpha h, x + \beta f(t, x)) = f(t + \alpha h, x) + f_x(t + \alpha h, x)\beta h f(t, x) + \mathcal{O}(h^2)$$

Luego se realiza la expansión con respecto a la variable t :

$$f(t + \alpha h, x + \beta h f(t, x)) = f + f_t \alpha h + f_x \beta h f + \mathcal{O}(h^2)$$

donde

$$f_t = \frac{\partial f}{\partial t}, \quad f_x = \frac{\partial f}{\partial x}, \quad f_{tx} = \frac{\partial f}{\partial t \partial x}$$

y las funciones están todas evaluadas en (t, x) . Como $X''(t) = f_t + f_x f$,

$$\begin{aligned} x(t + h) &= x + hx' + \frac{h^2}{2}x'' + \mathcal{O}(h^3) \\ &= x + hx' + \frac{h^2}{2}(f_t + f_x f) + \mathcal{O}(h^3) \end{aligned}$$

Entonces el error de truncamiento sería:

$$\begin{aligned} T_{n+1}(x) &= X(t + h) - [x(t) + hF(t, x(t); h)] \\ &= x + hf + \frac{1}{2}h^2(f_t + f_x f) - [Y + hb_1 f + b_2 h(f + \alpha h f_t + \beta h f_x f)] + \mathcal{O}(h^3) \\ &= h(1 - b_1 - b_2)f + \frac{1}{2}h^2[(1 - 2b_2\alpha)f_t + (1 - 2b_2\beta)f_x f] + \mathcal{O}(h^3) \end{aligned}$$

Por tanto para satisfacer que $T_{n+1}(X) = \mathcal{O}(h^3)$, los coeficientes deben satisfacer el siguiente sistema:

$$\begin{cases} 1 - b_1 - b_2 = 0 \\ 1 - 2b_2\alpha = 0 \\ 1 - 2b_2\beta = 0 \end{cases}$$

Por lo que se tendría: $b_2 \neq 0$, $b_1 = 1 - b_2$, $\alpha = \beta = \frac{1}{2b_2}$. Así se puede decir que la familia de los métodos de Runge-Kutta de orden 2 depende de la elección de b_2 . Los

tres favoritos para usar como b_2 son: $b_2 = \frac{1}{2}|\frac{3}{4}|1$.

También se pueden desarrollar métodos de Runge-Kutta de orden superior. Una fórmula explícita de Runge-Kutta con s etapas tiene la siguiente forma:

$$\begin{aligned} z_1 &= x_n \\ z_2 &= x_n + ha_{2,1}f(t_n, z_1) \\ z_3 &= x_n + h[a_{3,1}f(t_n, z_1) + a_{3,2}f(t_n + c_2h, z_2)] \\ &\vdots \\ z_s &= x_n + h[a_{s,1}f(t_n, z_1) + a_{s,2}f(t_n + c_2h, z_2) + \dots + a_{s,s-1}f(t_n + c_{s-1}h, z_{s-1})] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} x_{n+1} &= x_n + h[b_1f(t_n, z_1) + b_2f(t_n + c_2h, z_2) + \dots \\ &\quad + b_{s-1}f(t_n + c_{s-1}h, z_{s-1}) + b_sf(t_n + c_sh, z_s)] \end{aligned}$$

Aquí $h = t_{n+1} - t_n$. Los coeficientes c_i, a_{ij}, b_j son dados y definen el método numérico. La función F presentada en el Runge-Kutta de orden 2 es generalizada por las fórmulas anteriores y se puede escribir de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} z_i &= x_n + h \sum_{j=1}^{i-1} a_{i,j}f(t_n + c_jh, z_j), \quad i = 1, \dots, s \\ x_{n+1} &= x_n + h \sum_{j=1}^s b_jf(t_n + c_jh, z_j) \end{aligned}$$

Los coeficientes se muestran a menudo en una tabla llamada cuadro Butcher (por J. C. Butcher):

$$\begin{array}{c|cccccc} 0 = & c_1 & & & & & \\ & c_2 & a_{2,1} & & & & \\ & c_2 & a_{3,1} & a_{3,2} & & & \\ & \vdots & \vdots & & \ddots & & \\ & c_s & a_{s,1} & a_{s,2} & \dots & a_{s,s-1} & \\ \hline & & b_1 & b_2 & \dots & b_{s-1} & b_s \end{array}$$

Los coeficientes c_i y $a_{i,j}$ son normalmente elegidos tales que satisfagan la condición $\sum_{j=1}^{i-1} a_{i,j} = c_i, i = 2, \dots, s$.

De los métodos Runge-Kutta, el más popular es el de cuarto orden. A continuación se muestra el procedimiento, pues es el método utilizado para resolver los sistemas Lotka-Volterra presentados en este trabajo.[17]

$$\begin{aligned} z_1 &= x_n \\ z_2 &= x_n + \frac{1}{2}hf(t_n, z_1) \\ z_3 &= x_n + \frac{1}{2}hf(t_n + \frac{1}{2}h, z_2) \\ z_4 &= x_n + hf(t_n + \frac{1}{2}h, z_3) \end{aligned}$$

$$x_{n+1} = y_n + \frac{1}{6}h[f(t_n, z_1) + 2f(t_n + \frac{1}{2}h, z_2) + 2f(t_n + \frac{1}{2}h, z_3) + f(t_n + h, z_4)]$$

La tabla de Butcher sería:

| | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 0 | | | | |
| 1/2 | 1/2 | | | |
| 1/2 | 0 | 1/2 | | |
| 1 | 0 | 0 | 1 | |
| | 1/6 | 1/3 | 1/3 | 1/6 |

Para este caso el error sería $T_{n+1} = \mathcal{O}(h^5)$.

3.2.1.1. Error local de truncamiento

En particular, el concepto de consistencia nos dice que la solución exacta de un problema de valor inicial y de contorno satisface las ecuaciones de diferencias de los métodos numéricos con un margen de error dado, que se obtiene de la aproximación vía serie de Taylor.

Definición 3.2.1. [17] Un método $\{y_j\}_{j=0}^N$ es **consistente** si

$$\lim_{h \rightarrow 0} \tau_j(h) = 0$$

Por tanto se puede definir el error de truncamiento como

Definición 3.2.2. [17] *El error de truncamiento sería el error residual de sustituir la solución exacta en el método propuesto bajo la formulación*

$$y_{k+j} = \alpha_{k-1}y_{k+j-1} + \cdots + \alpha_0y_j + h\Phi(t_{j+k-1}, t_j; y_{j+k-1}, y_j; h)$$

Por simplicidad se analizará solamente los métodos de dos etapas dados por

$$\begin{cases} g_1 = hf(t_{i-1}, y_{i-1}) \\ g_2 = hf(t_{i-1} + c_2h, y_{i-1} + \alpha_{21}g_1) \\ y_i = y_{i-1} + b_1g_1 + b_2g_2 \end{cases}$$

donde se tiene que $\alpha_{21} = c_2 = \frac{1}{2b_2}$ y $b_1 = 1 - b_2$. Entonces

$$\Phi(t, y, h) = b_1f(t, y) + b_2f(t + c_2h, y + \alpha_{21}hf(t, y))$$

Ahora bien,

$$\begin{aligned} t_i &= y(t_{i-1}; t_0, y_0) + h\Phi(t_{i-1}; y(t_{i-1}; t_0, y_0), h) - y(t_i; t_0, y_0) \\ &= y(t_{i-1}; t_0, y_0) + h\Phi(t_{i-1}; y(t_{i-1}; t_0, y_0), h) - \sum_{j=0}^{\infty} \frac{h^j}{j!} y^j(t_{i-1}; t_0, y_0) \\ &= h \left(\Phi(t_{i-1}; y(t_{i-1}; t_0, y_0), h) - \sum_{j=0}^{\infty} \frac{h^j}{j!} y^j(t_{i-1}; t_0, y_0) \right) \\ &= \frac{h^3}{3!} y^3(t_{i-1} + \eta h; t_0, y_0) \end{aligned}$$

debido a los valores de los coeficientes del método de Runge-Kutta, siendo $\eta \in (0, 1)$. De esta manera vemos que

$$\|t_i\| = \mathcal{O}(h^3)$$

En general, el error local de truncamiento en un método de Runge-Kutta de n pasos es $\mathcal{O}(h^{n+1})$.

3.2.1.2. Convergencia

Para hablar de convergencia primero se debe hablar de error global

Definición 3.2.3. [17] *El error global estaría definido por*

$$\|e_j\| := \|y(t_j) - y_j\|$$

Para discutir la convergencia de un método numérico para el problema de valor inicial, nos enfocamos en un tiempo fijo (pero arbitrario) $t > 0$ y consideramos el error en nuestra aproximación a $u(t)$ calculada con el método usando el paso de tiempo k . El método converge en este problema si este error llega a cero cuando $k \rightarrow 0$. Hay que tener en cuenta que el número de pasos de tiempo que debemos tomar para alcanzar el tiempo t aumenta cuando $k \rightarrow 0$. Si usamos N para denotar este valor $N = \frac{t}{k}$, entonces convergencia significa que:[17]

$$\lim_{k \rightarrow 0, t=Nk} U^N(t) \quad (3.4)$$

Si se parte del error global entonces la convergencia vendría dada por

$$\lim_{j \rightarrow \infty} \|e_j\| = 0$$

En principio, un método puede converger en un problema pero no en otro, o converger con un conjunto de valores iniciales pero no con otro conjunto. Para hablar de que un método es convergente en general, se necesita que converja en todos los problemas en una clase razonablemente grande con todos los valores iniciales razonables. Para un método de r pasos, se necesita r valores iniciales. Estos valores dependerán típicamente de k , y para aclarar esto, se escribirán como $U^0(k), U^1(k), \dots, U^{r-1}(k)$. Si bien estos generalmente se aproximarán a $u(t)$ en los tiempos $t_0 = 0, t_1 = k, \dots, t_{r-1} = (r-1)k$, respectivamente, cuando $k \rightarrow 0$ cada uno de estos tiempos se acerca a $t_0 = 0$. Entonces, la condición más débil que se podría poner en los valores iniciales es que converjan al valor inicial correcto η cuando $k \rightarrow 0$:

$$\lim_{k \rightarrow 0} U^v(k) = \eta \quad \text{for } v = 0, 1, \dots, r-1 \quad (3.5)$$

Se puede establecer ahora la definición de convergencia

Definición 3.2.4. [17] *Convergencia de un método numérico. Se dice que un método de r pasos es convergente si al aplicar el método a cualquier EDO con $f(u, t)$*

Lipschitz continua en u , y con cualquier conjunto de valores iniciales que satisfagan (3.5), se obtiene convergencia en el sentido de (3.4) para cada tiempo fijo $t > 0$.

Un método general explícito de un solo paso toma la forma

$$U^{n+1} = U^n + k\Phi(U^n, t_n, k) \quad (3.6)$$

para alguna función Φ , que depende de f por supuesto. Se supone que $\Phi(u, t, k)$ es continua en t y k y Lipschitz continua en u , con la constante de Lipschitz L' que generalmente está relacionada con la constante de Lipschitz de f .

Para un método Runge-Kutta de dos pasos tenemos que

$$\Phi(u, t, k) = f\left(u + \frac{1}{2}kf(u)\right)$$

Si f es continua Lipschitz con constante de Lipschitz L entonces Φ tiene constante de Lipschitz $L' = L + \frac{1}{2}kL^2$. El método de un paso (3.6) es consistente si

$$\Phi(u, t, 0) = f(u, t)$$

para toda u, t y Φ es continua en k . El error de truncamiento local es

$$\tau^n = \left(\frac{u(t_{n+1}) - u(t_n)}{k}\right) - \Phi(u(t_n), t_n, k)$$

Se puede demostrar que cualquier método de un solo paso que satisfaga estas condiciones es convergente. Tenemos

$$u(t_{n+1}) = u(t_n) + k\Phi(u(t_n), t_n, k) + k\tau^n$$

restando esto de (3.6) se tiene

$$E^{n+1} = E^n + k(\Phi(U^n, t_n, k) - \Phi(u(t_n), t_n, k)) - k\tau^n$$

usando al condición de Lipschitz se obtiene

$$|E^{n+1}| \leq |E^n| + kL'|E^n| + k|\tau^n| = (1 + kL')|E^n| + k|\tau^n|$$

A partir de esta desigualdad podemos demostrar por inducción que

$$|E^n| \leq (1 + kL)^n |E^0| + k \sum_{m=1}^n (1 + kL)^{n-m} |\tau^{m-1}|$$

y asumiendo que $E^0 = 0$ se puede obtener que

$$|E^n| \leq e^{Lt} \|\tau\|_\infty = \mathcal{O}(k) \quad k \rightarrow 0$$

para todo n con $nk \leq t$, provando que el método converge.[17]

3.2.2. Método de descomposición

Una ventaja del método de descomposición es que puede proporcionar una aproximación analítica a una clase bastante amplia de ecuaciones no lineales (y estocásticas) sin linealización, perturbación, aproximaciones de cierre o métodos de discretización que pueden dar como resultado un cálculo numérico masivo. Las soluciones analíticas de forma cerrada generalmente deseadas de un problema no lineal necesitan hacer algunas suposiciones simplificadoras y restrictivas para poder resolverlo. El resultado, aunque más elegante, puede no ser físicamente realista. En otras palabras, la solución del problema matemático más simple puede no ser una buena aproximación a la solución del problema original. La no linealidad débil y las perturbaciones pequeñas son suposiciones comunes. Sin embargo, la naturaleza es no lineal y estocástica en general. El caso determinista puede considerarse como un caso límite en el que se puede ignorar la aleatoriedad. La solución de descomposición también es una aproximación, pero que no cambia el problema. Por lo tanto, a menudo es físicamente más realista. Mientras que la solución obtenida por descomposición es generalmente una serie infinita, una aproximación de n -términos, con n bastante pequeño, ϕ_n , generalmente sirve como una solución práctica. A continuación se presenta una descripción general del método.[2]

Sea la ecuación $Fu(t) = g(t)$, donde F representa un operador diferencial ordinario no lineal general que incluye términos lineales y no lineales. El término lineal se descompone en $L + R$, donde L es invertible fácilmente y R es el resto del operador lineal. Por conveniencia, L puede tomarse como la derivada de mayor orden que evi-

ta integraciones difíciles que aparecen cuando están involucradas funciones de Green complicadas. Por tanto, las ecuaciones pueden escribirse:

$$Lu + Ru + Nu = g$$

donde Nu representa el término no lineal. Resolviendo para Lu ,

$$Lu = g - Ru - Nu$$

como L es invertible, una expresión equivalente sería:

$$L^{-1}Lu = L^{-1}g + L^{-1}Ru - L^{-1}Nu \quad (3.7)$$

si corresponde a un problema de valor inicial, el operador integral puede considerarse como integrales definidas de t_0 a t . Si L , es un operador de segundo orden, L^{-1} es un operador de integración doble y $L^{-1}Lu = u - u(t_0) - (t - t_0)u'(t_0)$. Para problemas con valores en la frontera (y, si se desea, también para problemas con valores iniciales), se utilizan integraciones indefinidas y las constantes se evalúan a partir de las condiciones dadas. Resolviendo (3.7) para u , se tiene:

$$u = A + Bt + L^{-1}g - L^{-1}Ru - L^{-1}Nu$$

el término no lineal Nu puede ser igualado a $\sum_{n=0}^{\infty} A_n$, donde A_n son los polinomios especiales que se discutirán, y u puede ser descompuesto en $\sum_{n=0}^{\infty} u_n$ con u_0 como $A + Bt + L^{-1}g$:

$$\sum_{n=0}^{\infty} u_n = u_0 - L^{-1}R \sum_{n=0}^{\infty} u_n - L^{-1} \sum_{n=0}^{\infty} A_n$$

por tanto, se puede escribir

$$\begin{aligned} u_1 &= -L^{-1}Ru_0 - L^{-1}A_0 \\ u_2 &= -L^{-1}Ru_1 - L^{-1}A_1 \\ &\vdots \\ u_{n+1} &= -L^{-1}Ru_n - L^{-1}A_n \end{aligned}$$

los polinomios A_n son generados para cada no linealidad, de modo que A_0 depende solo de u_0 , A_1 depende solo de u_0 y u_1 , A_2 depende de u_0, u_1 y u_2 , etc. [1]. Todos los u_n son calculables, y $u = \sum_{n=0}^{\infty} u_n$. Si la serie converge, la suma parcial de los n -términos de $\phi_n = \sum_{i=0}^{n-1} u_i$ será la solución aproximada ya que $\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_n = \sum_{n=0}^{\infty} u_i = u$ por definición. Es importante enfatizar que A_n puede ser calculado para los no lineales complicados de la forma $f(u, u', \dots)$ o $f(g(u))$. Se han desarrollado dos formulaciones para los polinomios A_n , las cuales pueden ser revisadas en [2]. Si se considera el modelo (2.6),

$$\dot{x}_i = x_i \left(r_i + \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j \right), \quad i = 1, \dots, n$$

y no se imponen restricciones matemáticas a los distintos coeficientes, o sea, se presenta un sistema de dinámica compleja. Puede observarse que en el presente caso los términos no lineales son de la forma u^2 bastante simple, por lo que se pueden usar reglas de simetría muy simples para los polinomios de descomposición. Si denotamos $L \equiv \frac{d}{dt}$, la solución formal para (2.6) puede escribirse de la forma:

$$x_i(t) = x_i(0) + L^{-1} \left(r_i x_i + \sum_{j=1}^n a_{ij} x_i x_j \right), \quad i = 1, \dots, n \quad (3.8)$$

donde $L^{-1} \equiv \int_0^t [\cdot] dt$. Según el método de descomposición, se asume una expansión de la siguiente forma:

$$x_i(t) = \sum_{m=0}^{\infty} \hat{x}_{i,m} \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.9)$$

sustituyendo (3.9) en (3.8) se tiene:

$$x_i(t) = x_i(0) + L^{-1} \left(r_i \sum_{m=0}^{\infty} \hat{x}_{i,m} + \sum_{j=1}^n a_{ij} \sum_{m=0}^{\infty} \hat{x}_{i,m} \sum_{m=0}^{\infty} \hat{x}_{j,m} \right), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.10)$$

o después de reorganizar los productos

$$x_i(t) = x_i(0) + L^{-1} \left(r_i \sum_{m=0}^{\infty} \hat{x}_{i,m} + \sum_{j=1}^n a_{i,j} \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{k=0}^m \hat{x}_{i,k} \hat{x}_{j,m-k} \right), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.11)$$

se asegura la solución para (3.11) si se tiene que:

$$\begin{aligned} \hat{x}_{i,0} &= x_i(0), \quad i = 1, 2, \dots, n \\ \hat{x}_{i,1} &= L^{-1} \left(r_i \hat{x}_{i,0} + \sum_{j=1}^n a_{i,j} \sum_{k=0}^0 \hat{x}_{i,k} \hat{x}_{j,0-k} \right) \\ \hat{x}_{i,2} &= L^{-1} \left(r_i \hat{x}_{i,1} + \sum_{j=1}^n a_{i,j} \sum_{k=0}^1 \hat{x}_{i,k} \hat{x}_{j,1-k} \right) \\ &\vdots \\ \hat{x}_{i,m} &= L^{-1} \left(r_i \hat{x}_{i,m-1} + \sum_{j=1}^n a_{i,j} \sum_{k=0}^{m-1} \hat{x}_{i,k} \hat{x}_{j,m-k-1} \right) \end{aligned} \quad (3.12)$$

Después de realizar la integración se obtiene la siguiente solución:[22]

$$x_i(t) = \sum_{m=0}^{\infty} c_{i,m} \frac{t^m}{m!}, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.13)$$

donde

$$c_{i,0} = x_i(0), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.14)$$

y el término general se define mediante la siguiente relación de recurrencia:

$$c_{i,m} = r_i c_{i,(m-1)} + (m-1)! \sum_{j=1}^n \sum_{k=0}^{m-1} a_{i,j} \frac{c_{i,k}}{k!} \frac{c_{j,(m-k-1)}}{(m-k-1)!}, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad m \geq 1 \quad (3.15)$$

El método de descomposición no asegura, por sí solo, la existencia y unicidad de la solución. De hecho, se puede aplicar con seguridad cuando se cumple un teorema del punto fijo. Un teorema indicado en [26] indica que es inútil buscar soluciones globalmente en el tiempo. Por otro lado, el método de descomposición se puede utilizar como un algoritmo para la aproximación de la respuesta dinámica en una secuencia

de intervalos de tiempo $[0, t_1), [t_1, t_2), \dots, [t_{n-1}, T)$ de manera que la condición en t_p se tome como condición inicial en el intervalo $[t_p, t_{p+1})$ [22]. Este método como se puede observar en (3.13), es un método exacto donde en la solución aparece una serie infinita. En la práctica, evidentemente no podemos calcular una serie infinita, por tanto, usando una tolerancia ϵ , para cada tiempo calculamos una cierta cantidad p de coeficientes hasta que la solución u cumpla que $|u_{p,n-1}| < \epsilon$ (Ver Algoritmo 1).

3.2.2.1. Una modificación al algoritmo de descomposición

El método de descomposición de Adomian [1] se promovió en la década de 1980. Se ha aplicado a muchos campos como matemáticas aplicadas, física, biología y química. Se utiliza para obtener las soluciones aproximadas de ecuaciones lineales y no lineales, incluidas ecuaciones algebraicas, diferenciales, integrales, integrales-diferencial, diferencial-retardo, diferenciales parciales, etc. Para obtener soluciones más precisas y eficientes de ecuaciones lineales y no lineales, en los últimos años, muchos investigadores han modificado el método de descomposición de Adomian con algunas aplicaciones [22], [18]. A continuación se mostrará una modificación del algoritmo de Olek, presentada en [25] y que será usada en este trabajo. Este algoritmo modificado que se basa en el algoritmo de secuencia de intervalos de Olek para obtener soluciones para los sistemas Lotka-Volterra puede obtener soluciones más precisas y eficientes. La idea está basada en eliminar el extremadamente alto cálculo computacional necesario al realizar n sumas parciales, sustituyendo por la

suma parcial óptima para cada intervalo.

Algoritmo 1: Algoritmo de Olek modificado.

Result: Se obtiene la solución precisa para $\Phi_p(t)$ en $[t_{p-1}, t_p)$ $p = 1, 2, \dots, m$

Paso1 $n = n_0$ Aquí n_0 es el número inicial de términos para la suma parcial;

Paso2 Se divide el intervalo $[t_0, T]$ en varios intervalos más pequeños

$[t_0, t_1), [t_1, t_2), \dots, [t_m - 1, t_m]$ con $t_m = T$;

Paso3 Sea $p = 1$. Se obtiene la suma parcial $\Phi_1 = \sum_{i=0}^{n-1} u_{1,i}$ en el intervalo $[t_0, t_1)$;

Paso4 Sea $p = p + 1$;

Paso5 Se obtiene la suma parcial para $\Phi_p = \sum_{i=0}^{n-1} u_{p,i}$ en el intervalo $[t_{p-1}, t_p)$ con la condición inicial $\Phi_{p-1}(t_{p-1})$;

Paso6

while $p \leq m - 1$ **do**

if $|u_{p,n-1}(t_p)| > \epsilon$ **then**

 Sea $n = n + 1$;

 Ir a **Paso5** ;

else

 Sea $n = n_0$;

 Ir a **Paso4**;

end

end

3.2.3. Simulaciones

A continuación se presenta la solución numérica a los ejemplos presentados en las secciones anteriores utilizando los dos métodos numéricos presentados, el método Runge-Kutta y el método de descomposición de Olek.

3.2.3.1. Sistema cooperativo

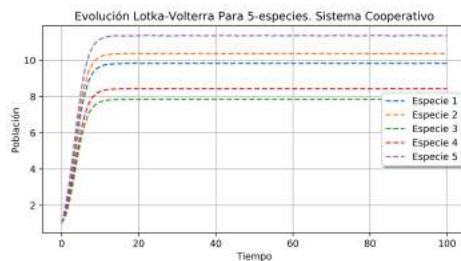
Anteriormente se mostró un ejemplo para un sistema cooperativo Lotka-Volterra. A continuación se muestra la solución del ejemplo (2.3.1.1) usando el método de Runge-Kutta de orden 4 y el método de descomposición. Ya se había establecido la existencia de x^* en (2.4) y la convergencia a él del sistema dado que la matriz de inte-

racción era estable. Por tanto se procederá a encontrar el punto. Para esto es necesario resolver el sistema (2.5) teniendo la matriz de interacción A y el vector r del ejemplo (2.3.1.1). Al resolver se obtiene que $x^* = [9.82727703, 10.36867182, 7.8422008, 8.42733039, 11.3639439]$ con una tolerancia de 10^{-12} . Al linealizar el sistema y evaluar en el punto estacionario, se obtienen los siguientes valores propios:

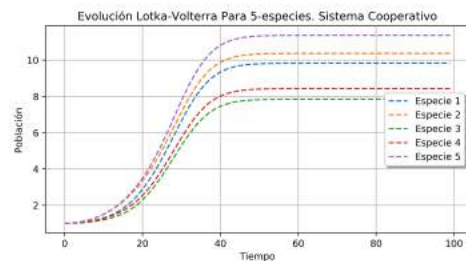
$$\lambda_1 = -14.65040517, \quad \lambda_2 = -14.18433043, \quad \lambda_3 = -11.81727105$$

$$\lambda_4 = -12.92005016, \quad \lambda_5 = -12.34025385$$

Al todos ser menores que cero se demuestra la estabilidad del sistema en este punto estacionario. En la figura (3.1) podemos ver la solución como evolucionan en el tiempo. Se puede notar como existe un aumento veloz de la población hasta que llegan a un punto de equilibrio del sistema y se mantiene fija la población de las cinco especies presentes.



(a) Método Runge-Kutta.



(b) Método de descomposición.

Figura 3.1: Solución en el tiempo del ejemplo (2.3.1.1). Sistema Lotka-Volterra Cooperativo.

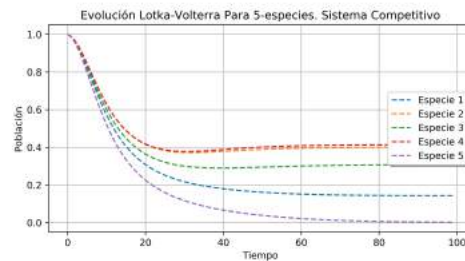
3.2.3.2. Sistema competitivo

Anteriormente se mostró un ejemplo para un sistema competitivo Lotka-Volterra. A continuación se muestra la solución del ejemplo (2.3.2.1) usando el método de Runge-Kutta de orden 4 y el método de descomposición. Ya se había establecido la posible existencia de x^* en (2.4) a partir de no cumplirse las condiciones (2.2.3). Por tanto se procederá a encontrar el punto. Para esto es necesario resolver el sistema (2.5) teniendo la matriz de interacción A y el vector r del ejemplo (2.3.2.1). Al resolver

se obtiene que $x^* = [0.15143121, 0.41208284, 0.33021149, 0.42377875, -0.08833487]$ con una tolerancia de 10^{-12} . En la figura (3.2) podemos ver la solución como evoluciona en el tiempo. Se puede notar como existe una disminución veloz de la población hasta que llegan a un punto de equilibrio del sistema y se mantiene fija la población de las cinco especies presentes. Es notable ver como una de las especies parece ir a la extinción, así mismo se puede ver como en x^* el último elemento es menor que cero, esto puede justificarse por la sensibilidad del método numérico, pues en los campos de direcciones se observa como las soluciones son invariantes en (2.4).



(a) Método Runge-Kutta.



(b) Método de descomposición.

Figura 3.2: Solución en el tiempo del ejemplo (2.3.2.1). Sistema Lotka-Volterra Competitivo.

3.2.3.3. Sistema con dinámica compleja

Anteriormente se mostró un ejemplo para un sistema Lotka-Volterra con dinámica compleja. A continuación se muestra la solución del ejemplo (2.3.3.4) usando el método de Runge-Kutta de orden 4 y el método de descomposición. Ya se había establecido la existencia de x^* . Al resolver el sistema (2.5) teniendo la matriz de interacción A y el vector r del ejemplo (2.3.3.4) se obtiene que $x^* = (0.49072984, 0.79119071, 0.1755140, 0.11840305, 0.52562291, -0.416568)$ con una tolerancia de 10^{-12} . En la figura (3.3) podemos ver la solución como evolucionan en el tiempo. Se puede notar como se llega a un punto de equilibrio y dos de las especies van a la extinción.

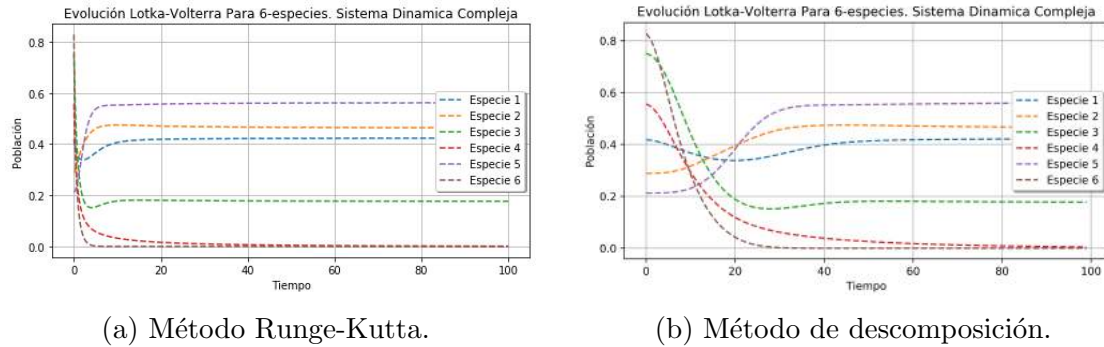


Figura 3.3: Solución en el tiempo del ejemplo (2.3.3.4). Sistema Lotka-Volterra con Dinámica Compleja.

3.3. Estimación numérica de parámetros

La regresión lineal trata de modelar la relación entre una variable continua y una o más variables independientes mediante el ajuste de una ecuación lineal. Alguna de las desventajas de este tipo de modelo es que se ven perjudicados por la incorporación de predictores correlacionados, todos los predictores son usados aunque no aporten al modelo y no pueden ajustarse cuando el número de predictores es mayor al número de observaciones. Para atenuar estos problemas se pueden utilizar estrategias de regularización como *Ridge*, *Lasso* o *Elastic Net*, que fuerzan a que los coeficientes del modelo tiendan a cero, minimizando así el riesgo de *overfitting*, reduciendo varianza, disminuyendo el efecto de la correlación entre los predictores menos relevantes.[10]

3.3.1. Regresión lineal

El modelo de regresión lineal considera que, dado un conjunto de observaciones $\{y_i, x_{i1}, \dots, x_{ip}\}_{i=1}^n$, la media μ de la variable de respuesta y se relaciona de forma lineal con las variables regresoras x_1, \dots, x_p acorde a la ecuación:

$$\mu_y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p$$

el resultado de esta ecuación es conocido como línea de regresión, y recoge la relación entre los predictores y la media de la variable de respuesta. La interpretación de los

elementos del modelo está dada por

- β_0 : ordenada en el origen, se corresponde con el valor promedio de la variable respuesta y cuando todos los predictores son cero.
- β_j : es el efecto promedio que tiene sobre la variable respuesta el incremento en una unidad de la variable predictora x_j , manteniéndose constante el resto de variables. Se conocen como coeficientes parciales de regresión.

En la mayoría de los casos los β_j se desconocen, por lo que a partir de una muestra se obtienen sus estimaciones $\hat{\beta}_j$. Ajustar el modelo consiste en estimar, a partir de los datos disponibles, los valores de los coeficientes de regresión que maximizan la verosimilitud, es decir, los que dan lugar al modelo que con mayor probabilidad puede haber generado los datos observados. El método empleado con más frecuencia es el ajuste por mínimos cuadrados ordinarios, que identifica como mejor modelo la recta (o plano si es regresión múltiple) que minimiza la suma de las desviaciones verticales entre cada dato de entrenamiento y la recta, elevadas al cuadrado. Los coeficientes de regresión del modelo son por lo tanto los que controlan la influencia de cada predictor en el modelo. Sin embargo, la magnitud de cada coeficiente depende de las unidades en las que se midan los predictores, por lo que su magnitud no está asociada con la importancia de cada predictor. Para poder considerar que, cuanto más próximo a cero es el coeficiente un predictor, menor su influencia sobre la variable respuesta en comparación al resto, es necesario estandarizar todos los predictores antes de ajustar el modelo.[6]

3.3.2. Estrategias de regularización

Las estrategias de regularización incorporan penalizaciones en el ajuste por mínimos cuadrados con el objetivo de evitar *overfitting*, reducir varianza, atenuar el efecto de la correlación entre predictores y minimizar la influencia en el modelo de los predictores menos relevantes. Por lo general, aplicando regularización se consiguen modelos con mayor poder predictivo (generalización).

Dado que estos métodos de regularización actúan sobre la magnitud de los coeficientes del modelo, todos deben de estar en la misma escala, por esta razón es necesario estandarizar o normalizar los predictores antes de entrenar el modelo.[37]

3.3.2.1. Ridge

La regularización *Ridge* penaliza la suma de los coeficientes elevados al cuadrado ($\|\beta\|_2^2 = \sum_{j=1}^p \beta_j^2$). A esta penalización se le conoce como l_2 o regularización de Tikhinov y tiene el efecto de reducir de forma proporcional el valor de todos los coeficientes del modelo pero sin que estos lleguen a cero. El grado de penalización está controlado por el hiperparámetro λ . Cuando $\lambda = 0$, la penalización es nula y el resultado es equivalente al de un modelo lineal por mínimos cuadrados. A medida que λ aumenta, mayor es la penalización y menor el valor de los predictores.

$$\sum_{i=1}^n \left(y_i - \beta_0 - \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} \right)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p \beta_j^2 = \text{suma de residuos cuadrados} + \lambda \sum_{j=1}^p \beta_j^2$$

La principal ventaja de aplicar *Ridge* frente al ajuste por mínimos cuadrados es la reducción de varianza. Por lo general, en situaciones en las que la relación entre la variable respuesta y los predictores es aproximadamente lineal, las estimaciones por mínimos cuadrados tienen poco sesgo pero aún pueden sufrir alta varianza (pequeños cambios en los datos de entrenamiento tienen mucho impacto en el modelo resultante). Este problema se acentúa conforme el número de predictores introducido en el modelo se aproxima al número de observaciones de entrenamiento, llegando al punto en que, si $p > n$, no es posible ajustar el modelo por mínimos cuadrados ordinarios. Empleando un valor adecuado de λ , el método de *Ridge* es capaz de reducir varianza sin apenas aumentar el sesgo, consiguiendo así un menor error total. La desventaja es que, el modelo final, incluye todos los predictores. Esto es así porque, si bien la penalización fuerza a que los coeficientes tiendan a cero, nunca llegan a ser exactamente cero (solo si $\lambda = \infty$). Este método consigue minimizar la influencia sobre el modelo de los predictores menos relacionados con la variable respuesta pero, en el modelo final, van a seguir apareciendo. Aunque esto no supone un problema para la precisión del modelo, sí lo es para su interpretación.[37]

3.3.2.2. Lasso

La regularización *Lasso* [33] penaliza la suma de del valor absoluto de los coeficientes de regresión ($\|\beta\|_1 = \sum_{j=1}^p |\beta_j|$). A esta penalización se le conoce como l_1

y tiene el efecto de forzar a que los coeficientes de los predictores tiendan a cero. Dado que un predictor con coeficiente de regresión cero no influye en el modelo, *Lasso* consigue excluir los predictores menos relevantes. Al igual que en *Ridge*, el grado de penalización está controlado por el hiperparámetro λ . Cuando $\lambda = 0$, el resultado es equivalente al de un modelo lineal por mínimos cuadrados. A medida que λ aumenta, mayor es la penalización y más predictores quedan excluidos.

$$\sum_{i=1}^n \left(y_i - \beta_0 - \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} \right)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j| = \text{suma de residuos cuadrados} + \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j|.$$

3.3.2.3. Elastic Net

La regularización *Elastic Net* combina las penalizaciones l_1 y l_2 ,

$$\left(\alpha \lambda \|\beta\|_1 + \frac{1}{2} (1 - \alpha) \|\beta\|_2^2 \right).$$

El grado en que influye cada una de las penalizaciones está controlado por el hiperparámetro α . Su valor está comprendido en el intervalo $[0, 1]$. Cuando $\alpha = 0$, se aplica *Ridge* y cuando $\alpha = 1$ se aplica *Lasso*. La combinación de ambas penalizaciones suele dar lugar a buenos resultados. Una estrategia frecuentemente utilizada es asignarle casi todo el peso a la penalización l_1 (α muy próximo a 1) para conseguir seleccionar predictores y un poco a la l_2 para dar cierta estabilidad en el caso de que algunos predictores estén correlacionados.

Definición y desarrollo

Supongamos que tenemos un conjunto de n observaciones con p predictores. Sea $y = (y_1, \dots, y_n)^T$ el vector de respuesta, y $X = (x_1 | \dots | x_p)$ la matriz del modelo donde $x_j = (x_{1j}, \dots, x_{nj})^T$, $j = 1, \dots, p$, son los predictores. Después de una transformación de localización y escala, podemos asumir que la respuesta está centrada y los predictores están estandarizados,

$$\sum_{i=1}^n y_i = 0 \quad \sum_{i=1}^n x_{ij} = 0 \quad \sum_{i=1}^n x_{ij}^2 = 1 \quad j = 1, 2, \dots, p.$$

Para cualquier λ_1 y λ_2 fijos no negativos, definimos el criterio de red elástica

$$L(\lambda_1, \lambda_2, \beta) = |y - X\beta|^2 + \lambda_2|\beta|^2 + \lambda_1|\beta|_1 \quad (3.16)$$

donde se tiene que

$$|\beta|^2 = \sum_{j=1}^p \beta_j^2 \quad |\beta|_1 = \sum_{j=1}^p |\beta_j|$$

el estimador $\hat{\beta}$ de *Elastic Net* viene dado por minimizar la ecuación (3.16)

$$\hat{\beta} = \arg \min_{\beta} \{L(\lambda_1, \lambda_2, \beta)\}.$$

Este procedimiento puede verse como un método de mínimos cuadrados penalizados. Sea $\alpha = \lambda_2 / (\lambda_1 + \lambda_2)$; entonces resolver $\hat{\beta}$ en la ecuación (3.16) es equivalente a resolver el problema de optimización

$$\hat{\beta} = \arg \min_{\beta} |y - X\beta|^2, \quad \text{sueto a} \quad (1 - \alpha)|\beta|_1 + \alpha|\beta|^2 \leq t, \quad \text{para algún } t$$

Se llama a la función $(1 - \alpha)|\beta|_1 + \alpha|\beta|^2$ la penalización de *Elastic Net*, que es una combinación convexa de la penalización de *Lasso* y *Ridge*. Encontrar el mejor modelo implica identificar el valor óptimo del hiperparámetro de regularización λ_i . Al tratarse de un hiperparámetro, no hay forma de saber de antemano qué valor es el adecuado. Una forma de lograrlo es emplear validación cruzada.

Si se aplica este método de estimación al modelo matricial (2.3), se tendría que:

$$Y = X + t\dot{X} \quad t \text{ es el tiempo de variación de la primera muestra a la segunda}$$

$$\text{Haciendo } Y = 0$$

$$0 = Y - X - t\dot{X}$$

$$0 = Y - X - t(\text{Diag}(X)R + \text{Diag}(X)AX)$$

$$0 = Y - X - t\text{Diag}(X)R + t\text{Diag}(X)AX$$

por tanto tendríamos que \hat{A} y \hat{R} estarían determinados por

$$\hat{A}, \hat{R} = \arg \min_{A, R} \{L(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, A, R)\}$$

$$L(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, A, R) = \|Y - X - t\text{Diag}(X)R + t\text{Diag}(X)AX\|^2$$

$$+ \lambda_2 \|A\|^2 + \lambda_1 \|A\|_1 + \lambda_4 \|R\|^2 + \lambda_3 \|R\|_1$$

Luego de encontrar los valores estimados de A y R para cada individuo se promedian los resultados para obtener estimadores para la población. En este caso el promedio de estos estimadores funciona ya que no tenemos valores extremales que afecten el resultado. Como nota a tener en cuenta debemos decir que las normas matriciales usadas son las siguientes:

- $\|A\|_1 = \max_{1 \leq x \leq n} \left\{ \sum_{j=1}^n |a_{jk}| \right\}$
- $\|A\|^2 = \sqrt{\rho(A^h A)}$

3.3.2.4. Validación cruzada

La validación cruzada [5] es una técnica utilizada para evaluar los resultados de un análisis estadístico y garantizar que son independientes de la partición entre datos de entrenamiento y prueba. Consiste en repetir y calcular la media aritmética obtenida de las medidas de evaluación sobre diferentes particiones. Se utiliza en entornos donde el objetivo principal es la predicción y se quiere estimar la precisión de un modelo que se llevará a cabo a la práctica. En la validación cruzada de k iteraciones los datos de muestra se dividen en k subconjuntos. Uno de los subconjuntos se utiliza como datos de prueba y el resto $k - 1$ como datos de entrenamiento. El proceso de validación cruzada es repetido durante k iteraciones, con cada uno de los posibles subconjuntos de datos de prueba. Finalmente se realiza la media aritmética de los resultados de cada iteración para obtener un único resultado. Este método es muy preciso puesto que evaluamos a partir de k combinaciones de datos de entrenamiento y de prueba, pero aun así tiene una desventaja, y es que, a diferencia del método de retención, es lento desde el punto de vista computacional. En la práctica, la elección del número de iteraciones depende de la medida del conjunto de datos. Lo más común es utilizar la validación cruzada de 10 iteraciones [24].

3.3.3. Validación de los métodos de estimación

Para estimar los parámetros en el modelo se decidió utilizar la regresión con los métodos de regularización *Elastic Net* y *Ridge*, y comparar resultados. Se decidió estimar los parámetros para el problema presentado por Tyler Joseph y colaboradores en [31] como vía para validar que el método funciona al alcanzar resultados similares que los obtenidos por los autores. En la Figura 3.4 se pueden ver los resultados alcanzados por ambos métodos y como replica exactamente los valores de la matriz de interacción alcanzados en [31]. A pesar de existir diferencias numéricas no tan significativas, ambos métodos son capaces de detectar los elementos más importantes o más influyentes en el modelo.

| | | | | | |
|------------------------------|----------|-----------|-----|-----------|----------|
| Population | 2 | 2 | ... | 3 | 3 |
| ID | 1 | 1 | ... | 3 | 3 |
| Time (in days) | 0 | 2 | ... | 0 | 2 |
| Enterobacteriaceae | 2.35e-05 | 0.86914 | ... | 1.96e-05 | 4.6613 |
| Blautia | 0.000866 | 4.01e-05 | ... | 5.88e-05 | 0.000799 |
| ⋮ | ⋮ | ⋮ | ⋮ | ⋮ | ⋮ |
| Clostridium difficile | 0 | 0 | ... | 0 | 0.000170 |
| Unclassified Lachnospiraceae | 0.032505 | 5.79e-05 | ... | 0.0035543 | 0.000294 |
| Coprobacillus | 0.000144 | 0.0018101 | ... | 1.96e-05 | 0.000960 |
| Enterococcus | 3.68e-05 | 0.0010343 | ... | 2.49e-06 | 0.000290 |
| Other | 0.11138 | 0.0025858 | ... | 0.011583 | 0.012573 |

Tabla 3.1: Fragmento de datos presentados en [31] y con los cuáles se realizan las estimaciones de la Figura 3.4. *Data matrix Y with processed and estimated density values (in 1011 DNA copies per cm³)*.

El método de regularización *Elastic Net* presenta mejores resultados especialmente para tamaños de muestra bajos en simulaciones sin ruido de secuenciación y manteniéndose sin diferencia con respecto a *Lasso* y *Ridge* con ruido de secuenciación [31]. Por esto y al no existir diferencias notable numéricamente, se decide optar por el método de regularización *Elastic Net* como método principal en la experimentación en el *Capítulo 4*.

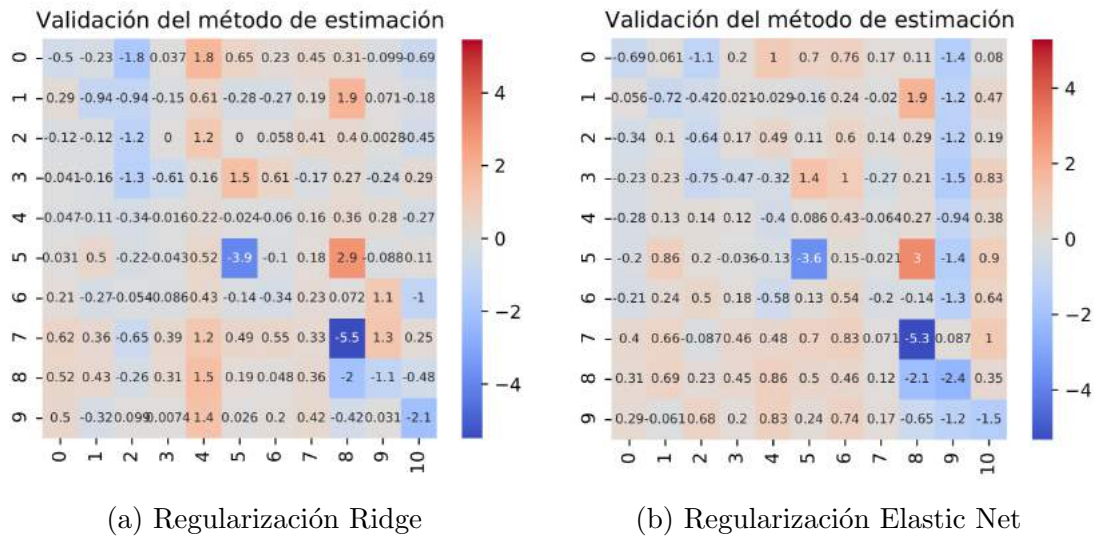


Figura 3.4: Validación del método de estimación, replicando los resultados de la matriz de interacción calculada en [31].

Capítulo 4

Casos de estudio

4.1. Introducción

En el presente capítulo con el fin de avanzar en el conocimiento sobre la influencia de los virus, tanto de la Influenza como del COVID-19 en el microbioma nasofaríngeo, se muestran los resultados obtenidos con los métodos de estimación de parámetros y de resolución del modelo Lotka-Volterra multiespecies. Por un lado, es de interés validar la eficiencia de los métodos propuestos en el Capítulo 3 y por otro lado, resulta de interés biológico conocer las familias del microbioma más afectadas con la presencia de cada virus, analizando su variabilidad en cuanto a su densidad/abundancia en distintos tiempos. Para ello, se presentan, para cada caso en estudio de: validación numérica de los métodos de estimación de parámetros, *Elastic Net* y *Ridge*, y los métodos de resolución para los sistemas LV multiespecies, *Runge-Kutta* y *Olek modificado*, y por último, una discusión con un enfoque biológico de los resultados obtenidos.

4.2. Virus Influenza

El primer caso en análisis es el virus de la Influenza. La Influenza es uno de los principales contribuyentes de enfermedades y muertes humanas en todo el mundo, y se estima que causa entre 3 y 5 millones de casos de enfermedades graves y 400.000 muertes durante los años interpandémicos. La vacunación es el mejor medio

disponible para prevenir la influenza. Sin embargo, la eficacia de la vacuna ha sido de baja a moderada en los últimos años y la cobertura de la vacuna sigue siendo baja, especialmente en los países de ingresos bajos y medios. Con un apoyo cada vez mayor al papel del microbioma en la configuración de la inmunidad del huésped, explorar si estos efectos se extienden al riesgo de influenza podría contribuir a métodos complementarios de prevención [16].

El cálculo de la abundancia relativa de cada familia se realizó a partir del conteo taxonómico a partir de la secuenciación del ARNr 16S (V4) en un par de muestras de cada participante del estudio: 712 muestras recolectadas en la inscripción y 698 muestras recolectadas en la última visita domiciliar disponible. La mediana del tiempo entre muestras fue de 9 días (IQR: 9-10 días). Después del filtrado de calidad, los datos de microbiota estuvieron disponibles para 710 muestras recolectadas en el primer momento de la inscripción de las cuales se pudieron repetir 695 en la última visita domiciliar disponible.[16]

El análisis se restringió a 537 contactos domésticos que dieron negativo para el virus de la influenza mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) en el momento de la inscripción[16]. En este trabajo se realiza una comparación de la dinámica de la microbiota nasofaríngea de 5 individuos positivos a la influenza con el subtipo H1N1, y 5 individuos completamente sanos. La obtención de los datos y selección de las familias taxonómicas que se tienen en cuenta en este trabajo son los considerados en el trabajo de Kyu y colaboradores [16], donde usan mothur v1.38.1 [27] para alinear y realizar un filtrado de calidad en secuencias sin procesar utilizando los procedimientos operativos estándar de mothur (https://www.mothur.org/wiki/MiSeq_SOP). Las secuencias se convirtieron al formato de oligotipos apropiado como se describe en [19]. Usan el algoritmo de Descomposición de Entropía Mínima (MED) [21] con parámetros predeterminados (-M: 13779.0, -V: 3 nt) para agrupar secuencias en oligotipos. Brevemente, el algoritmo identifica las posiciones variables de los nucleótidos y utiliza la entropía de Shannon para dividir. Ver Tabla 4.1.

En cada una de las 10 muestras de cada población con las que se decide trabajar aparecen cerca de 230 familias taxonómicas. En particular, *Staphylococcus caprae*, *Streptococcus australis* y *Haemophilus* que pertenecen al phylum de los Bacteroidetes

-juegan un papel importante en el procesamiento de las moléculas complejas en otras más simples- o *Fusobacterium periodonticum* que pertenece al phylum de los Firmicutes,-se ha visto influyen en la obesidad de las personas-, por ser de las más abundantes y estar presentes en las que se escogen más adelante para el estudio.

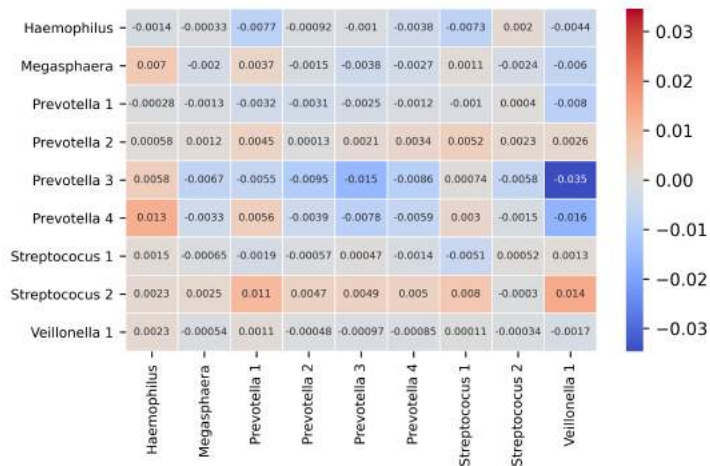
Por ello, estableciendo un parámetro umbral $\mu = \sum_{i=1}^N f_i$, donde f_i no es más que el la abundancia de la familia i , y N es el número de muestras en análisis, se decidió que el número de familias estuviera entre los valores 7 y 10, para no complejizar demasiado los métodos numéricos de solución empleados, si $\mu \geq 0.35$, se declara dicha familia f_i como relevante para el estudio. El valor de μ se adoptó a partir de la experimentación, pues a partir de los datos utilizados, este valor garantizaba que el número de familias estuviera dentro de los parámetros esperados.

4.2.1. Estimación de parámetros

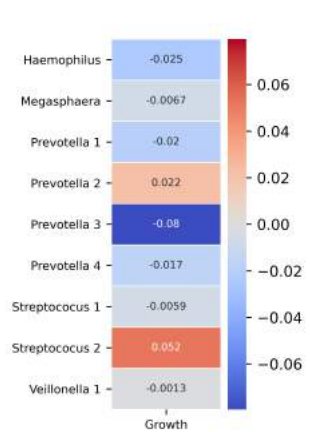
En esta sección se muestran los valores estimados para los distintos casos analizados. En la Figura 4.1, se muestran los resultados a partir de los datos de los individuos infectados por el virus de la influenza, utilizando los métodos de regularización *Ridge* y *Elastic Net*.

Como punto positivo se observa que ambos métodos detectan una vez más los principales valores de interacción entre especies, como puede ser la relación entre *Prevotella 4* y *Haemophilus* o *Prevotella 3* y *Veillonella 1*. Notar que con ambos casos, las matrices de interacción obtenidas se pueden clasificar de dinámica compleja debido a que no existe una relación específica entre las familias, sino que se observan relaciones tanto de competencia o mutualismo indistintamente, ver Capítulo 2 para más detalles.

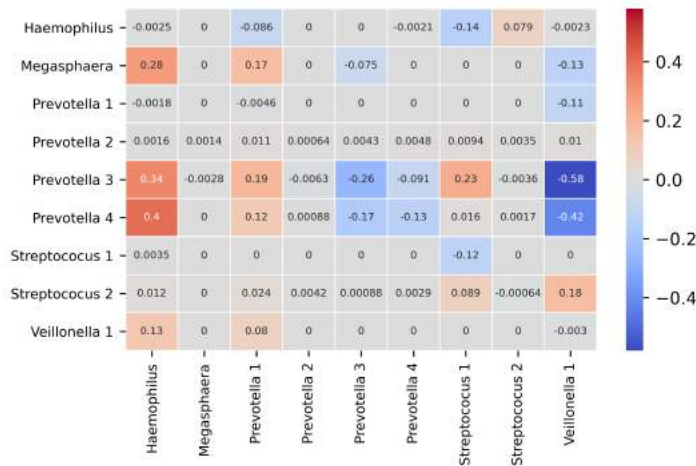
En la Figura 4.2 se presenta los resultados para los individuos que dieron negativos al virus de la Influenza. Se observa que se mantiene la misma dinámica, pero al comparar los vectores de crecimiento entre ambas poblaciones se puede observar como la presencia del virus influye directamente en el crecimiento de las familias, detectándose más en los resultados del método de regularización *Elastic Net*, donde se detectan varios valores cero, ver Figura 4.2c. Por otro lado, notar que el método de regularización *Ridge* presenta valores numéricos, que aunque pequeños, no son el cero absoluto que si se presenta en la estimación con la regularización *Elastic Net*, y



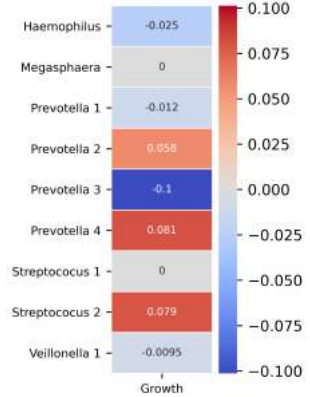
(a) Matriz de interacción. Regularización *Ridge*.



(b) Vector de crecimiento. Regularización *Ridge*.

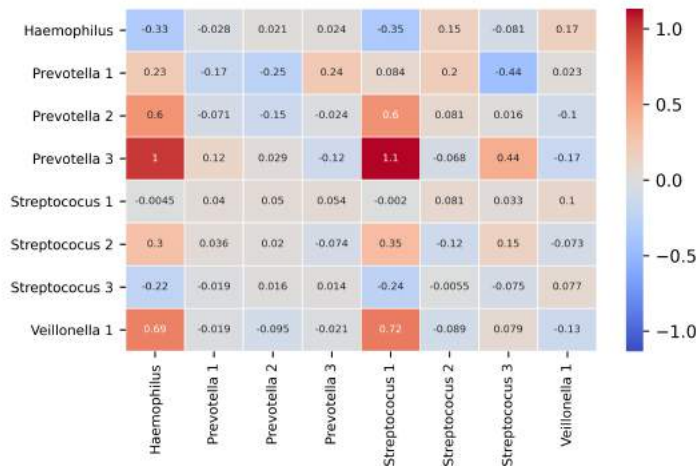


(c) Matriz de interacción. Regularización *Elastic Net*.

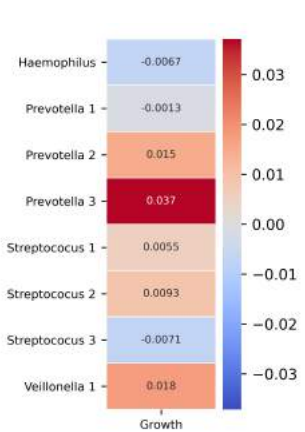


(d) Vector de crecimiento. Regularización *Elastic Net*.

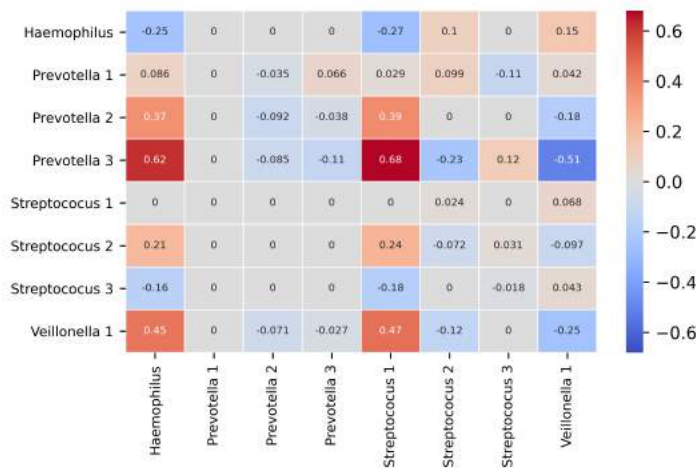
Figura 4.1: Estimación de parámetros utilizando los métodos de regularización *Ridge* y *Elastic Net* para la población positiva ante el virus de la influenza H1N1.



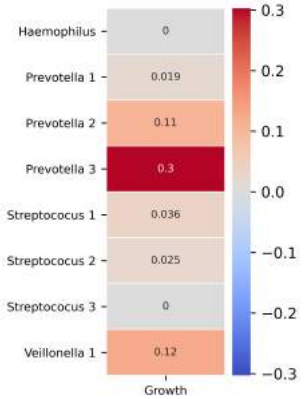
(a) Matriz de interacción. Regularización *Ridge*.



(b) Vector de crecimiento. Regularización *Ridge*.

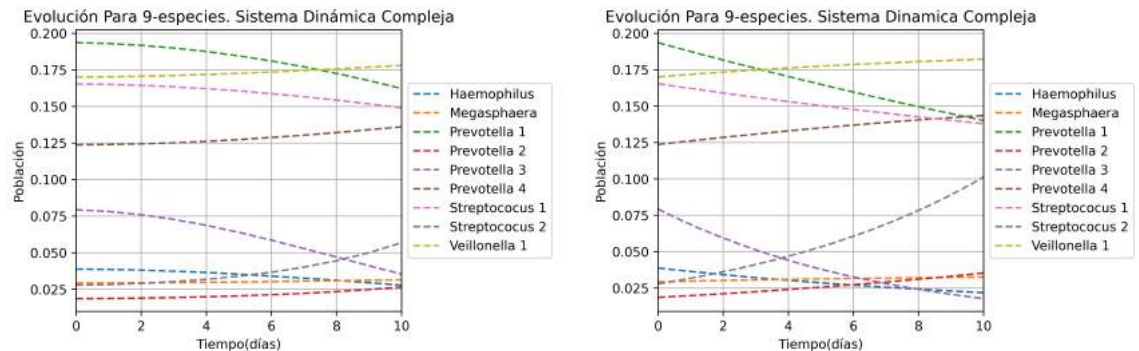


(c) Matriz de interacción. Regularización *Elastic Net*.

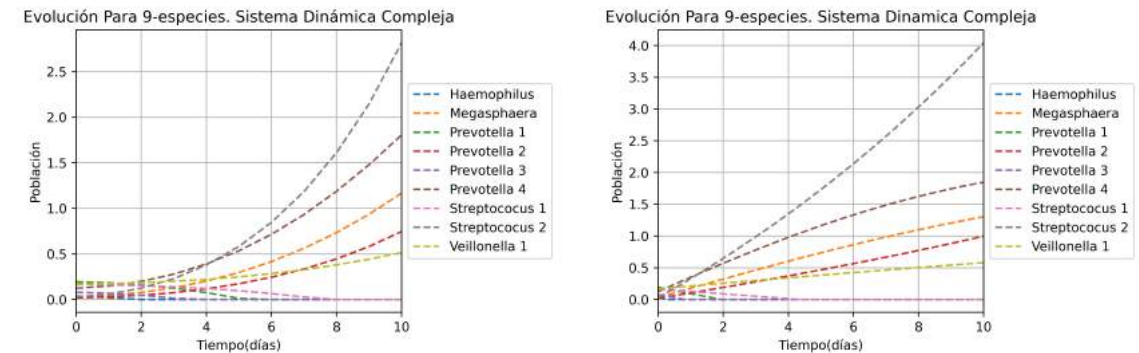


(d) Vector de crecimiento. Regularización *Elastic Net*.

Figura 4.2: Estimación de parámetros utilizando los métodos de regularización *Ridge* y *Elastic Net* para la población sana ante el virus de la influenza H1N1.



(a) Método de solución *Olek*. Regularización *Elastic Net*. (b) Método de solución *Runge-Kutta*. Regularización *Elastic Net*.



(c) Método de solución *Olek*. Regularización *Ridge*. (d) Método de solución *Runge-Kutta*. Regularización *Ridge*.

Figura 4.3: Solución en el tiempo, para un individuo, del modelo estimado para la población positiva al virus de la influenza H1N1.

que implica que no existe ningún tipo de interacción entre las dos especies.

4.2.2. Solución del modelo

Una vez estimados los parámetros, se utilizan los métodos numéricos estudiados *Runge-Kutta* y *Olek* para darle solución al modelo. Recordar que se analizan dos grupos de muestras: una de 5 individuos, con dos muestras obtenidas en dos tiempos distintos de cada individuo, donde todas las muestras resultan positivas al virus de la Influenza (H1N1), y un segundo grupo de muestras de igual características, pero con la diferencia que las 10 muestras resultan negativas al virus de la Influenza[16].

En la Figura 4.3, se muestran los resultados al resolver el modelo, para un individuo positivo a la influenza. Se toma como condición inicial, la primera muestra de dicho individuo. En las Figuras 4.3a y 4.3b, se presentan las soluciones para la estimación con el método de regularización *Elastic Net* mientras que en 4.3c y 4.3d se muestran para el método de regularización *Ridge*. La selección del método de estimación define mucho el resultado en el tiempo de la abundancia de las familias taxonómicas, estimar bien las interacciones es sin duda un punto clave. Como se ilustra en las anteriores figuras, ambos métodos logran captar las variaciones más significativas.

Para realizar un análisis de validación de los métodos numéricos más detallado a continuación, se calculan las soluciones para cada muestra inicial y se estudia el error computacional con respecto a la segunda muestra. Para cada combinación de método de estimación con cada método de solución, se presenta en Tabla 4.2 el error numérico. Para este cálculo, se tomó como condición inicial la primera muestra de cada individuo, y como control para verificar la estimación, la segunda muestra, donde se calculó el error y se promedió para obtener el valor esperado del error de cada método. En una primera exploración, pareciera que el método *Ridge* podría ser mejor, ya que detecta más valores en la matriz de interacción. Sin embargo, con los resultados de la Tabla 4.2 se tiene que el método de regularización *Elastic Net* en combinación con cualquiera de los dos métodos de solución numérico, devuelve mejores resultados, lo cual coincide con literatura [14], siendo el método de *Olek Modificado* un poco mejor.

4.2.3. Discusión de resultados

En este caso, no se cuenta con datos de la abundancia del virus de la Influenza subtipo H1N1, dentro de las familias trabajadas, se analiza la presencia del virus, comparando las dos poblaciones, la totalmente sana con la población cuyas 5 muestras resultan positivas al virus. La variación o no de las abundancias de la familias será una muestra de cuánto puede influir el virus en el desarrollo en el tiempo de los distintos microorganismos. Para un mejor análisis de esto, se calcula un coeficiente

de cambio total de cada familia que denotamos por CCT , el cual se define como

$$CCT = \frac{Abundancia_{final} - Abundancia_{inicial}}{tiempo_{final} - tiempo_{inicial}},$$

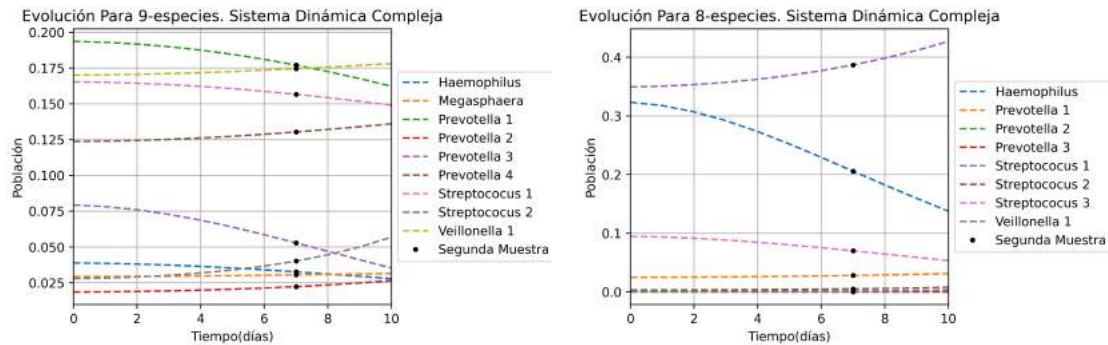
es decir, la pendiente de la recta que une el punto inicial de la abundancia con el punto final, para tener una velocidad de cambio total.

En la Tabla 4.3 se presentan los valores del coeficiente de cambio total (CCT), que se introdujo como vía para tener una mejor noción del cambio en la abundancia de las familias taxonómicas. Es notable, como el virus de la influenza H1N1, genera un cambio en las familias *Streptococcus 1*, *Prevotella 1* y *Prevotella 3*, que pasan en la población sana de decrecer, a aumentar ante la presencia del virus. Estas variaciones son relevantes pues la familia *Prevotella* está asociada a enfermedades periodontales, mientras que los *Streptococcus* se asocian a infecciones en la garganta, o incluso caries dentales. Aunque en ambas poblaciones crece, la variación del *Streptococcus 2*, es notable, pues el aumento ante la presencia del virus es mucho mayor, que en la población sana, donde se puede decir que casi se mantiene estable.

Otro elemento a destacar, es que, cuando se presentaron las matrices de interacción para la muestra de individuos positivos para la Influenza, ver Figura 4.1, destaca que la familia *Prevotella*, que pertenecen al phylum Bacteroidetes, se obtiene los mayores valores de interacción con el resto de familias. Esto implica que esta familia es uno de los principales nodos de interacción, lo que conlleva que el aumento o la disminución de su abundancia relativa, traería cambios notables en toda la microbiota.

4.3. Virus SARS-COV-2

En este caso, los datos utilizados fueron brindados por el *Laboratorio Nacional de Genómica para la Biodiversidad (LANGEBIO)*, los cuales fueron obtenidos a mediante el conteo taxonómico a partir de la secuenciación del ARNr 16S (V4) de las muestras positivas luego de la realización de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR). Son 10 muestras pertenecientes a 5 individuos, con la particularidad que la primera muestra a cada individuo resultó positiva al virus del SARS-COV-2, y la segunda es un seguimiento al estado del



(a) Dinámica temporal de los taxones para individuo infectado con influenza. (b) Dinámica temporal de los taxones para individuo sano de influenza.

Figura 4.4: Validación de los métodos utilizados. Se muestra el de menor error numérico. Método de regularización *Elastic Net* combinado con el método numérico de solución *Olek Modificado*.

paciente. Por tanto se analizará la evolución en el tiempo y la interacción de las familias taxonómicas, con el virus SARS-COV-2, utilizando las mismas herramientas vistas anteriormente. Para este caso se cuenta con la abundancia del virus SARS-COV-2 en ambas muestras.

El SARS-COV-2 es un virus perteneciente a los betacoronavirus, que en la actualidad ha afectado el desarrollo diario de la vida de cada ser humano. Por eso el estudio de este virus desde todos los aspectos posibles es necesario para lograr controlar la pandemia que actualmente sufrimos. Con la aplicación del modelo LV establecido en este trabajo, se busca describir las relaciones entre las familias taxonómicas, y ver la evolución en el tiempo de su abundancia.

En cada una de las 10 muestras de cada población con las que se decide trabajar aparecen cerca de 122 familias taxonómicas. Las familias están identificadas dentro de tres grandes grupos: arqueas, bacterias y virus. La poca abundancia de las Arqueas, conllevó a que no se tomaran en cuenta ninguna de estas familias en el análisis, pues al calcular el valor μ_i para cada familia de este género, el mayor valor obtenido fue 0.088102717, para la suma de las 10 muestras en análisis, correspondiente a la *Methanosarcina*. De igual manera se procedió para los virus, donde se obtuvo el valor μ_i más grande para *Mammarenavirus*, con 0.018079176, esto exceptuando al SARS-COV-2. Con respecto a las bacterias se decidió tomar en cuenta dos puntos:

1. Contar con las familias de bacterias que se consideran en el caso del virus de la Influenza H1N1, como son *Streptococcus*, *Veillonella* y *Haemophilus*, 2. El resto de familias de bacterias se propusieron considerando el parámetro μ con un umbral de 0.35. En la Tabla 4.4 se muestra un resumen de las familias que se usarán en los análisis posteriores.

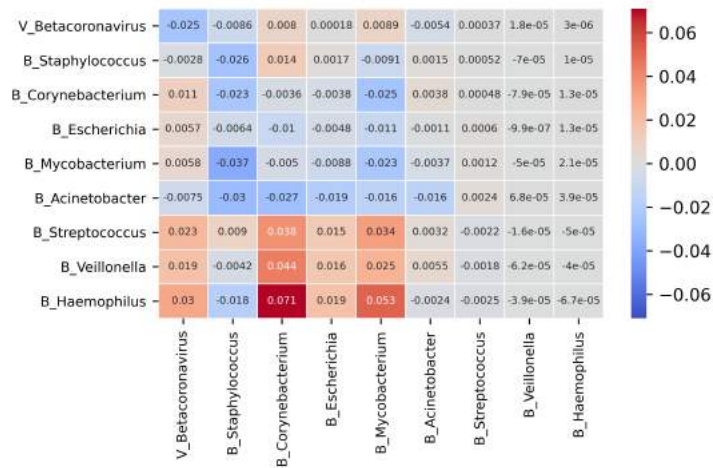
4.3.1. Estimación de parámetros

Al utilizar los métodos de estimación, *Elastic Net* y *Ridge*, se obtienen los resultados que se presentan en la Figura 4.5. En este caso como en el caso de estudio anterior, ambos métodos de regularización son capaces de detectar los principales nodos y relaciones entre las familias taxonómicas. Análogamente se obtiene que el método *Ridge* capta mejor las pequeñas interacciones mientras que el método *Elastic Net* presenta más ceros en sus valores calculados. Notar que las familias de bacterias propuestas por su importancia en el caso del virus de Influenza H1N1, también resultan relevantes en el caso de estudio del virus SARS-COV-2, ya que presentan una acción fuerte sobre el resto de poblaciones, aunque el resto no sobre ellas, ver Figura 4.5. En particular, tal como se observa en las matrices de interacción las poblaciones *Streptococcus*, *Veillonella* y *Haemophilus* favorecen el crecimiento del *Betaronavirus*, nombre de referencia del virus SARS-COV-2. Esto podría implicar, que una mayor abundancia de estas familias, ayuda a que la carga viral de COVID-19 aumente a corto plazo.

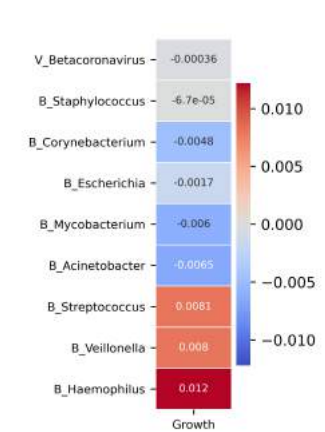
4.3.2. Solución del modelo

Considerando las matrices de interacción obtenidas en la sección anterior, ahora aplicamos los métodos de resolución (*Olek Modificado* y *Runge-Kutta*) para el modelo LV generalizado y obtener la dinámica temporal de las familias en análisis. En la Figura 4.6, se presentan los resultados para un individuo donde se toma como condición inicial la primera muestra.

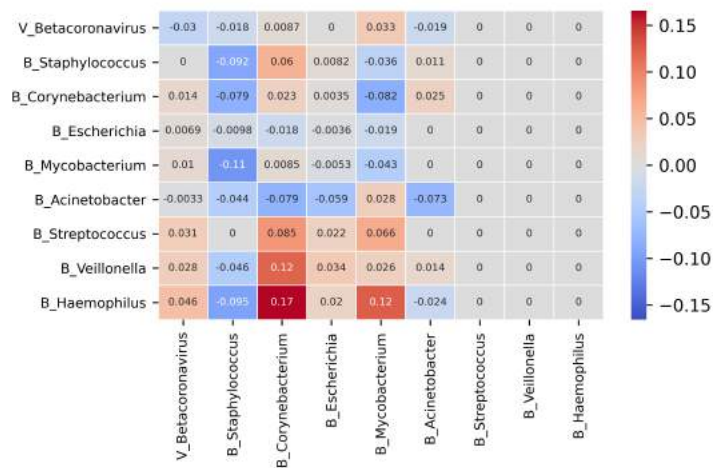
Por último y de manera similar a como se trabajó con los datos de Influenza se pasa a calcular el error de los métodos combinando los dos métodos de regularización al estimar con los dos métodos de solución numéricos.



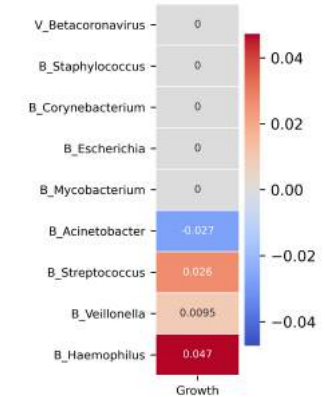
(a) Matriz de interacción. Regularización *Ridge*.



(b) Vector de crecimiento. Regularización *Ridge*.



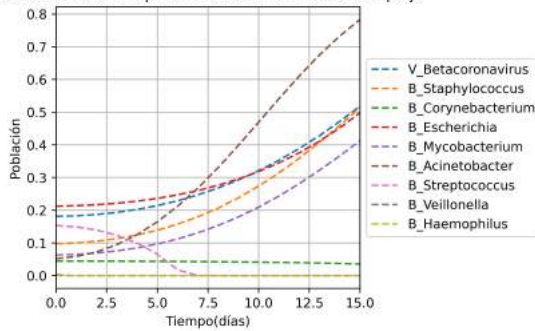
(c) Matriz de interacción. Regularización *Elastic Net*.



(d) Vector de crecimiento. Regularización *Elastic Net*.

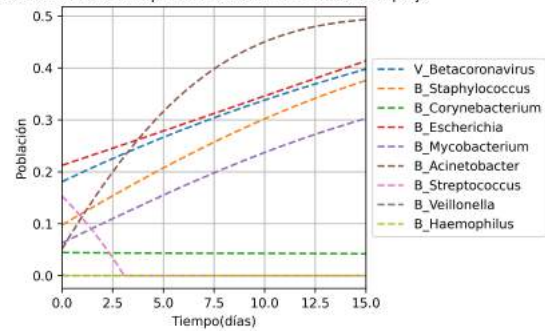
Figura 4.5: Estimación de parámetros utilizando los métodos de regularización *Ridge* y *Elastic Net* para la población positiva al virus SARS-COV-2.

Evolución Para 9-especies. Sistema Dinámica Compleja



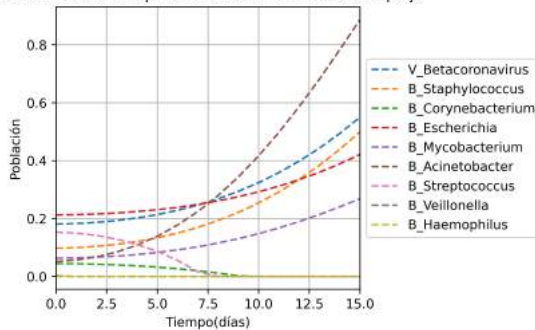
(a) Método de solución *Olek*. Regularización *Elastic Net*.

Evolución Para 9-especies. Sistema Dinámica Compleja



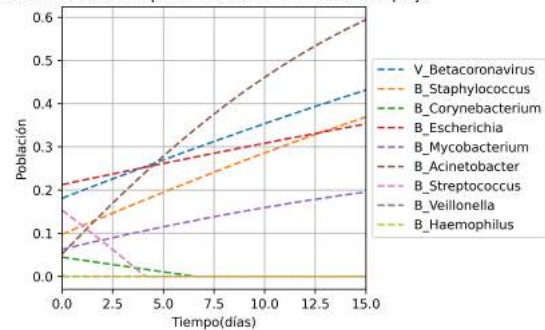
(b) Método de solución *Runge-Kutta*. Regularización *Elastic Net*.

Evolución Para 9-especies. Sistema Dinámica Compleja



(c) Método de solución *Olek*. Regularización *Ridge*.

Evolución Para 9-especies. Sistema Dinámica Compleja



(d) Método de solución *Runge-Kutta*. Regularización *Ridge*.

Figura 4.6: Solución en el tiempo, para un individuo, del modelo estimado para la población positiva al virus SARS-COV-2.

Se observa en la Tabla 4.5, que una vez más, la combinación del método de regularización *Elastic Net* con el método de solución numérico *Olek* presenta los mejores resultados. En la figura 4.7 se muestra gráficamente la capacidad de estimar del modelo la segunda muestra de un individuo infectado con COVID-19.

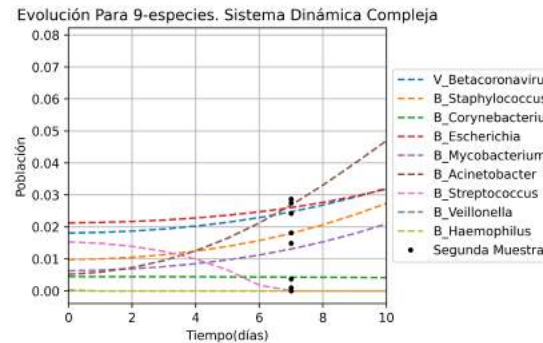


Figura 4.7: Validación de los métodos utilizados. Se muestra el de menor error numérico. Método de regularización *Elastic Net* combinado con el método numérico de solución *Olek Modificado*.

4.3.3. Discusión de resultados

La necesaria discusión de los resultados obtenidos en esta sección, se centrarán en el análisis de la interacción entre las familias taxonómicas y el virus. Análogamente como se hizo con los datos del caso de Influenza, se calcula el valor CCT para analizar el comportamiento en forma general de las familias. En la Tabla 4.6 se muestran los resultados y se introducen dos variables, IVF_i , IF_iV , que nos indican la influencia del virus sobre cierta familia o de cierta familia sobre el virus, es decir si aporta a su crecimiento (flecha arriba) o ayuda a su extinción (flecha abajo). Se puede observar que con respecto al virus SARS-COV-2, no existe por parte de ninguna familia taxonómica una relación presa depredador, siempre es de mutualismo o competición. Prestar mayor atención a las familias *Streptococcus*, *Veillonella* y *Haemophilus*, que tienen relación de mutualismo con los mayores valores de interacción, (ver también matrices de interacción Figura 4.5), por tanto aportan más al desarrollo del virus así como el virus a su vez ayuda en el desarrollo de estas.

La relación de mutualismo entre *Streptococcus*, *Veillonella* y *Haemophilus* y el

Betacoronavirus, podría traer implicaciones a la salud, ya que se han relacionado enfermedades como la neumonía al *Streptococcus*, lo que complicaría la situación de un individuo infectado con el SARS-COV-2, o la *Veillonella* que se ha vinculado a infecciones asociadas con afecciones como la inmunodeficiencia. Por último se presenta en la figura 4.8, dos conceptos para ayudar a tener una idea de la estabilidad de los sistemas trabajados en este capítulo 4. El primero sería el concepto de conectividad que se trabaja a partir de [8], donde se establece que la conectividad C de un sistema puede ser definida convenientemente como el por ciento de valores distintos de cero presentes en la matriz del sistema. El otro concepto es uno muy conocido como el del radio espectral de la matriz. Gardner en [8] demuestra que para sistemas grandes (llámese grande a partir de $n = 7$), poca conectividad influye sobre la inestabilidad del sistema. Así mismo tener un valor $\rho(A) < 1$ da la posibilidad de la estabilidad del sistema.

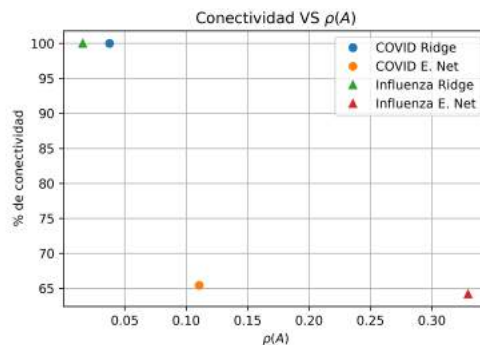


Figura 4.8: Conectividad VS $\rho(A)$. Se busca tener una idea de la estabilidad del sistema a partir del radio espectral y la conectividad entre las especies presentes en la matriz de interacciones A .

Al comparar la conectividad con el radio espectral para los sistemas que se han analizado tener valores en la parte izquierda superior del gráfico es la mejor opción pues dará un mayor valor de conectividad y un menor valor del radio espectral, lo que garantiza grandes posibilidades de estabilidad del sistema. En esta situación se encuentran las matrices de interacción de los datos estimados con el método *Ridge*.

| Nombre | Grupo taxonómico |
|-----------------|--|
| Haemophilus | Haemophilus parainfluenzae / Haemophilus parahaemolyticus / Haemophilus paraphrohaemolyticus / Haemophilus sputorum / Haemophilus sp. / Haemophilus haemolyticus / Haemophilus influenzae |
| Megasphaera | Megasphaera micronuciformis |
| Prevotella 1 | Prevotella melaninogenica / Prevotella scopos / Prevotella sp. / Prevotella histicola / Prevotella veroralis |
| Prevotella 2 | Prevotella sp. / Prevotella veroralis / Prevotella histicola / Prevotella fusca / Prevotella scopos |
| Prevotella 3 | Prevotella salivae |
| Prevotella 4 | Prevotella pallens |
| Streptococcus 1 | Streptococcus sp. / Streptococcus dentisani / Streptococcus mitis / Streptococcus oralis / Streptococcus infantis / Streptococcus tigurinus / Streptococcus lactarius / Streptococcus peroris / Streptococcus pneumoniae |
| Streptococcus 2 | Streptococcus vestibularis / Streptococcus salivarius / Streptococcus gordonii / Streptococcus sp. |
| Veillonella 1 | Veillonella parvula / Veillonella rogosae / Veillonella atypica / Veillonella denticariosi / Veillonella dispar |

Tabla 4.1: Representación de los grupos taxonómicos analizados con los datos de influenza. Se mantiene la selección y la agrupación de las familias taxonómicas realizadas en [16]. Tener en cuenta que cuando se nombra cierto microorganismo como *Familia sp*, se está hablando de un microorganismo que no ha sido identificado más allá de la especie.

| Estimación | Solución | Error |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| <i>Elastic Net</i> | <i>Olek</i> | 0.0586365646402373 |
| | <i>Runge-Kutta</i> | 0.0592060011262653 |
| <i>Ridge</i> | <i>Olek</i> | 0.2822687462187754 |
| | <i>Runge-Kutta</i> | 0.5828359055896203 |

Tabla 4.2: Error numérico al combinar los métodos de estimación con los métodos de solución numéricos utilizando la norma l_1 .

| Pob. infectada | Variación | CCT | Pob. sana | Variación | CCT |
|-----------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|
| Haemophilus | ↓ | -0.004392 | Haemophilus | ↓ | -0.004008 |
| Megasphaera | ↑ | 0.056680 | | | |
| Prevotella 1 | ↓ | -0.009486 | Prevotella 1 | ↑ | 0.001533 |
| Prevotella 2 | ↑ | 0.038104 | Prevotella 2 | ↑ | 0.004238 |
| Prevotella 3 | ↓ | -0.006521 | Prevotella 3 | ↑ | 0.007959 |
| Prevotella 4 | ↑ | 0.084421 | Streptococcus 3 | ↓ | -0.001491 |
| Streptococcus 1 | ↓ | -0.006005 | Streptococcus 1 | ↑ | 0.002622 |
| Streptococcus 2 | ↑ | 0.142217 | Streptococcus 2 | ↑ | 0.000559 |
| Veillonella 1 | ↑ | 0.017417 | Veillonella 1 | ↑ | 0.005401 |

Tabla 4.3: Variación de las familias taxonómicas mediante el coeficiente CCT caso Influenza. La variación en el conjunto de familias analizadas entre la muestra de infectados frente la muestra sana, se debe al parámetro μ .

| Familia-Especie | μ |
|-----------------|--------------|
| Betacoronavirus | 0.4334658934 |
| Staphylococcus | 1.04120127 |
| Corynebacterium | 0.576990704 |
| Escherichia | 0.57734965 |
| Mycobacterium | 0.789387176 |
| Acinetobacter | 0.899200913 |
| Streptococcus | 0.231847261 |
| Veillonella | 0.261475976 |
| Haemophilus | 0.006984922 |

Tabla 4.4: Familias analizadas en los datos de SARS-COV-2 y su valor de μ .

| Estimación | Solución | Error |
|--------------------|--------------------|---------------------|
| <i>Elastic Net</i> | <i>Olek</i> | 0.03124062836517069 |
| | <i>Runge-Kutta</i> | 0.17872823843728836 |
| <i>Ridge</i> | <i>Olek</i> | 0.03430464249543378 |
| | <i>Runge-Kutta</i> | 0.03236226082739756 |

Tabla 4.5: Error numérico al combinar los métodos de estimación con los métodos de solución utilizando la norma l_1 .

| Familias-Especies | Variación | CCT | IVF_i | IF_iV |
|-------------------|-----------|-----------|---------|---------|
| Betacoronavirus | ↑ | 0.00328 | ↓ | ↓ |
| Staphylococcus | ↑ | 0.00028 | ↓ | ↓ |
| Corynebacterium | ↓ | -0.00391 | ↑ | ↑ |
| Escherichia | ↑ | 0.00094 | ↑ | ↑ |
| Mycobacterium | ↓ | -0.00350 | ↑ | ↑ |
| Acinetobacter | ↑ | 0.00519 | ↓ | ↓ |
| Streptococcus | ↓ | -0.00044 | ↑ | ↑ |
| Veillonella | ↓ | -1.19e-05 | ↑ | ↑ |
| Haemophilus | ↓ | -9.97e-06 | ↑ | ↑ |

Tabla 4.6: Variación de las familias taxonómicas mediante el coeficiente CCT para el caso SARS-COV-2. Notación: IVF_i Influencia del virus sobre la familia i . IF_iV influencia de la familia i sobre el virus.

Conclusiones

En este trabajo se propuso un modelo matemático diferencial no lineal, basado en el modelo Lotka-Volterra (LV) multiespecies, para describir la dinámica temporal del microbioma nasofaríngeo bajo presencia de un virus. En particular, se estudiaron el virus de la influenza subtipo H1N1 y el SARS-COV-2. En ambos casos, se consideraron datos experimentales para el ajuste de las matrices de interacción que caracterizan al modelo LV. Previo a la aplicación y resolución numérica de los modelos propuestos, se realizó una investigación sobre los resultados teóricos asintóticos y de equilibrio de la solución para modelos diferenciales tipo LV de grandes dimensiones. Además, se estudiaron varios métodos para la estimación de los coeficientes de la matriz de interacción de un sistema LV y se propusieron dos métodos de resolución para dicho sistema, uno numérico y otro analítico-numérico. Todo ello con el interés de conocer bien los resultados teóricos matemáticos con los que se cuenta para este tipo de sistemas. En particular, en esta dirección para sistemas LV con matriz de interacción de tipo dinámica compleja, es decir, las interacciones entre las poblaciones son mixtas (competencia y mutualismo) apenas se tienen resultados teóricos sobre el comportamiento asintótico de la solución y de sus estados de equilibrio. Trabajos futuros en esta dirección resultarían de gran importancia en el desarrollo de técnicas de control de sistemas multiespecies, tal y como ha ocurrido en el caso de control de dos o tres poblaciones de un ecosistema.

Con respecto a la validez del modelo de LV multiespecie propuesto para describir la dinámica temporal de un microsistema biológico se concluye que:

- El modelo Lotka-Volterra multiespecie de dinámica compleja es capaz de describir la dinámica interespecie presente en el microbioma nasofaríngeo, captando la influencia de un agente externo como es el caso de los patógenos estudiados

en este trabajo.

- Los métodos numéricos empleados para la estimación de los coeficientes de la matriz de interacción de los modelos LV, obtienen signos de interacción entre las poblaciones iguales. Aunque se puede decir que el empleo del método de regularización *Elastic Net* obtiene mejores resultados.
- El método analítico-numérico de solución *Olek Modificado* que resuelve el modelo LV multiespecie presenta ligeramente mejores resultados que el método Runge-Kutta.
- Se introdujo un coeficiente de cambio total, *CCT*, como forma de visualizar la variación total de las abundancias relativas de las distintas familias taxonómicas, lo cual nos permitió obtener información más concisa de los resultados.
- La selección de las familias a estudiar, es el paso más importante de una investigación posterior. Los métodos aquí empleados demuestran ser efectivos para analizar.

Luego de todo el análisis expuesto en este trabajo, se puede decir que una de las principales fortalezas de la metodología presentada para el análisis de la variación e interacción de las familias taxonómicas, es la posibilidad de captar los principales nodos en las interacciones, es decir, detectar de manera sencilla las familias más influyentes sobre otras, lo que permite trazar estrategias para controlar un patógeno externo.

Trabajos futuros

Como se comentó previamente sería importante contar con resultados teóricos sobre el comportamiento asintótico de la solución o de las soluciones de equilibrio de una sistema LV multiespecie con dinámica compleja. Por otro lado, otra línea de gran interés es trabajar técnicas de controlabilidad en estos sistemas con el fin de poder llevar al sistema a un estado de no infección. Bajo un interés biológico, un análisis más completo con un mayor número de familias en estudio y una discusión conjunta de los resultados con investigadores del área de Genómica.

Apéndice A

Conceptos básicos de la teoría de estabilidad para EDOs

Se establecen algunas definiciones básicas necesarias para el estudio cualitativo de la solución de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias de la forma (2.1). La teoría que a continuación se desarrolla se puede consultar en [11].

Definición A.0.1. Se dice que el campo vectorial $f : U \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ genera el **flujo** $\varphi_t : U \rightarrow U$ donde $\varphi_t(x) = \phi(x, t)$ para $x \in U$ y t en algún intervalo $I = (a, b) \subseteq \mathbb{R}$ para algún $a, b \in \mathbb{R}$ si:

$$\left. \frac{d\phi(x, t)}{dt} \right|_{t=\tau} = f(\phi(x, \tau)), \quad \forall x \in U, \tau \in I.$$

Definición A.0.2. Una **órbita** (hacia adelante) de $x \in U$ es el conjunto $O^+(x) = \{\varphi_t(x) : t \geq 0\}$.

Definición A.0.3. Una **órbita periódica** o **ciclo** O , es una órbita no constante para la cual existe $t_0 \in T$ tal que $\Phi^{t+t_0}(x_0) = \Phi^t(x_0)$ para todo $t \in T$ y $x_0 \in O$.

Definición A.0.4. Un **punto estacionario** de $\dot{x} = f(x)$ es un punto $x \in U$ para el cual $f(x) = 0$.

Notemos que no todas las ecuaciones diferenciales tienen puntos estacionarios. Ejemplo: $\dot{x} = 1 + x^2$.

Definición A.0.5. Un conjunto $S \subseteq U$ es un **conjunto invariante** para φ_t si para $x \in S$ se tiene que $\varphi_t(x) \in S$ para todo $t \in \mathbb{R}$.

Definición A.0.6. Un conjunto $S \subseteq U$ es un **conjunto invariante hacia adelante** para φ_t si para $x \in S$ se tiene que $\varphi_t(x) \in S$ para todo $t \geq 0$.

Un importante resultado de los conjuntos invariantes es:

Teorema A.0.1. Sea $S \subset \mathbb{R}^n$ homeomórfico con la bola unitaria cerrada e invariante hacia adelante para el flujo de $\dot{x} = f(x)$. Entonces el flujo tiene un punto estacionario $x^* \in S$.

Definición A.0.7. Un punto $p \in U$ es un **punto ω límite** de $x \in U$ si hay puntos $\varphi_{t_1}(x), \varphi_{t_2}(x), \dots$ en la órbita de x tal que $t_k \rightarrow \infty$ y $\varphi_{t_k}(x) \rightarrow p$ cuando $k \rightarrow \infty$.

Definición A.0.8. El **conjunto omega límite**, $\omega(x)$, de un punto $x \in U$ bajo el flujo φ_t es el conjunto de todos los puntos omega límite de x .

Definición A.0.9. Un punto $p \in U$ es un **punto α límite** de $x \in U$ si hay puntos $\varphi_{t_1}(x), \varphi_{t_2}(x), \dots$ en la órbita de x tal que $t_k \rightarrow -\infty$ y $\varphi_{t_k}(x) \rightarrow p$ cuando $k \rightarrow \infty$.

Definición A.0.10. El **conjunto alfa límite**, $\alpha(x)$, de un punto $x \in U$ bajo el flujo φ_t es el conjunto de todos los puntos α límite de x .

A.1. Estabilidad del estado estacionario

Suponiendo entonces que el flujo φ_t está definido para todo $t \in \mathbb{R}$.

Definición A.1.1. Un estado estacionario x^* se dice que es **Lyapunov estable**, si para cualquier $\epsilon > 0$ (arbitrariamente pequeño) $\exists \delta > 0$ tal que $\forall x_0$ que cumpla $|x^* - x_0| < \delta$ tenemos que $|\varphi(x_0, t) - x^*| < \epsilon$ para todo $t \geq 0$.

Se dice que un estado estacionario es inestable si no es Lyapunov estable.

Definición A.1.2. Un estado estacionario x^* se dice que es **asintóticamente estable localmente** si es Lyapunov estable y $\exists \rho > 0$ tal que $\forall x_0$ con $|x^* - x_0| < \rho$ se cumple que $|\varphi(x_0, t) - x^*| \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$.

Por ejemplo, se sigue de la definición anterior que el sistema

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -x - y + x(x^2 + y^2), \\ \dot{y} &= x - y + y(x^2 + y^2),\end{aligned}$$

tiene el origen $(0,0)$ como estado estacionario asintóticamente estable.

Definición A.1.3. *El pozo de atracción $B(x^*)$ de un punto estacionario $x^* \in U$ es un conjunto de puntos $y \in U$ tal que $\varphi_t(y) \rightarrow x^*$ cuando $t \rightarrow \infty$.*

Definición A.1.4. *Si $B(x^*) = U$ entonces x^* se dice que es **globalmente asintóticamente estable**.*

El siguiente resultado da las condiciones para la existencia y unicidad de solución de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarios autónomos.

Teorema A.1.1. Teorema de Picard. *Dado el conjunto abierto $U \subseteq \mathbb{R}^n$, una función $f : U \rightarrow \mathbb{R}^n$ que es localmente Lipschitz en $x \in U$ y un punto $x_0 \in U$, la ecuación diferencial $\dot{x} = f(x)$ con $x(t_0) = x_0$ tiene una única solución $x : I \rightarrow U$ en un algún intervalo abierto I que contiene a t_0 .*

Teorema A.1.2. Teorema de Lyapunov. *Sea $x^* = 0$ un punto de equilibrio del sistema autónomo $\dot{x} = f(x)$ y sea $\dot{V}(x) = \frac{\partial V}{\partial x} \frac{dx}{dt} = \nabla V \dot{x} = \nabla V f(x)$ la derivada respecto al tiempo de una función candidata de Liapunov V . Entonces:*

- **Equilibrio estable** *Si la derivada respecto al tiempo de V (la función candidata de Liapunov) está localmente semidefinida negativa, \mathcal{B} centrado en 0 tal que:*

$$\dot{V}(x) \leq 0 \quad \forall x \in \mathcal{B} \quad \dot{V}(x) < 0 \quad \forall x \in \mathcal{B}$$

entonces el equilibrio es estable, para algún entorno o vecindad \mathcal{B} .

- **Equilibrio localmente atractivo** *Si la derivada respecto al tiempo de la función candidata de Liapunov V está localmente definida negativa, esto es si existe un entorno \mathcal{B} de 0 tal que:*

$$\dot{V}(x) < 0 \quad \forall x \in \mathcal{B} \setminus \{0\}$$

entonces el equilibrio es localmente atractivo.

- **Equilibrio globalmente atractivo** *Si las funciones candidatas de Liapunov V están definidas como positiva sobre todo el dominio y si su derivada respecto*

al tiempo es globalmente definida como negativa, esto es

$$\dot{V}(x) < 0 \quad \forall x \in \mathbb{R}^n \setminus \{0\}$$

entonces el equilibrio es globalmente atractivo.

Apéndice B

Matrices: Definiciones y propiedades

En este apéndice se dan conceptos básicos y propiedades del álgebra matricial que resultan de interés para el buen desarrollo de este trabajo, los cuales pueden consultarse en [32].

Se considera A una matriz cuadrada de dimensiones $n \times n$ de la forma

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & \dots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & a_{n3} & \dots & a_{nn} \end{pmatrix}.$$

Definición B.0.1. Una matriz A es **antisimétrica** si $a_{ij} = -a_{ji}$. En particular $a_{ii} = -a_{ii}$ por lo que $a_{ii} = 0$.

Definición B.0.2. Sean $A, B \in \mathcal{M}_n(\mathbb{F})$. Se dice que A y B son **similares** (o **semejantes**) si existe una matriz $P \in \mathcal{M}_n(\mathbb{F})$ tal que P es invertible y $P^{-1}AP = B$. En este caso escribimos $A \sim B$.

Definición B.0.3. La matriz A es **irreducible** si no es semejante, vía permutaciones de filas y columnas, a una matriz triangular superior por bloques.

Definición B.0.4. La matriz A es **negativa y diagonalmente dominante** si existe un vector d con $d_i > 0$ para todo i tal que $a_{ii}d_i + \sum_{j \neq i} |a_{ij}|d_j < 0$ para todo i .

Si A es una matriz cooperativa, esta condición se transforma en que Ad tiene todas sus componentes menores que cero.

Definición B.0.5. Una matriz es **estable** si todos sus valores propios tienen parte real menor que cero.

Teorema B.0.1. Perron-Frobenius Sea A una matriz real cuadrada con elementos no negativos. Entonces:

- Existe un único valor propio no negativo λ que es dominante, es decir $\lambda \geq |\mu|$ para cualesquiera otros valores propios μ de A (que pueden ser positivos, negativos o incluso complejos).
- A tiene valores propios no nulos por la izquierda y a la derecha, u y v respectivamente, asociados a λ y tales que $u_i \geq 0$ y $v_i \geq 0$ es decir:

$$uA = \lambda u, Av = \lambda v$$

Definición B.0.6. Radio Espectral Sean $\lambda_1, \dots, \lambda_n$ los valores propios (reales o complejos) de una matriz $A \in \mathbb{C}^{n \times n}$, entonces su radio espectral se define como:

$$\rho(A) := \max_i (|\lambda_i|)$$

Bibliografía

- [1] G. Adomian. Nonlinear stochastic operator equations. *Academic Press, Orlando*, 1986.
- [2] G. Adomian. A review of the decomposition method in applied mathematics. *Journal of mathematical analysis and applications*, 1988.
- [3] Steve Baigent. Lotka-volterra dynamics - an introduction. *UCL*, 2010.
- [4] Alfredo Cano Cancela. *Sistemas Lotka Volterra en dinámica poblacional.*, 2011.
- [5] P.A. Devijver y J. Kittler. *Pattern Recognition: A Statistical Approach*. Prentice Hall International, London., 1982.
- [6] Julian J. Faraway. *Linear Models with R*. Chapman and Hall/CRC, 2014.
- [7] José F. García-Mazcorro, Elvira Garza-González, Alicia G. Marroquín-Cardona, y José L. Tamayo. Characterization, influence and manipulation of the gastrointestinal microbiota in health and disease. *Gastroenterol Hepatol*, 38:445–466, 2015.
- [8] Mark R. Gardner y W Ross Ashby. Connectance of large dynamic systems: Critical value for stability. *Nature Publishing Group*, 1970.
- [9] B.S. Goh. Global stability in two species interactions. *Math Biol.*, 1979.
- [10] Trevor Hastie, Robert Tibshirani, y Jerome Friedman. *The Elements of Statistical Learning*. Chapman and Hall/CRC, Springer.

-
- [11] M. W. Hirsch, S. Smale, y R. L. Devaney. *Differential Equations, Dynamical Systems and An Introduction to Chaos*, tomo 60 de *Pure and Applied Mathematics*. Elsevier(USA), 2004.
- [12] J. Hofbauer y K. Sigmund. *Evolutionary Games and Population Dynamics*. Cambridge University Press, 1998.
- [13] G B Huffnagle, R P Dickson, y N W Lukacs. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunology.*, 2017.
- [14] HuiZou2017 y Trevor Hastie. Regularization and variable selection via the elastic net. *J. R. Statist. Soc. B.*, 2005.
- [15] EI Hussein, JH Jacob, MAK Shakhathreh, MA Abd Al-Razaq, ASF Juhmani, y CT Cornelison. Detection of antibiotic-producing actinobacteria in the sediment and water of ma'in thermal springs (jordan). *Germes.*, 8, 2018.
- [16] Kyu Han Lee, Aubree Gordon, Kerby Shedden, Guillermina Kuan, Sophia Ng, Angel Balmaseda, y Betsy Foxman. The respiratory microbiome and susceptibility to influenza virus infection. *Annals of Epidemiology.*, 2018.
- [17] Randall J. LeVeque. *Finite Difference Methods for Ordinary and Partial Differential Equations. Steady-State and Time-Dependent Problems*. Society for industrial and Applied Mathematics., 2007.
- [18] X. G. Luo. A two step adomian descomposition method. *Appl. Math. Comput.*, 2005.
- [19] Berry MA, White JD, Davis TW, Jain S, Johengen TH, Dick GJ, Sarnelle O, y Deneff VJ. Are oligotypes meaningful ecological and phylogenetic units? a case study of microcystis in freshwater lakes. *Front. Microbiol.*, 2017.
- [20] R. May. Will a large complex system be stable? *Nature*, 1972.
- [21] Eren A Murat, Morrison Hilary G, Lescault Pamela J, Reveillaud Julie, Vineis Joseph H, y Sogin Mitchell L. Minimum entropy decomposition: Unsupervised oligotyping for sensitive partitioning of high-throughput marker gene sequences. *The ISME Journal*, 2017.

-
- [22] Shmuel Olek. An accurate solution to the multispecies lotka -volterra equations. *Society for Industrial and Applied Mathematics*, 1994.
- [23] Jose S. Cánovas Peña. *Métodos Numéricos para las ecuaciones diferenciales.*, 2009.
- [24] Payam Refaeilzadeh, Lei Tang, y Huan Lui. k-fold cross-validation. *Arizona State University*, 2008.
- [25] Jing Ruang, Yanhua Tan, y Changsheng Zhang. A modified algorithm for approximate solutions of lotka volterra systems. *Elsevier Ltd. SciVerse ScienceDirect.*, 2011.
- [26] A. Répaci. Nonlinear dynamical systems: on the accuracy of adomian's decomposition method. *Appl. Math. Lett.* 3, 1990.
- [27] Patrick D. Schloss, Sarah L. Westcott, Thomas Ryabin, Justine R. Hall, Martin Hartmann, Emily B. Hollister, Ryan A. Lesniewski, Brian B. Oakley, Donovan H. Parks, Courtney J. Robinson, Jason W. Sahl, Blaz Stres, Gerhard G. Thallinger, David J. Van Horn, y Carolyn F. Weber. Introducing mothur: Open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities. *Applied and Environmental Microbiology*, 2009.
- [28] Héctor Alejandro Serrano-Coll, Miryan Sánchez-Jiménez, y Nora Cardona-Castro. Knowledge of the microbiota of the oral cavity through the metagenomic. *CES Odontología*, 2015.
- [29] Hyun-Seob Song, William Cannon, Alexander Beliaev, y Allan Konopka. Mathematical modeling of microbial community dynamics: A methodological review. *Processes*, 2014.
- [30] Richard R. Stein, Vanni Bucci, Nora C. Toussaint, Charlie G. Buffie, Gunnar Räscher, Eric G. Pamer, Chris Sander, y João B. Xavier. Ecological modeling from time-series inference: Insight into dynamics and stability of intestinal microbiota. *PLOS. Computational Biology.*, 2013.

-
- [31] Joshep T.A., Shenhav L., Xavier J.B., Halperin E., y Peér I. Compositional lotka-volterra describes microbial dynamics in the simplex. *Plos Computational Biology*, 2020.
- [32] Terence Tao. *Topics in random matrix theory*. Department of Mathematics, UCLA, Los Angeles., 2012.
- [33] Robert Tibshirani. Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 58(1):267–288, 1996. ISSN 00359246.
- [34] V. Volterra. *Leçons sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie*. Gauthier-Villars et Cie., 1931.
- [35] Eugene P. Wigner. Characteristic vectors of bordered matrices with infinite dimensions. *Ann. of Math*, 1955.
- [36] M. L. Zeeman. Extinction in lotka-volterra systems. *Am. Math. Soc.*, 1995.
- [37] Hui Zou y Trevor Hastie. Regularization and variable selection via the elastic net. *J. R. Statist. Soc. B.*, 2005.