



Centro de Investigación en Matemáticas A.C.

---

---

**Estabilidad y  
comportamiento asintótico de  
sistemas de ecuaciones diferenciales  
para el control de microorganismos  
mediante la aplicación de biocidas.**

**T E S I S**

que para obtener el grado de

**Doctor en Ciencias**

con especialidad en

**Matemáticas Aplicadas**

P R E S E N T A:

**Brenda Tapia Santos**

DIRECTOR DE TESIS:

**Dr. Jorge Xicotencatl Velasco Hernández.**

Marzo del año 2006      Guanajuato, Gto. México



# Índice general

<b>Introducción</b>	<b>v</b>
<b>1. Antecedentes y Construcción del Modelo.</b>	<b>1</b>
1.1. El modelo básico en un quimiostato. . . . .	1
1.2. Construcción del Modelo. . . . .	3
<b>2. Sensibilidad de la variante fenotípica a partir de su origen.</b>	<b>7</b>
2.1. Estabilidad Local . . . . .	8
2.2. Estabilidad Global . . . . .	12
2.3. Resultados Numéricos . . . . .	16
<b>3. Sensibilidad de la variante fenotípica, considerando su papel ante el inhibidor.</b>	<b>21</b>
3.1. Estabilidad Local . . . . .	21
3.1.1. Resultados Numéricos . . . . .	29
3.2. Estabilidad Global. . . . .	33
3.2.1. Resultados Numéricos . . . . .	43
<b>4. Autoreplicación de la variante fenotípica, considerando su origen.</b>	<b>47</b>
4.1. Estabilidad Local . . . . .	48
4.2. Estabilidad Global . . . . .	50
4.3. Resultados Numéricos . . . . .	51
<b>5. Autoreplicación de la variante fenotípica, considerando su resistencia al inhibidor.</b>	<b>55</b>
5.1. Estabilidad Local . . . . .	55
5.2. Estabilidad Global. . . . .	59
5.3. Resultados Numéricos . . . . .	65
<b>6. Mutación y Cambio Fenotípico: Caso general, considerando el origen de las bacterias.</b>	<b>71</b>
6.1. Estabilidad Local . . . . .	72
6.2. Estabilidad Global . . . . .	74
6.3. Resultados Numéricos . . . . .	74
<b>7. Mutación y Cambio Fenotípico: Caso general.</b>	<b>79</b>
7.1. Estabilidad Local . . . . .	79
7.2. Estabilidad Global. . . . .	84

7.3. Resultados Numéricos . . . . .	89
<b>Resumen y conclusiones</b>	<b>95</b>
<b>Apéndice</b>	<b>97</b>
A.1. Algunas definiciones, lemas y teoremas importantes. . . . .	97
A.2. Existencia y estabilidad del punto $E_2$ ( $m_1 = m_2, \mu = 0$ , modelo (2.1)). . . . .	98
A.3. Estabilidad de los puntos $E_1, E_3$ y $E_5$ ( $m_1 = m_2, \mu = \lambda = 0$ , modelo (2.1)). . . . .	100
A.4. Existencia y estabilidad del punto $E_4$ ( $m_1 \neq m_2, \mu = 0$ , modelo (3.1)). . . . .	101
A.5. Estabilidad del punto $E_5$ ( $m_1 \neq m_2, \mu = 0$ , modelo (3.1)). . . . .	101
A.6. Estabilidad de los puntos $E_1, E_2$ y $E_3$ ( $m_1 = m_2$ , modelo (4.1)). . . . .	102
A.7. Existencia del punto no trivial ( $m_1 = m_2, \mu = 0$ , modelo (6.1)). . . . .	103
A.8. Estabilidad del punto $E_3$ ( $m_1 \neq m_2, \phi = 1$ , modelo (7.1)). . . . .	105
A.9. Estabilidad del punto $E_4$ ( $m_1 \neq m_2, \phi = 0$ , modelo (7.1)). . . . .	106
A.10. Existencia del punto no trivial ( $m_1 \neq m_2, \mu = 0$ , modelo (7.1)). . . . .	107
A.11. Estabilidad del punto $E_5$ ( $m_1 \neq m_2, \mu = 0$ , modelo (7.1)). . . . .	107
A.12. Existencia del punto no trivial ( $m_1 \neq m_2$ , caso general, modelo (7.1)). . . . .	108

# Introducción

La existencia de microorganismos resistentes a la exposición de antibióticos es un fenómeno creciente que, desde principios de la era antibiótica, ha atraído la atención de los científicos. Dicha resistencia se debe, principalmente, a que el uso de antibióticos produce alteraciones en la ecología natural de los microorganismos; trayendo como consecuencia, el surgimiento de nuevos y diversos tipos de bacterias; o bien, ocasionando que los organismos originales presenten variantes resistentes a las drogas [29]. El problema no sólo se traduce en el surgimiento de nuevos microorganismos resistentes, sino en cómo éstos afectan el ambiente y la dinámica de los organismos que originalmente se encontraban ahí; generando comportamientos de competencia.

En la literatura se pueden encontrar diversos modelos de competencia entre dos o más especies, entre los que se encuentran los estudiados por Waltman ([28], [27], [9], [2]). En estos modelos, Waltman considera dos tipos de bacterias, sometidos a la presencia de un inhibidor o antibiótico; una de las bacterias es considerada sensible a éste y la otra resistente al mismo. Sin embargo, ninguna de las bacterias surge a partir de la otra como consecuencia del efecto del inhibidor, es decir, estos modelos consideran que las bacterias son independientes una de la otra.

Considerando lo anterior, el objetivo de este trabajo es la construcción y estudio de un modelo, que describa la dinámica entre tres bacterias compitiendo por una misma fuente de nutriente, en un medio sometido a la presencia de un inhibidor. Una de las bacterias (bacteria silvestre) es considerada sensible a éste y las otras dos surgen de la primera como consecuencia de dos tipos de resistencia: Mutación y cambios en el fenotipo. En la construcción del modelo se supondrá que, debido a la evidencia científica existente, una fracción de las bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres nacen sensibles al inhibidor y otra fracción lo hace siendo resistentes al mismo (capítulo 1).

El estudio del modelo consiste en determinar la dinámica de los tres tipos de bacterias; para ello se obtendrán los puntos de equilibrio con sus respectivas estabilidades. Se demostrará la estabilidad global, mediante el uso de dos herramientas matemáticas importantes en el estudio de sistemas dinámicos: el Lema de Fluctuaciones y las funciones de Liapunov. Para lograr lo anterior, se considerarán los siguientes casos:

- El caso cuando todas las nuevas bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres nacen con sensibilidad al inhibidor (capítulos 2 y 3).
- El caso cuando todas las nuevas bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres nacen resistentes al inhibidor (capítulos 4 y 5).
- El caso general; cuando una fracción de nuevas bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres son sensibles al inhibidor y otra fracción de las mismas son resistentes (capítulos 6

y 7).

En cada uno de los casos anteriores se supondrán dos subcasos:

- (i) Cuando la función que determina el consumo de nutriente es la misma para las tres bacterias (por el hecho de tener el mismo origen biológico).
- (ii) Cuando la función que determina el consumo de nutriente es distinta para cada bacteria (debido a las diferencias que el inhibidor produce en ellas).

El resumen y conclusiones del trabajo pueden verse en el capítulo 8 y como parte final del trabajo se encuentra el apéndice, conteniendo algunas definiciones, lemas y teoremas importantes usados en las demostraciones de los resultados aquí obtenidos; así mismo se encuentra la explicación detallada de algunos resultados que, por lo complicado de la notación usada para su obtención, no fueron descritos a lo largo de los diferentes capítulos.

# Capítulo 1

## Antecedentes y Construcción del Modelo.

Uno de los aspectos más importantes de la biología matemática es la modelación de procesos biológicos tales como la competencia entre dos o más organismos. El modelo más simple de competencia entre organismos ocurre en el quimiostato, el cual es importante ya que en él se llevan a cabo experimentos de sistemas bacteriológicos en competencia bajo condiciones controlables de laboratorio [5], [12], [23], [16], [19]. Básicamente consiste de tres recipientes conectados por bombas. El primer recipiente se llama “biberón” y contiene todas las condiciones esenciales para el crecimiento de los microorganismos, entre las que se encuentra el nutriente que será suministrado por el experimentador; el resto de los microorganismos comprende bacterias y, dependiendo de la dinámica que se esté tratando de estudiar, una o más sustancias químicas. El contenido del “biberón” es bombeado a una tasa constante dentro del segundo recipiente, donde la reacción que se produce involucrará una carga de microorganismos. Este recipiente se llama “recipiente de reacción” y su contenido es bombeado a la misma tasa constante que antes en un último recipiente llamado “recipiente de desagüe” el cual contendrá nutriente, organismos y quizá algunos productos originados por los organismos en el recipiente de reacción. Debido a que las tasas de bombeo entre los distintos recipientes son iguales, el volumen del recipiente de reacción siempre es constante.

De entre los modelos matemáticos usados para la modelación de procesos biológicos, uno de los más estudiados es el del quimiostato y esto se debe, particularmente a que los parámetros involucrados en este tipo de modelos son medibles en laboratorio y los experimentos comprueban que la matemática es capaz de predecir eventos biológicos.

### 1.1. El modelo básico en un quimiostato.

El modelo básico de competencia en un quimiostato supone una tasa de consumo de nutriente tipo Monod, también conocida como función tipo Michaelis-Menten (en cinética de enzimas) [21], [20]. Este tipo de funciones relaciona la velocidad de una reacción enzimática catalizada con la concentración del sustrato:

$$f(S) = \frac{mS}{a + S}$$

Donde  $S$  se llama la concentración molar del sustrato,  $m$  es la tasa de crecimiento máximo (o máxima velocidad, con unidades  $1/t$ ) y  $a$ , la constante de Michaelis-Menten (o saturación media cuyas unidades son de concentración) [3]. Tanto  $m$  como  $a$  pueden ser medidas experimentalmente, es por ello que este tipo de funciones es aceptada por los ecólogos. Sin embargo, se podría suponer otro tipo de funciones mucho mas generales, donde la monotonía en  $S$  y un límite ( $m$ ) cuando  $S$  tiende a infinito, son propiedades usualmente suficientes (de esta manera se garantiza que entre más nutriente hay en el medio, hay más consumo pero sin que éste sobrepase de un cierto límite) [21], [20].

El modelo dado en [22] describe, de manera sencilla, la dinámica de una competencia entre especies dentro de un quimiostato. Este modelo supone que  $S(t)$  es la concentración del nutriente en el recipiente de reacción al tiempo  $t$ ,  $S^{(0)}$  la concentración del nutriente en el recipiente llamado biberón;  $D$  la tasa de dilución, relacionada con la tasa de flujo del nutriente  $F$  y el volumen del recipiente de reacción mediante  $D = F/V$ ; y  $x(t)$  y  $y(t)$  las concentraciones de los organismos en competencia por la fuente de nutriente. De este manera, el modelo básico de competencia en un quimiostato está dado por:

$$\begin{aligned} S' &= (S^{(0)} - S)D - \frac{Sm_1}{a_1 + S}x - \frac{Sm_2}{a_2 + S}y \\ x' &= x\left(\frac{Sm_1}{a_1 + S} - D\right) \\ y' &= y\left(\frac{Sm_2}{a_2 + S} - D\right) \end{aligned} \quad (1.1)$$

$D$  y  $S^{(0)}$  son controladas por el experimentador y pueden ser consideradas como las variables ambientales mientras que  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $a_1$  y  $a_2$  son propiedades de cada organismo y son medidas en laboratorio. El modelo descrito por (1.1) puede ser modificado de diversas maneras [22], algunas de las cuales son:

- Introducir mas competidores
- Considerar distintas tasas de dilución para los organismos
- Introducir inhibidores al crecimiento de los organismos

Las dos primeras modificaciones llevan a una generalización del modelo básico de quimiostato. La tercera sugerencia es de principal interés en problemas de biorremediación debido a que este tipo de modelos consideran dos organismos compitiendo por un nutriente en presencia de un agente inhibidor, el cual es introducido al sistema por el experimentador y normalmente afecta la dinámica de crecimiento de uno de los organismos mientras que para el otro no representa ningún tipo de efecto. Entonces, en términos ecológicos, se considera al segundo organismo como el encargado de desintoxicar el entorno. Desde el punto de vista de competencia se desea saber bajo qué condiciones este organismo logra sobrevivir [22]. El modelo original formulado bajo estas suposiciones es el de Lenski y Hattingh [13]. Este tipo de modelos se denominan problemas de inhibición externa.

Un problema alternativo surge cuando se considera que, en lugar de que el inhibidor sea introducido en el quimiostato, uno de los organismos competidores sea quien lo produce (a algún costo de su crecimiento); evidencia biológica de esto puede ser encontrada en [4], [10] y [14]. Este tipo de problemas es llamado de inhibición interna. De igual forma, los inhibidores tanto externos como

internos pueden clasificarse en simples o letales, esto dependiendo de la manera en que interfieren con la reproducción del organismo. El inhibidor simple solo disminuye su capacidad de consumo del nutriente, mientras que el letal, como su nombre lo indica, es aquel que mata al organismo al contacto [28].

El modelo que se construirá en la siguiente sección, considera una sola bacteria la cual, bajo el efecto de un inhibidor externo no letal, presenta fenómenos que dan origen a tres tipos distintos de bacteria: la bacteria silvestre original, una bacteria genéticamente igual a la silvestre pero con características fenotípicas distintas que la hacen resistente al inhibidor y una bacteria que ha mutado de la silvestre, es decir, con características genéticas distintas que también la harán resistente al inhibidor.

## 1.2. Construcción del Modelo.

El estudio de la resistencia a un antibiótico o inhibidor es un desafío debido a que la población de microorganismos sometida a dichas sustancias puede presentar cambios ya sean genéticos (como la resistencia a las quinolonas en el tratamiento de *E. coli* [1], [6]) o fenotípicos (como la resistencia a los glicopeptidos en el tratamiento de *E. faecium* [11] o la resistencia a la penicilina [18], [15]). Existe evidencia científica acerca de estos dos mecanismos de resistencia.

Miller [6] mostró que, al someter dos tipos de bacteria *E. coli* (una silvestre y otra con una inhibición temporal en la división celular), a la exposición de antibióticos  $\beta$ -lactano (penicilina, cefuroxan, etc.); la bacteria silvestre fué eliminada del medio, mientras que, aquellas a las que se les inhibió temporalmente la división celular lograron sobrevivir, es decir, se limitó el efecto bactericida de estas drogas.

Por otro lado, Balaban et. al [18], da evidencia sobre la persistencia de células de *E. coli* expuestas a penicilina; ellos mostraron que, después de un tiempo de someter la bacteria al antibiótico y remover éste; existe una fracción de células sobrevivientes las cuales, no han adquirido resistencia genética al antibiótico y cuya diferencia con las bacterias silvestres es la disminución en su tasa de crecimiento, es decir, sobreviven como una población que es sensible al antibiótico.

En este trabajo se presenta un modelo de competencia entre tres especies de bacterias en estado planctónico compitiendo por un nutriente en un medio donde una concentración de biocida o inhibidor es introducido. Para ello, se construye un modelo matemático de competencia donde  $u$  indica la concentración de una cepa sensible a un biocida, inhibidor o antibiótico el cual es introducido en el sistema y cuya concentración se denotará por  $Q$ . Como consecuencia de esta sensibilidad, la bacteria  $u$  puede mutar o presentar un cambio fenotípico. La primera acción es un proceso de adaptación al medio y no depende de la concentración de biocida presente en el sistema, este tipo de cambio será modelado por el término  $\mu u$  donde  $\mu$  es la tasa de mutación. La segunda acción es consecuencia del biocida que está afectando al medio. Es por ello que este fenómeno es modelado por el término  $\alpha(1 - \phi(Q))$  donde  $\alpha$  es la tasa de cambio fenotípico y el término  $1 - \phi(Q)$  indica la magnitud del fenómeno. La función  $\phi(Q)$  denota el grado de inhibición que el biocida tiene sobre la bacteria  $u$ , de acuerdo con [13] se supondrá que  $\phi(Q) = e^{-\lambda Q}$  y entonces, si la cantidad del biocida es pequeña el cambio también lo es. Se denotará por  $v_0$  a la cepa mutada y por  $v_1$  a la variante fenotípica. Estas dos cepas son resistentes al biocida y competirán con  $u$  por la fuente de nutriente cuya concentración es denotada por  $S$ . Debido a que  $u$  es sensible a la presencia del inhibidor, su consumo de nutriente se verá afectada por éste mediante la función  $\phi(Q)$  antes mencionada.

Se denotará como  $\Omega$  al conjunto de valores que las variables del modelo pueden tomar (plano fase) y se definirá como

$$\Omega = \{(S, u, v_0, v_1, Q) | S \geq 0, u \geq 0, v_0 \geq 0, v_1 \geq 0, Q \geq 0\}. \quad (1.2)$$

Como en [22], se supondrá que el nutriente es agregado al quimiostato a una tasa constante  $S^{(0)}D$  y que las tasas de consumo del nutriente son modeladas por funciones del tipo Michaelis-Menten tal como en el modelo básico de quimiostato (1.1). De igual forma, se supondrá que el inhibidor o biocida es introducido al quimiostato con una tasa constante  $Q^{(0)}D$  y su concentración se ve afectada por su degradación natural y por la absorción de éste por parte de las bacterias resistentes a él ( $v_0$  y  $v_1$ ) [27], [28], [9], [2].

Dado que existe evidencia científica de que una población genéticamente homogénea (no mutante) puede sobrevivir a la exposición de stress tal como a la aplicación de antibióticos, y además; que a diferencia de las resistentes mutantes, las bacterias que surgen de las fenotípicamente resistentes permanecen sensibles al antibiótico [18]; se supondrá que  $\gamma$  es la fracción de bacterias fenotípicamente resistentes que nacen sensibles y que  $\beta$  es la fracción de bacterias resistentes que sobreviven a la exposición del antibiótico. De esta forma el modelo para el presente trabajo está dado por

$$S' = (S^{(0)} - S)D - \frac{Sm_1}{a_1 + S}(u\phi(Q) + v_1) - \frac{Sm_2}{a_2 + S}v_0 \quad (1.3a)$$

$$u' = \frac{Sm_1}{a_1 + S}(u\phi(Q) + \gamma v_1) - (\mu + D + \alpha(1 - \phi(Q)))u \quad (1.3b)$$

$$v_0' = v_0\left(\frac{Sm_2}{a_2 + S} - D\right) + \mu u \quad (1.3c)$$

$$v_1' = v_1\left(\frac{Sm_1}{a_1 + S}\beta - D\right) + \alpha(1 - \phi(Q))u \quad (1.3d)$$

$$Q' = (Q^{(0)} - Q)D - \frac{hQ}{g + Q}(v_0 + v_1) \quad (1.3e)$$

donde  $\gamma + \beta = 1$  ya que no hay perdida ni ganancia en la cantidad de bacterias resistentes dentro del sistema.

Con la finalidad de reducir el número de parámetros involucrados en (1.3) se adimensionalizará el modelo, para lo cual se deben reescalar las variables involucradas. Primero se reescalan las unidades de concentración de  $S, u, v_1$  y  $v_0$  utilizando para ello la concentración inicial  $S^{(0)}$ . Este escalamiento lleva a reemplazar  $a$  por  $a/S^{(0)}$ . Para escalar el tiempo se utiliza la tasa de dilución (con unidades 1/tiempo), es decir,  $\bar{t} = Dt$ . Esto reduce  $D$  a la unidad y reemplaza  $m$  por  $m/D$ ,  $\mu$  por  $\mu/D$  y  $\alpha$  por  $\alpha/D$ . Finalmente se reescala  $Q$  mediante  $Q^{(0)}$  lo cual lleva a reemplazar  $h$  por  $S^{(0)}h/DQ^{(0)}$  y  $\bar{g} = g/Q^{(0)}$ . En el sistema (1.3) se tiene que  $\phi(Q) = e^{-\lambda Q}$ , así que ahora se tendrá  $\phi(Q) = e^{-\lambda Q^{(0)}(Q/Q^{(0)})}$  entonces la nueva variable es  $Q/Q^{(0)}$  y el nuevo parámetro es  $\lambda Q^{(0)}$  [27], [28], [9], [2]. El modelo que se obtiene después de estos cambios y omitiendo las barras,

está dado por

$$S' = 1 - S - \frac{Sm_1}{a_1 + S}(u\phi(Q) + v_1) - \frac{Sm_2}{a_2 + S}v_0 \quad (1.4a)$$

$$u' = \frac{Sm_1}{a_1 + S}(u\phi(Q) + \gamma v_1) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q)))u \quad (1.4b)$$

$$v_0' = v_0\left(\frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1\right) + \mu u \quad (1.4c)$$

$$v_1' = v_1\left(\frac{Sm_1}{a_1 + S}\beta - 1\right) + \alpha(1 - \phi(Q))u \quad (1.4d)$$

$$Q' = 1 - Q - \frac{hQ}{g + Q}(v_0 + v_1) \quad (1.4e)$$

**Observación 1.** *Obsérvese que, al sumar las primeras cuatro ecuaciones del sistema (1.4) se tiene que:*

$$S' + u' + v_0' + v_1' \leq 1 - S - u - v_0 - v_1$$

*o, usando un teorema de comparación,*

$$S(t) + u(t) + v_0(t) + v_1(t) \leq 1 + ce^{-t}.$$

*Entonces, dado que cada elemento de la suma es positivo se tiene que, las cuatro concentraciones están acotadas. Más aún, las coordenadas de cualquier omega límite deberán satisfacer  $S + u + v_0 + v_1 \leq 1$ . Por otra parte, debido a que  $Q(t)$  satisface*

$$Q'(t) \leq 1 - Q(t)$$

*entonces*

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} Q(t) \leq 1$$

*En consecuencia, el lado derecho de (1.4) está acotado, así, cuando sea posible probar que el límite cuando  $t \rightarrow \infty$  de una variable existe, se tendrá que el límite de la derivada temporal es cero.*

Considerando la observación anterior, el estudio del modelo (1.4) se realizará en tres etapas:

1. En la primera etapa se considera que el tipo de inhibidor  $Q$  que se aplica en el sistema es tal que no permite la auto-reproducción de bacterias fenotípicamente resistentes, es decir,  $\gamma = 1$  y por consiguiente  $\beta = 0$ .
2. La segunda etapa consistirá en estudiar el modelo (1.4) bajo la suposición de que las nuevas bacterias fenotípicamente resistentes son resistentes al inhibidor, es decir, se tiene una auto-replicación de la cepa resistente  $v_1$ . Matemáticamente esto significa que  $\gamma = 0$  y en consecuencia  $\beta = 1$ .
3. Finalmente, en la tercera etapa se estudia el modelo en su forma general, es decir, suponiendo que hay bacterias fenotípicamente resistentes que sobreviven a la exposición del inhibidor y de las cuales, una fracción  $\gamma$  tiene descendencia sensible al inhibidor y, una fracción  $\beta$  es capaz de reproducirse manteniendo su naturaleza resistente al mismo. Lo anterior equivale a considerar en el modelo dado por (1.4) valores para  $\gamma$  y  $\beta$  en el intervalo  $(0, 1)$ , satisfaciendo la relación  $\gamma + \beta = 1$ .

En cada una de las etapas descritas anteriormente, se considerarán los casos:

- (i) Cuando las funciones de consumo de nutriente son iguales para los tres tipos de bacteria
- (ii) Cuando las funciones de consumo son distintas.

La justificación biológica para considerar el caso (i) se debe al hecho de que  $v_0$  y  $v_1$  son el mismo microorganismo que  $u$  (proviene de él) y la única diferencia entre ellos, si es que hay, está en los efectos que el biocida ejerce sobre ellos.

Por otro lado, el caso (ii) cobra sentido si se toma en cuenta la resistencia que cada una de las bacterias pueda tener a la presencia del inhibidor y el hecho de que, dicha resistencia, afectará los requerimientos de nutriente de cada una de ellas.

## Capítulo 2

# Sensibilidad de la variante fenotípica a partir de su origen.

Dentro de la medicina se considera que la efectividad de un antibiótico está determinada por la cantidad de células enfermas que éste logra eliminar. Sin embargo, el uso de antibióticos puede crear cambios en la población, haciendo que surjan poblaciones nuevas, las cuales pueden llegar a ser resistentes a tales drogas; de manera análoga se puede medir la capacidad de los inhibidores dentro de los modelos en quimiostatos. En el modelo de quimiostato que se presenta en este trabajo, se considera que las nuevas poblaciones antes mencionadas son variantes fenotípicas y mutaciones de la bacteria silvestre original. En esta primera etapa de estudio del modelo (1.4) se considera que el inhibidor que se está agregando al quimiostato hace que las nuevas bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres, sean sensibles al inhibidor, es decir, el inhibidor no permite la auto-reproducción de la variante fenotípica. Matemáticamente esto equivale a considerar en (1.4) que  $\gamma = 1$  y en consecuencia  $\beta = 0$ .

Como un primer caso de estudio se considerará que las funciones de consumo para las tres bacterias son las mismas, esto debido a que las bacterias involucradas en el modelo tienen el mismo origen (la bacteria  $u$ ), y la única diferencia entre ellas (si es que la hay), es el efecto del inhibidor sobre las mismas. Matemáticamente, esto equivale a considerar en (1.4) que las tasas de crecimiento máximo  $m_1$  y  $m_2$  al igual que las constantes de Michaelis-Menten  $a_1$  y  $a_2$  son iguales entre sí, esto es,  $m_1 = m_2 = m$  y  $a_1 = a_2 = a$ . Esta suposición llevará a una reducción en el número de parámetros involucrados en (1.4) reduciendo el modelo a:

$$S' = 1 - S - \frac{Sm}{a + S} (u\phi(Q) + v_1 + v_0) \quad (2.1a)$$

$$u' = \frac{Sm}{a + S} (u\phi(Q) + v_1) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q)))u \quad (2.1b)$$

$$v_0' = v_0 \left( \frac{Sm}{a + S} - 1 \right) + \mu u \quad (2.1c)$$

$$v_1' = \alpha(1 - \phi(Q))u - v_1 \quad (2.1d)$$

$$Q' = 1 - Q - \frac{hQ}{g + Q} (v_0 + v_1) \quad (2.1e)$$

## 2.1. Estabilidad Local

En esta sección se abordará el problema de hallar los puntos de equilibrio del sistema (2.1) así como la estabilidad de estos. A partir de la observación hecha en el capítulo anterior se tiene que el lado derecho del sistema (2.1) está acotado y cualquier omega límite deberá satisfacer  $S + u + v_0 + v_1 \leq 1$  (ver observación 1).

Antes de mostrar los resultados obtenidos considérese lo siguiente:

**Observación 2.** *Supóngase que  $p$  y  $S$  representan, respectivamente, la concentración de cierta población y el nutriente del cual ésta se alimenta. Si el crecimiento de la población depende únicamente del consumo de nutriente (modelado mediante una función tipo Monod), y de la tasa intrínseca de muerte de la población, se tiene que:*

$$S' = 1 - S - \frac{Sm}{a + S}p \quad (2.2)$$

$$p' = p \left( \frac{Sm}{a + S} - 1 \right)$$

Si se define  $\lambda_0$  como la solución de la ecuación  $\frac{\lambda_0 m}{a + \lambda_0} = 1$ , entonces (2.2) se puede reescribir como:

$$S' = 1 - S - \frac{Sm}{a + S}p \quad (2.3)$$

$$p' = p \left( \frac{S - \lambda_0}{a + S} \right) (m - 1)$$

Considerando (2.2) se tiene la extinción del organismo en cualquiera de los siguientes casos:

- $m < 1$  ( $\lambda_0 < 0$ ).
- $m > 1$  y  $\lambda_0 \geq 1$ .

Por otro lado, si  $\lambda_0 < 1$  y  $m > 1$  entonces  $\lim_{t \rightarrow \infty} p(t) = 1 - \lambda_0$  y  $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = \lambda_0$ . Así, el parámetro  $\lambda_0$  tendrá sentido (será positivo) si  $m > 1$ , y recibe el nombre de parámetro de rompimiento pues su valor determina la dinámica de la población  $p$ .

A partir de la observación anterior y, al igual que en [28], [27], [9], [2]; se define  $\lambda_0$  como el parámetro de rompimiento para la concentración de  $v_0$  en (2.1c), mediante la solución de la ecuación

$$\frac{\lambda_0 m}{a + \lambda_0} = 1$$

Así, los puntos de equilibrio posibles para el sistema (2.1) están dados por  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$  y  $E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^*)$  donde  $Q_1^*$  es la única raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(1 - \lambda_0)$ . El punto de equilibrio dado por  $E_0$  siempre existe mientras que el punto  $E_1$  existe cuando  $0 < \lambda_0 < 1$ . Calculando la matriz jacobiana del sistema (2.1) y sustituyendo  $E_0$  y  $E_1$  en ella, se obtiene el siguiente resultado

**Lema 1.** –El punto de equilibrio  $E_0$  es localmente estable si  $\lambda_0 > 1$  y  $\frac{m}{(m-1)\lambda_0+1} < \frac{\mu+1+\alpha_1}{e^{-\lambda}+\alpha_1}$   
 –El punto de equilibrio  $E_1$  siempre es localmente estable.

**Demostración** Las matrices variacionales correspondientes a  $E_0$  y  $E_1$  están dadas, respectivamente por:

$$A_0 = \begin{pmatrix} -1 & -\frac{m}{a+1}\phi(1) & -\frac{m}{a+1} & -\frac{m}{a+1} & 0 \\ 0 & A_{022} & 0 & \frac{m}{a+1} & 0 \\ 0 & \mu & \frac{m}{a+1} - 1 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha(1 - \phi(1)) & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{h}{g+1} & -\frac{h}{g+1} & -1 \end{pmatrix}$$

$$A_1 = \begin{pmatrix} -A_{111} & -\phi(Q_1^*) & -1 & -1 & 0 \\ 0 & A_{122} & 0 & 1 & 0 \\ A_{131} & \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha(1 - \phi(Q_1^*)) & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{hQ_1^*}{g+Q_1^*} & -\frac{hQ_1^*}{g+Q_1^*} & -A_{155} \end{pmatrix}$$

Donde

$$\begin{aligned} A_{022} &= \frac{m}{a+1}\phi(1) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(1))) \\ A_{111} &= 1 + \frac{am}{(a + \lambda_0)^2}(1 - \lambda_0) \\ A_{122} &= \phi(Q_1^*) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q_1^*))) \\ A_{131} &= \frac{am}{(a + \lambda_0)^2}(1 - \lambda_0) \\ A_{155} &= 1 + \frac{gh}{(g + Q_1^*)^2}(1 - \lambda_0) \end{aligned}$$

el correspondiente polinomio característico en la variable  $x$  para  $A_0$  está dado por

$$(1+x)^2 \left( \frac{m}{a+1} - 1 - x \right) P(x) = 0,$$

donde

$$P(x) = x^2 - \left[ \frac{me^{-\lambda}}{a+1} - (\mu + 2 + \alpha_1) \right] x - \left[ \frac{m}{a+1}(e^{-\lambda} + \alpha_1) - (\mu + 1 + \alpha_1) \right]$$

y  $\alpha_1 = \alpha(1 - e^{-\lambda})$ . A partir de esto se tiene que,  $E_0$  es localmente asintóticamente estable si y sólo si  $\frac{m}{a+1} - 1 < 0$ , y, simultáneamente, las raíces de  $P(x)$  tienen parte real negativa. Estas condiciones pueden ser resumidas como

$$\lambda_0 > 1 \quad y \quad \frac{m}{(m-1)\lambda_0 + 1} < \frac{\mu + 1 + \alpha_1}{e^{-\lambda} + \alpha_1}$$

De igual forma, el polinomio característico asociado a  $A_1$  en la variable  $x$  está dado por

$$\left( 1 + \frac{gh(1-\lambda_0)}{(g+Q_1^*)^2} + x \right) (x+1) \left( x + \frac{am}{(a+\lambda_0)^2}(1-\lambda_0) \right) R(x) = 0$$

donde

$$R(x) = x^2 + \left[ 2 - \phi(Q_1^*) + \mu + \alpha(1 - \phi(Q_1^*)) \right] x + \left[ 1 - \phi(Q_1^*) + \mu \right]$$

Del criterio de Routh-Hurwitz se puede ver que las raíces del polinomio  $R(x)$  tienen parte real negativa. Más aún, las raíces son reales pues el discriminante de  $R(x)$  está dado por

$$\alpha^2(1 - \phi(Q_1^*))^2 + (\phi(Q_1^*) - \mu)^2 + 2\alpha(1 - \phi(Q_1^*))(2 - \phi(Q_1^*) + \mu) > 0$$

Así,  $E_1$  es un nodo localmente estable. ■

Obsérvese que una de las condiciones para que  $E_0$  sea localmente asintóticamente estable no se satisface cuando existe el punto de equilibrio no trivial  $E_1$ ; entonces, si se quiere la existencia de ambos puntos de equilibrio ( $E_0$  y  $E_1$ ),  $E_0$  será inestable; por el contrario, si  $E_1$  no existe, entonces  $E_0$  es globalmente estable.

### Algunos casos especiales.

Cuando se supone que  $u \neq 0$ ,  $v_0 \neq 0$  y  $v_1 \neq 0$  se está estudiando un problema completo de competencia entre bacterias en un quimiostato. Antes de atacar este problema general de existencia y estabilidad local se estudiarán algunos casos particulares del modelo presentado en (2.1) los cuales ayudarán a tener alguna intuición sobre la dinámica del sistema. Los casos que se estudiarán son:

- (i) Cuando  $\lambda$  es pequeña ( $\phi(Q) \cong 1$ ), es decir, el efecto del biocida es mínimo.
- (ii) Cuando  $\lambda$  es grande ( $\phi(Q) \cong 0$ ), es decir, se tiene un alto grado de inhibición del biocida.
- (iii) Cuando  $\mu = 0$  pero  $\phi(Q) \neq 0$  y  $\phi(Q) \neq 1$ , es decir, no hay mutación.
- (iv) Cuando  $\mu = 0$  y  $\phi(Q) \cong 1$ , es decir, no hay mutación y el efecto del biocida es mínimo.
- (v) Cuando  $\mu = 0$  y  $\phi(Q) \cong 0$ , es decir, no hay mutación y además se tiene un alto grado de inhibición del biocida.

En los casos (i), (ii), (iv) y (v) se hace uso del teorema de Markus [25], [17] para poder considerar los valores límite de la función  $\phi(Q) = e^{-\lambda Q}$  cuando  $\lambda \rightarrow \infty$  y  $\lambda \rightarrow 0$ , es decir,  $\phi = 0$  y  $\phi = 1$  (ver apéndice A.1). En el caso (i) el biocida no inhibe  $u$ , así que el cambio fenotípico es eliminado mientras que, en el caso (ii) se tiene un alto grado de inhibición del biocida, es decir, se tiene el máximo cambio fenotípico que la bacteria silvestre puede presentar. Los únicos puntos de equilibrio para estos dos casos, donde la mutación aún tiene lugar por no depender de la concentración de biocida, están dados por  $E_0$  y  $E_1$  definidos de igual forma que antes. Sobre la estabilidad local de estos puntos se tiene el mismo resultado,  $E_0$  es inestable y  $E_1$  es localmente estable. El comportamiento de las soluciones para estos casos puede verse gráficamente en las figuras (2.1) para el caso (i) y (2.2) para el caso (ii).

En el caso (iii) se tiene que  $\mu = 0$  pero  $\phi(Q) \neq 0$  y  $\phi(Q) \neq 1$ , es decir, se trata del caso en que no hay mutación pero sí un cambio fenotípico. A partir de la ecuación (2.1c) cuando se supone que  $v_0 \neq 0$  se obtienen, al igual que antes, los puntos de equilibrio  $E_0$  y  $E_1$ , sin embargo, cuando se

considera el caso  $v_0 = 0$  y  $v_1 \neq 0$  (el caso  $v_1 = 0$  da origen a  $E_0$ ) se obtiene un modelo diferente el cual, si

$$G(\phi) < \min\left\{m, \frac{m}{a+1}\right\} \quad y \quad \frac{m}{a+1} > \frac{1+\alpha_1}{e^{-\lambda} + \alpha_1}$$

donde  $\alpha_1 = \alpha(1 - e^{-\lambda})$  y  $G(\phi) = \frac{1+\alpha(1-\phi)}{\phi+\alpha(1-\phi)}$ , tiene un punto de equilibrio no trivial dado por  $E_2 = (S_2^*, u_2^*, 0, v_{1_2}^*, Q_2^*)$  donde  $Q_2^*$  es la intersección de las curvas

$$F_1(z) = \frac{(1-z)(g+z)}{hz}$$

$$F_2(z) = \frac{\alpha(1-\phi(z))}{[1+\alpha(1-\phi(z))]} \frac{[\alpha(1-\phi(z))(m-1-a) + m\phi(z) - (1+a)]}{m[\alpha(1-\phi(z)) + \phi(z)] - [1+\alpha(1-\phi(z))]}$$

y el resto de las coordenadas satisfacen las relaciones

$$S_2^* = \frac{a[1+\alpha(1-\phi(Q_2^*))]}{m[\phi(Q_2^*) + \alpha(1-\phi(Q_2^*))] - [1+\alpha(1-\phi(Q_2^*))]}$$

$$u_2^* = \frac{1-S_2^*}{1+\alpha(1-\phi(Q_2^*))}$$

$$v_{1_2}^* = \frac{\alpha(1-\phi(Q_2^*))(1-S_2^*)}{1+\alpha(1-\phi(Q_2^*))}$$

La estabilidad de los puntos de equilibrio  $E_0$  y  $E_1$  no presentó cambios, es decir,  $E_0$  es inestable y  $E_1$  es localmente estable; respecto a la estabilidad de  $E_2$  (cuando existe) éste es inestable (ver apéndice A.2). El comportamiento de las soluciones para este caso se muestra en la figura (2.3).

En el caso (iv) no hay mutación y además el efecto del biocida es mínimo, por lo que el consumo de nutriente para la bacteria  $u$  no se ve afectado por el biocida y en consecuencia no hay cambio fenotípico. Los puntos de equilibrio del modelo resultante son  $E_0$ ,  $E_1$  definidos anteriormente,  $E_3 = (\lambda_0, 1 - \lambda_0, 0, 0, 1)$  y el conjunto de puntos  $E_5 = (\lambda_0, 1 - \lambda_0 - v_0^*, v_0^*, 0, Q_5^*)$  donde  $Q_5^*$  es la única raíz positiva de  $(1-z)(g+z) = hzv_0^*$ . La colección de puntos dada por  $E_5$  tendrá sentido biológico si y sólo si  $1 - \lambda_0 > v_0^* > 0$  para cada valor de  $v_0^*$ . Obsérvese que  $E_1$  y  $E_3$  son los casos extremos de  $E_5$ ,  $v_0 = 1 - \lambda_0$  y  $v_0 = 0$ , respectivamente.  $E_0$  es inestable mientras que los puntos de equilibrio  $E_1$ ,  $E_3$  y cualquier punto de la colección  $E_5$  (si existe), son atractores tri-estables y esto se puede ver fácilmente del modelo que se obtiene a partir de (2.1) al hacer  $\mu = \lambda = 0$  y usando el Teorema de Markus para  $v_1$  (ver apéndice A.3) [25], [17]. La interpretación de estos atractores tri-estables en las paredes de  $\Omega$  significa que hay exclusión competitiva, pero el ganador está determinado por las condiciones iniciales. En la figura (2.4) se puede apreciar gráficamente este comportamiento.

Finalmente, para terminar el análisis de estos casos particulares se tiene el caso  $\mu = 0$  y  $\lambda \rightarrow \infty$  ( $\phi(Q) = 0$ ), que corresponde al caso (v). Nuevamente  $E_0$  y  $E_1$  son puntos de equilibrio del modelo resultante y además se tiene un tercer punto dado por  $E_4 = (\lambda_*, \frac{(1-\lambda_*)}{1+\alpha}, 0, \frac{\alpha(1-\lambda_*)}{1+\alpha}, Q_4^*)$  donde  $\lambda_*$  es tal que  $\frac{m\lambda_*}{a+\lambda_*} = \frac{1+\alpha}{\alpha}$  y  $Q_4^*$  es la única raíz positiva de  $(1-z)(g+z) = hz\frac{\alpha(1-\lambda_*)}{1+\alpha}$ . Este punto existe si  $1 > \lambda_* > 0$ , además se puede ver que  $\lambda_0 < \lambda_*$  por lo que los puntos de equilibrio  $E_1$  y

$E_4$  pueden estar presentes en el sistema al mismo tiempo siempre que  $0 < \lambda_0 < \lambda_* < 1$ ; de igual forma, si  $E_1$  no existe ( $\lambda_0 > 1$ ),  $E_4$  tampoco. Sin embargo, es posible que  $E_1$  exista y  $E_4$  no, es decir  $0 < \lambda_0 < 1 < \lambda_*$ . Sobre la estabilidad local de los puntos de equilibrio se tiene que  $E_0$  es inestable,  $E_1$  es localmente estable y  $E_4$ , si existe, es inestable ya que el polinomio característico asociado a su linealización está dado por

$$\left(1 + \frac{gh(1 - \lambda_2)}{(g + Q_4^*)^2(1 + \alpha)} + x\right) \left(\frac{1}{\alpha} - x\right) (x + 1)R(x) = 0 \quad (2.4)$$

donde

$$R(x) = x^2 + \left(2 + \frac{am\alpha(1 - \lambda_*)}{(a + \lambda_*)^2(1 + \alpha)} + \alpha\right)x + (1 + \alpha) \left[1 + \frac{am\alpha(1 - \lambda_*)}{(a + \lambda_*)^2(1 + \alpha)}\right] - \frac{\alpha\lambda_*m}{a + \lambda_*} \quad (2.5)$$

El polinomio característico anterior tiene un eigenvalor positivo dado por  $\frac{1}{\alpha}$ . El comportamiento del sistema es mostrado en las figuras (2.5).

### Existencia de puntos no triviales para el modelo general.

Después de los casos particulares se considerará el modelo general dado en (2.1) con  $\mu \neq 0$ ,  $\phi(Q) \neq 0$  y  $\phi(Q) \neq 1$ . En este caso se está buscando la existencia de puntos de equilibrio no triviales con todas sus coordenadas distintas de cero, es decir, se quiere conocer si existe la posibilidad de que los tres tipos de bacterias coexistan.

**Teorema 1.** No existen puntos de equilibrio no triviales con todas sus coordenadas positivas para el sistema (2.1)

**Demostración** Debido a que  $\phi(Q) \neq 1$ , a partir de (2.1d) se obtiene que  $u = \frac{v_1}{\alpha(1 - \phi(Q))}$ , sustituyendo este valor en (2.1c) se obtiene  $\frac{Sm}{a+S} = \frac{v_0 - \mu u}{v_0}$ . Obsérvese que ambas expresiones tienen sentido biológico, es decir, existen valores de  $v_1$  y  $v_0$  para los cuales las expresiones para  $u$  y  $S$  son positivas. Sustituyendo estas expresiones en (2.1b) y haciendo un poco de álgebra, se obtiene la siguiente expresión para  $\phi(Q)$ :

$$\mu v_1 \phi(Q) + \mu \alpha (1 - \phi(Q))(v_0 + v_1) + v_0 \alpha (1 - \phi(Q))^2 = 0 \quad (2.6)$$

Dado que  $1 - \phi(Q) > 0$ , la expresión dada en (2.6) no tiene sentido para  $v_0$  y  $v_1$  positivos. Por lo tanto, no existe un punto de equilibrio no-trivial donde los tres tipos de bacterias estén presentes. ■

El comportamiento del modelo general puede verse en las figuras (2.6).

## 2.2. Estabilidad Global

El sistema (2.1) presenta dos subespacios invariantes dados por  $u = v_0 = v_1 = 0$  y  $u = v_1 = 0$ . Al considerar el sistema dinámico generados por (2.1) restringido al conjunto  $u = v_0 = v_1 \equiv 0$  se tiene

$$\begin{aligned} S' &= 1 - S \\ Q' &= 1 - Q \end{aligned}$$

Claramente,  $\lim_{t \rightarrow \infty} Q(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 1$ , entonces

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), Q(t)) = (1, 1)$$

De igual forma, para el subespacio invariante  $u = v_1 \equiv 0$ , se obtiene, en el caso  $v_0 = 0$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), v_0(t), Q(t)) = (1, 0, 1) = \bar{E}_0$$

y en el caso  $v_0 \neq 0$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), v_0(t), Q(t)) = (\lambda_0, 1 - \lambda_0, Q_1^*) = \bar{E}_1$$

Donde  $\lambda_0$  y  $Q_1^*$  están definidos como antes. Así, cuando sea posible probar para (2.1) que  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_0(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t) = 0$  o  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t) = 0$ , se tendrá que las trayectorias del sistema completo serán atraídas a estos puntos de equilibrio debido al Teorema de Markus (teoría de sistemas asintóticamente autónomos) [17], [24], [25].

**Lema 2.** –El equilibrio  $\bar{E}_0$  es localmente estable si  $\lambda_0 > 1$ .  
–El equilibrio  $\bar{E}_1$  siempre es localmente estable.

**Demostración** Las matrices variacionales en los puntos  $\bar{E}_0$  y  $\bar{E}_1$  son

$$B_0 = \begin{pmatrix} -1 & -\frac{m}{a+1} & 0 \\ 0 & \frac{m}{a+1} - 1 & 0 \\ 0 & -\frac{h}{g+1} & -1 \end{pmatrix}$$

$$B_1 = \begin{pmatrix} -\left(1 + \frac{am}{(a+\lambda_0)^2}(1-\lambda_0)\right) & -1 & 0 \\ \frac{am}{(a+\lambda_0)^2}(1-\lambda_0) & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{hQ_1^*}{g+Q_1^*} & -\left(1 + \frac{gh}{(g+Q_1^*)^2}(1-\lambda_0)\right) \end{pmatrix}$$

Los eigenvalores correspondientes a  $B_0$  son

$$-1, -1 \text{ y } \frac{m}{a+1} - 1$$

mientras que para  $B_1$  son

$$-1, -\left(1 + \frac{gh}{(g+Q_1^*)^2}(1-\lambda_0)\right) \text{ y } -\frac{am}{(a+\lambda_0)^2}(1-\lambda_0)$$

La conclusión es inmediata a partir de esto. ■

**Lema 3.** Si  $\lambda_0 < 1$  entonces la variedad estable de  $\bar{E}_0$  es el conjunto 2-dimensional  $(S, 0, Q)$  para todo  $S, Q > 0$ . Debido a resultados de la teoría de sistemas asintóticamente autónomos se tiene que la correspondiente variedad estable para  $E_0$  es el conjunto 2-dimensional  $(S, 0, 0, 0, Q)$  para todo  $S, Q > 0$ .

La demostración de este lema es inmediata a partir de la matriz variacional para  $\bar{E}_0$ .

**Observación 3.** Obsérvese que la variedad inestable de  $E_0$  tiene puntos en el interior del cono positivo  $\Omega$  (definido en el capítulo 1, ver ecuación (1.2)) pero por el **lema de Butler-McGehee** (usando el hecho de que el conjunto omega límite está acotado), ninguna trayectoria en el interior tiene puntos de equilibrio como puntos omega límite (ver apéndice A.1)

Para determinar el comportamiento global de los puntos de equilibrio se debe observar que, debido a que los únicos puntos de equilibrio para el sistema (2.1) son  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$  y  $E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^*)$ ; en ausencia de  $E_1$  las soluciones del sistema deberán tender al punto  $E_0$ , es decir,  $E_0$  será globalmente asintóticamente estable (puede probarse con la función de Liapunov  $V = 1 - (S + u + v_0 + v_1)$ ). Biológicamente, esto significa que los tres tipos de bacterias tienden a desaparecer del sistema.

Si el punto  $E_1$  está presente en el sistema, entonces  $E_0$  será inestable y así, la única posibilidad de un punto globalmente asintóticamente estable será el propio  $E_1$ . De esta forma se tiene el siguiente resultado:

**Teorema 2.** Si  $\lambda_0 < 1$  donde  $\frac{m\lambda_0}{a+\lambda_0} = 1$ , entonces  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t) = 0$ . Mas aún,  $E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^*)$  es globalmente asintóticamente estable para el sistema (2.1).

**Demostración** La demostración de este teorema estará basada en argumentos de fluctuaciones. Si  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t)$  y  $\lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t)$  existen y no son cero, entonces se tiene, de las ecuaciones para  $u$  y  $v_1$  que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \left[ \frac{Sm}{a+S} (\phi + \alpha(1 - \phi)) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi)) \right] = 0 \quad (2.7)$$

Debido a que  $\phi \leq 1$ , se tiene que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{Sm}{a+S} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\mu+1+\alpha(1-\phi)}{\phi+\alpha(1-\phi)} \geq \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\mu+1}{\phi+\alpha(1-\phi)} \geq \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\mu+1}{\phi+\alpha} \geq \frac{\mu+1}{1+\alpha}$$

es decir,  $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$  existe y es positivo. De la ecuación  $S$  se tiene que  $S' \leq 1 - S - \frac{Sm}{a+S}(v_1 + v_0)$  y dado que  $\lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t)$  y  $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$  existen, se tiene que  $\lim_{t \rightarrow \infty} v_0(t)$  existe. Entonces, usando el hecho de que  $\lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t)$  es distinto de cero en la ecuación  $v_1$  y la ecuación  $v_0$  se tiene que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \left( v_0 \left( \frac{Sm}{a+S} - 1 \right) + \mu \frac{v_1}{\alpha(1-\phi)} \right) = 0 \quad (2.8)$$

Sustituyendo (2.7) en (2.8) y haciendo algo de álgebra se obtiene

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \left( v_0 \alpha (1 - \phi) (\mu + 1 - \phi) + \mu v_1 (\phi + \alpha(1 - \phi)) \right) = 0 \quad (2.9)$$

Sin embargo, esta última expresión es una contradicción pues ningún punto omega límite de (2.1) puede tener  $v_0$  y  $v_1$  negativos con  $\lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t)$  distinto de cero.

Si  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t)$  y  $\lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t)$  no existen, entonces, por el método de fluctuaciones (ver apéndice A.1) [26], existe una sucesión  $\{t_k\}$ , tal que  $t_k \rightarrow \infty$  cuando  $k \rightarrow \infty$  y  $u'(t_k) = v_1'(t_k) = 0$  y  $\lim_{k \rightarrow \infty} u(t_k) = \limsup_{t \rightarrow \infty} u(t) > 0$  y  $\lim_{k \rightarrow \infty} v_1(t_k) = \limsup_{t \rightarrow \infty} v_1(t) > 0$ . Usando los mismos argumentos de arriba se puede obtener una expresión a partir de la cual se da una contradicción.

Entonces, el conjunto omega límite de (2.1) cae en el conjunto  $u = v_1 = 0$ . Y en este conjunto invariante se tiene que todas las trayectorias satisfacen que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), v_0(t), Q(t)) = (\lambda_0, 1 - \lambda_0, Q_1^*)$$

dado que  $\lambda_0 < 1$  y por tanto  $\bar{E}_0$  es inestable. ■

Concluyendo se tiene que el punto de equilibrio dado por  $E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^*)$  es globalmente asintóticamente estable excepto para el caso  $\mu = \lambda = 0$  es decir, para el caso en que no hay mutación ni cambio fenotípico ya que en este caso el punto es atractor estable dependiendo de las condiciones iniciales (ver tabla 2.1).

Caso	Puntos de Equilibrio	Existencia	Localmente asintóticamente estable si	Condición de Estabilidad global	Demostración
General	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\lambda_0 > 1$	$\lambda_0 > 1$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^*)$	$0 < \lambda_0 < 1$	Siempre	Siempre	Fluctuaciones
$\lambda = 0$ ( $\phi = 1$ )	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\lambda_0 > 1$	$\lambda_0 > 1$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^*)$	$0 < \lambda_0 < 1$	Siempre	Siempre	Fluctuaciones
$\lambda \rightarrow \infty$ ( $\phi = 0$ )	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\lambda_0 > 1$	$\lambda_0 > 1$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^*)$	$0 < \lambda_0 < 1$	Siempre	Siempre	Fluctuaciones
$\mu = 0$	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\lambda_0 > 1$	$\lambda_0 > 1$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^*)$	$0 < \lambda_0 < 1$	Siempre	Siempre	Fluctuaciones
	$E_2 = (S_2^*, u_2^*, 0, v_{1,2}^*, Q_2^*)$	$C_1$	Inestable	—	—
$\mu = 0$ $\lambda = 0$	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\lambda_0 > 1$	$\lambda_0 > 1$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^*)$	$0 < \lambda_0 < 1$	Atractores tri-estables	Atractores tri-estables	Apéndice A.3
	$E_3 = (\lambda_0, 1 - \lambda_0, 0, 0, 1)$				
$E_5 = (\lambda_0, 1 - \lambda_0 - v_0^*, v_0^*, 0, Q_5^*)$	$1 - \lambda_0 > v_0^* > 0$				
$\mu = 0$ $\lambda \rightarrow \infty$	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\lambda_0 > 1$	$\lambda_0 > 1$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^*)$	$0 < \lambda_0 < 1$	Siempre	Siempre	Fluctuaciones
	$E_4 = (\lambda_*, \frac{1-\lambda_*}{1+\alpha}, 0, \alpha \frac{1-\lambda_*}{1+\alpha}, Q_4^*)$	$0 < \lambda_* < 1$	Inestable	—	—

Cuadro 2.1: Resultados de existencia y estabilidad para el modelo dado por (2.1)

Donde

- $\lambda_0$  es tal que  $\frac{m\lambda_0}{a+\lambda_0} = 1$
- $\lambda_*$  es tal que  $\frac{m\lambda_*}{a+\lambda_*} = \frac{1+\alpha}{\alpha}$
- $Q_1^* = Q_5^*$  es la única raíz positiva de  $(1-z)(g+z) = hz(1-\lambda_0)$
- Las coordenadas para  $E_2$  así como las condiciones  $C_1$  pueden verse en el caso especial (iii)(ver página 11).
- $Q_4^*$  es la raíz positiva de  $(1-z)(g+z) = hz \frac{\alpha(1-\lambda_*)}{1+\alpha}$
- Cuando se hace referencia a Fluctuaciones se está hablando de una demostración usando este método.

### 2.3. Resultados Numéricos

Para analizar el comportamiento de las soluciones del sistema (2.1) de manera numérica se consideraron dos tipos de gráficas, el plano fase y la trayectoria en el tiempo. Las condiciones iniciales que se usan en estas simulaciones son  $C1(0.8, 0.2, 0.01, 0.01, 0.5)$ ,  $C2(0.2, 0.01, 0.8, 0.01, 0.5)$ ,  $C3(0.5, 0.01, 0.4, 0.01, 0.3)$  y  $C4(0.2, 0.5, 0.01, 0.001, 0.5)$  mientras que los valores para los parámetros son:  $m = 1.1$ ,  $a = 0.03$ ,  $\alpha = 0.2$ ,  $\mu = 0.07$ ,  $\lambda = 0.1$ ,  $h = 0.001$  y  $g = 0.05$  (cambiando los valores de  $\mu$  y  $\lambda$  para los casos especiales). Los puntos de equilibrio en el plano fase están dados por  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$  (representado con un asterisco),  $E_1 = (0.3, 0, 0.7, 0, 0.99)$  (representado con un rombo) y  $E_3 = (0.3, 0.7, 0, 0, 1)$  (representado con un cuadrado). Por otro lado, en las gráficas que representan las trayectorias de las bacterias en el tiempo se tiene que la bacteria  $u$  está representada con rojo, la bacteria  $v_1$  con azul y la bacteria  $v_0$  con verde.

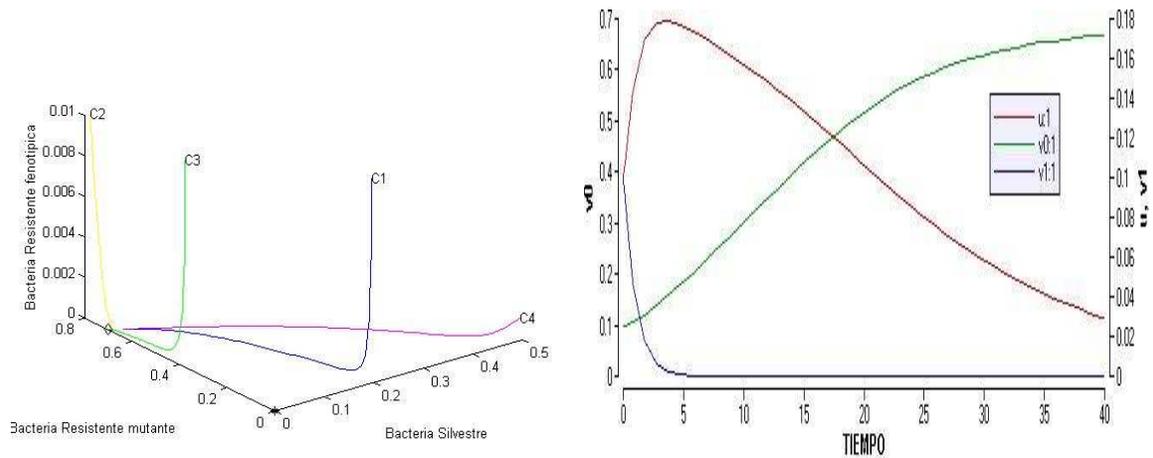


Figura 2.1:  $\phi = 1$ .  $E_0$  y  $E_1$  coexisten. Puede observarse que el decaimiento de la bacteria  $u$  es lento comparado con el de la bacteria  $v_1$ .

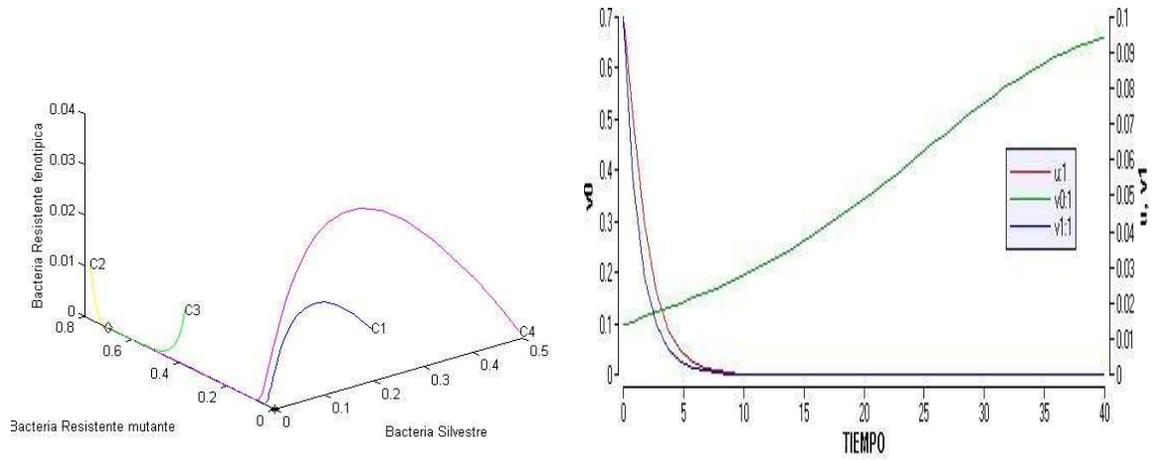


Figura 2.2:  $\phi = 0$ .  $E_0$  y  $E_1$  coexisten. A diferencia del caso cuando  $\phi = 1$  tanto  $v_1$  como  $u$  decrecen más o menos a la misma velocidad.

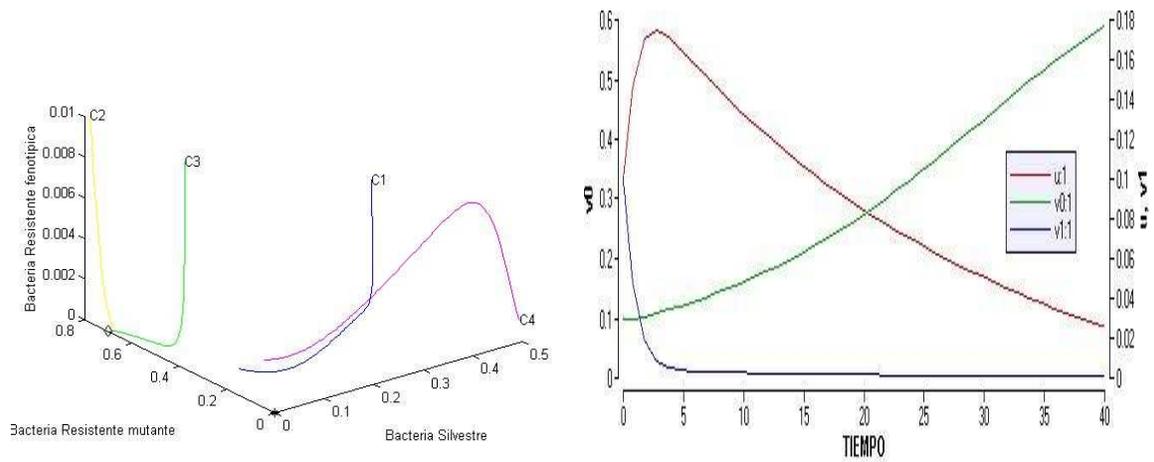


Figura 2.3:  $\mu = 0$ .  $E_0$  y  $E_1$  coexisten. El comportamiento presentado en este caso donde no hay mutación es similar al que se tiene cuando el efecto del biocida es mínimo (caso  $\phi = 1$ ).

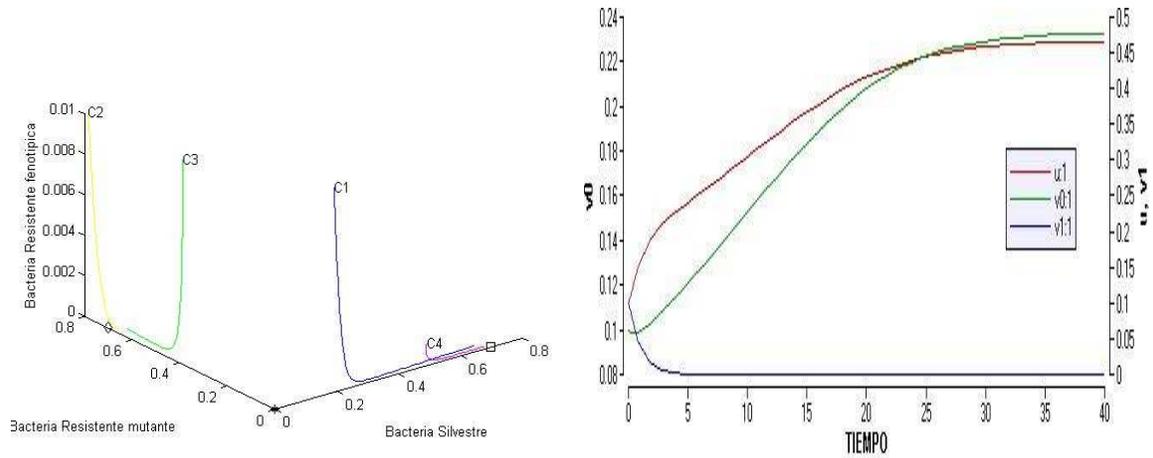


Figura 2.4:  $\mu = 0$  y  $\phi = 1$ .  $E_0$ ,  $E_1$  y  $E_3$  coexisten. Dependiendo del valor que tome la variable del tiempo se tiene que la concentración de la bacteria  $u$  es mayor o menor que la de  $v_0$  y esto es debido a la biestabilidad que presentan los puntos  $E_1$  y  $E_3$  (esto puede apreciarse mejor en la gráfica del lado izquierdo).

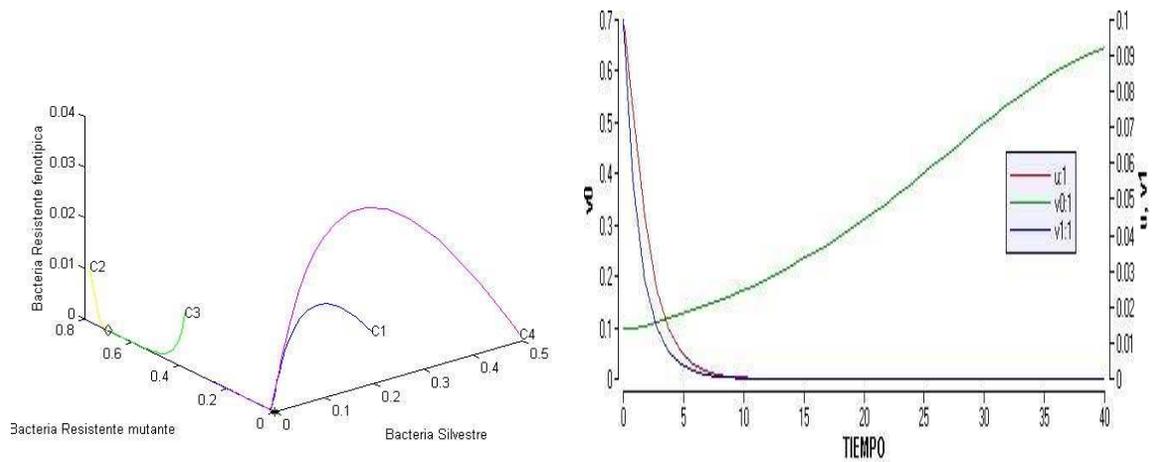


Figura 2.5:  $\mu = 0$  y  $\phi(Q) = 0$ .  $E_0$ ,  $E_1$  y  $E_4$  coexisten y se puede ver que el hecho de que  $E_4$  sea inestable hace que las trayectorias del sistema tiendan al punto de equilibrio  $E_1$ .

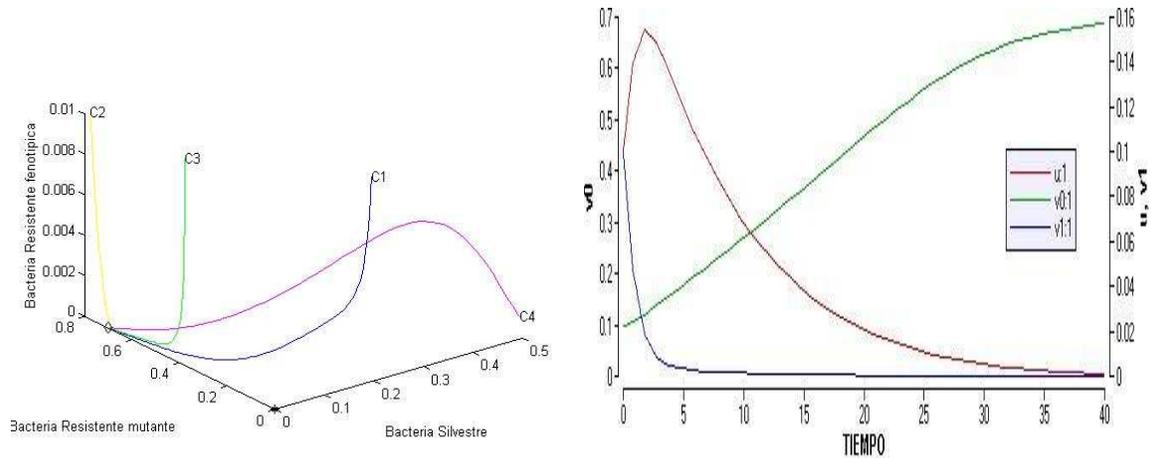


Figura 2.6: Comportamiento de las bacterias en el caso general.  $E_0$  y  $E_1$  coexisten. Mientras que la bacteria  $v_1$  decae exponencialmente la bacteria  $u$  presenta un ligero crecimiento antes de tender a cero.

Las gráficas anteriores ejemplifican el hecho de que, tal como los resultados analíticos lo muestran, el punto de equilibrio  $E_1$  es globalmente asintóticamente estable excepto para el caso  $\mu = 0$ ,  $\phi = 1$ . Es decir, solamente la bacteria mutante es capaz de sobrevivir en el medio, tal como ocurre en los experimentos realizados por Miller [6].

Así, en conclusión se tiene que, si el sistema de ecuaciones (2.1) se utiliza para modelar un proceso en el cual es importante la eliminación de la bacteria silvestre (biorremediación o tratamiento médico), los casos en los que el grado de inhibición del biocida es muy grande ( $\phi = 0$ ) son los que garantizan la eliminación de la bacteria silvestre ( $u$ ), independientemente de si se lleva a cabo una mutación o no (ver figuras (2.2) y (2.5)). Existen otros casos (los correspondientes a las figuras (2.1), (2.3) y (2.6)) en los que la eliminación de la bacteria silvestre también se lleva a cabo pero este proceso es mas lento.

Por otro lado, debe notarse que, el hecho de que la bacteria sobreviviente sea la mutante concuerda con los resultados experimentales encontrados por Miller [6].

En el siguiente capítulo se estudiará el modelo dado por (1.3) bajo la misma hipótesis de que el inhibidor no permite la sobrevivencia de bacterias resistentes a él pero considerando distintas funciones de consumo de nutriente para cada una de las bacterias, es decir, considerando su naturaleza de sensibles y resistentes (fenotípicamente diferenciadas de las silvestres y mutadas).



## Capítulo 3

# Sensibilidad de la variante fenotípica, considerando su papel ante el inhibidor.

En el capítulo anterior se consideró que el tipo de inhibidor introducido en el medio es tal que las nuevas bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres son sensibles a él. Además se consideró el hecho de que los dos tipos de bacteria resistente son generadas a partir de la misma bacteria silvestre sensible  $u$  y por ello, sus funciones de consumo de nutriente son iguales. En este capítulo se considera un inhibidor con las mismas características que antes, pero se toman en cuenta los distintos requerimientos nutrimentales de cada una de las bacterias según su naturaleza frente a la presencia del inhibidor. Es decir, se supone que las funciones que determinan el consumo de nutriente son distintas para cada bacteria. Matemáticamente esto equivale a considerar en (1.4),  $\gamma = 1$  y  $\beta = 0$  obteniendo el modelo dado por

$$S' = 1 - S - \frac{Sm_1}{a_1 + S}(u\phi(Q) + v_1) - \frac{Sm_2}{a_2 + S}v_0 \quad (3.1a)$$

$$u' = \frac{Sm_1}{a_1 + S}(u\phi(Q) + v_1) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q)))u \quad (3.1b)$$

$$v_0' = v_0 \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) + \mu u \quad (3.1c)$$

$$v_1' = \alpha(1 - \phi(Q))u - v_1 \quad (3.1d)$$

$$Q' = 1 - Q - \frac{hQ}{g + Q}(v_0 + v_1) \quad (3.1e)$$

### 3.1. Estabilidad Local

De la observación 1, hecha en el capítulo 1, se sabe que el lado derecho de (3.1) está acotado y que, las coordenadas de cualquier punto omega límite deberán satisfacer  $S + u + v_0 + v_1 \leq 1$ .

Claramente, como en el caso  $m_1 = m_2$  y  $a_1 = a_2$ , cuando la bacteria silvestre  $u$  no está presente o cuando cualquiera de los dos tipos de bacteria resistente  $v_0$  o  $v_1$  no está presente en el medio, las

soluciones del sistema tienden al estado de equilibrio  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ . La matriz Jacobiana del sistema, para un punto general  $E = (S, u, v_0, v_1, Q) \in \Omega$  donde  $\Omega$  está definido como en el capítulo 1 (ver ecuación (1.2)), está dada por:

$$A = \begin{pmatrix} -A_{11} & -\frac{Sm_1}{a_1+S}\phi(Q) & -\frac{Sm_2}{a_2+S} & -\frac{Sm_1}{a_1+S} & -\frac{Sm_1}{a_1+S}u\phi'(Q) \\ A_{21} & A_{22} & 0 & \frac{Sm_1}{a_1+S} & \left(\frac{Sm_1}{a_1+S} + \alpha\right)u\phi'(Q) \\ A_{31} & \mu & \frac{Sm_2}{a_2+S} - 1 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha(1-\phi(Q)) & 0 & -1 & -\alpha u\phi'(Q) \\ 0 & 0 & -\frac{hQ}{g+Q} & -\frac{hQ}{g+Q} & -A_{55} \end{pmatrix}$$

Donde

$$\begin{aligned} A_{11} &= 1 + \frac{a_1 m_1}{(a_1 + S)^2} (u\phi(Q) + v_1) + \frac{a_2 m_2}{(a_2 + S)^2} v_0 \\ A_{21} &= \frac{a_1 m_1}{(a_1 + S)^2} (u\phi(Q) + v_1) \\ A_{22} &= \frac{Sm_1}{a_1 + S} \phi(Q) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q))) \\ A_{31} &= \frac{a_2 m_2}{(a_2 + S)^2} v_0 \\ A_{55} &= 1 + \frac{gh}{(g + Q)^2} (v_0 + v_1) \end{aligned}$$

Así, sustituyendo el punto  $E_0$  en la matriz Jacobiana se obtiene el siguiente polinomio característico en  $x$ :

$$(1 + x)^2 \left( \frac{m_2}{a_2 + 1} - 1 - x \right) P(x) = 0$$

Donde

$$P(x) = x^2 - \left[ \frac{m_1 e^{-\lambda}}{a_1 + 1} - (\mu + 2 + \alpha_1) \right] x - \left[ \frac{m_1}{a_1 + 1} (e^{-\lambda} + \alpha_1) - (\mu + 1 + \alpha_1) \right]$$

y  $\alpha_1 = \alpha(1 - e^{-\lambda})$ . Se puede ver que  $E_0$  es localmente asintóticamente estable si y sólo si

$$\frac{m_2}{a_2 + 1} < 1 \tag{3.2a}$$

$$\frac{m_1}{a_1 + 1} < \min \left\{ \frac{\mu + 2 + \alpha_1}{e^{-\lambda}}, \frac{\mu + 1 + \alpha_1}{e^{-\lambda} + \alpha_1} \right\} = \frac{\mu + 1 + \alpha_1}{e^{-\lambda} + \alpha_1} \tag{3.2b}$$

Más adelante se mostrará que la condición (3.2a) no se satisface cuando existe un punto de equilibrio no trivial, denotado por  $E_1$ , así si se quiere la existencia de ambos puntos de equilibrio se tendrá que  $E_0$  es inestable. Por otro lado; si  $E_1$  no existe, biológicamente hablando, entonces el punto  $E_0$  podrá ser localmente estable si la condición (3.2b) se satisface.

De las ecuaciones (3.1) se puede ver que un punto de equilibrio no trivial podrá existir sólo en el caso en que la bacteria mutada  $v_0$  esté presente o bien cuando los tres tipos de bacteria estén presentes en el medio. Cuando solamente la bacteria mutada está presente en el quimiostato, se

tiene que  $u = 0$ ,  $v_1 = 0$ ,  $S = \lambda_2$  y  $v_0 = 1 - \lambda_2$  donde  $\lambda_2$  es el parámetro de rompimiento del sistema (3.1) definido mediante la relación

$$\frac{m_2 \lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1.$$

De la ecuación (3.1e) se tiene que la coordenada correspondiente a la variable  $Q$  en el punto de equilibrio debe ser una raíz del polinomio:

$$Z^2 + [g - 1 + h(1 - \lambda_2)]Z - g = 0$$

el cual tiene solamente una raíz real positiva, por lo que la coordenada en la variable  $Q$  para el punto de equilibrio está bien definida. El punto de equilibrio que se obtiene está dado por  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$  y tendrá sentido biológico si y sólo si  $1 > \lambda_2 > 0$ . Sustituyendo  $E_1$  en la matriz Jacobiana se obtiene el polinomio característico asociado:

$$\left(1 + \frac{gh(1-\lambda_2)}{(g+Q_*)^2} + x\right) (x+1) \left(x + \frac{a_2 m_2 (1-\lambda_2)}{(a_2 + \lambda_2)^2}\right) Q(x) = 0$$

donde

$$Q(x) = x^2 + Ax + C$$

y donde

$$\begin{aligned} A &= 2 + \mu + \alpha(1 - \phi(Q_*)) - \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \phi(Q_*) \\ B &= \mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q_*)) - \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} (\alpha(1 - \phi(Q_*)) + \phi(Q_*)) \end{aligned}$$

Entonces  $E_1$  será localmente estable si y sólo si las raíces de  $Q(x)$  tienen parte real negativa, es decir,

$$\frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} < \min\left\{\frac{\mu + 2 + \alpha^*}{\phi(Q_*)}, \frac{\mu + 1 + \alpha^*}{\phi(Q_*) + \alpha^*}\right\} = \frac{\mu + 1 + \alpha^*}{\phi(Q_*) + \alpha^*} \quad (3.3)$$

donde  $\alpha^* = \alpha(1 - \phi(Q_*))$ .

### Algunos casos especiales.

Antes de abordar el caso general en el que  $u \neq 0$ ,  $v_0 \neq 0$  y  $v_1 \neq 0$ , se estudiarán algunos casos particulares del modelo (3.1) los cuales ayudarán a tener una idea previa sobre la dinámica de las soluciones del sistema. Los casos que se estudiarán son:

- (i) Cuando  $\lambda$  es pequeña ( $\phi(Q) \cong 1$ ), es decir, el efecto del biocida es mínimo.
- (ii) Cuando  $\lambda$  es grande ( $\phi(Q) \cong 0$ ), es decir, se tiene un alto grado de inhibición del biocida.
- (iii) Cuando  $\mu = 0$  pero  $\phi(Q) \neq 0$  y  $\phi(Q) \neq 1$ , es decir, no hay mutación.

Al igual que antes, para los casos (i) y (ii) se consideran los valores de  $\phi(Q) = 1, 0$  respectivamente, esto debido a que el teorema de Markus [25], [17] permite usar los límites de la función  $\phi(Q) = e^{-\lambda Q}$  cuando  $\lambda \rightarrow \infty$  y  $\lambda \rightarrow 0$  (ver apéndice A.1).

**El caso especial**  $\phi(Q) = 1$ .

Cuando se tiene  $\phi(Q) = 1$  la ecuación (3.1d) indica que  $v_1 \rightarrow 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$  así sólo resta determinar si hay equilibrio en las variables  $S$ ,  $u$ ,  $v_0$  y  $Q$ . Utilizando la teoría de sistemas asintóticamente autónomos para  $v_1$  en (3.1) se obtiene un nuevo sistema de ecuaciones dado por

$$\begin{aligned} S' &= 1 - S - \frac{Sm_1}{a_1 + S}u - \frac{Sm_2}{a_2 + S}v_0 \\ u' &= \left( \frac{Sm}{a + S} - (\mu + 1) \right) u \\ v_0' &= v_0 \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) + \mu u \\ Q' &= 1 - Q - \frac{hQ}{g + Q}v_0 \end{aligned}$$

Los parámetros de rompimiento  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  para el sistema anterior están dados por las soluciones de

$$\frac{m_1\lambda_1}{a_1 + \lambda_1} = \mu + 1 \quad \frac{m_2\lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$$

Obteniendo entonces los puntos de equilibrio  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ ,  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$  y  $E_2 = (\lambda_1, u_2^*, v_{0_2}^*, 0, Q_2^*)$ , donde

$$\begin{aligned} (1 - Q_2^*)(g + Q_2^*) &= hQ_2^*v_{0_2}^* & (1 - Q_*)(g + Q_*) &= hQ_*(1 - \lambda_2) \\ u_2^* &= \frac{(1 - \lambda_1)(a_2 - m_2\lambda_1 + \lambda_1)}{(\mu + 1)(a_2 - m_2\lambda_1 + \lambda_1) + \lambda_1 m_2 \mu} & v_{0_2}^* &= \frac{\mu(1 - \lambda_1)(a_2 + \lambda_1)}{(\mu + 1)(a_2 - m_2\lambda_1 + \lambda_1) + \lambda_1 m_2 \mu} \end{aligned}$$

El punto de equilibrio dado por  $E_1$  tendrá sentido biológico si y sólo si  $0 < \lambda_2 < 1$  mientras que el punto de equilibrio  $E_2$  tendrá sentido biológico si y sólo si:

$$0 < \lambda_1 < \min\{1, \lambda_2\} = \begin{cases} \lambda_2 & \text{si } E_1 \text{ existe} \\ 1 & \text{si } E_1 \text{ no existe} \end{cases}$$

De la condición anterior se observa que es posible tener la coexistencia entre los puntos  $E_1$  y  $E_2$  pero también es posible que solo alguno de los dos puntos esté presente en el sistema; en cualquiera de los dos casos el punto  $E_0$  estará presente pues la existencia de este punto no está limitada a la existencia de los puntos de equilibrio no triviales.

Sobre la estabilidad de los puntos de equilibrio se tiene que

- $E_0$  será asintóticamente estable si y sólo si  $\lambda_2 > 1$  y  $\lambda_1 > 1$ .
- Si hay una coexistencia entre los puntos  $E_0$  y  $E_1$ , entonces  $E_0$  es inestable y  $E_1$  será localmente estable si y sólo si  $\lambda_2 < \lambda_1$ .
- Si la coexistencia se da entre los puntos  $E_0$  y  $E_2$ , entonces  $E_0$  es inestable y  $E_2$  es localmente estable.
- Finalmente, si los tres puntos de equilibrio  $E_0$ ,  $E_1$  y  $E_2$  coexisten, entonces  $E_0$  y  $E_1$  son inestables mientras que  $E_2$  es localmente estable.

Obsérvese que el punto de equilibrio  $E_2$  es localmente estable siempre que exista, esto se debe a que el polinomio característico asociado al punto está dado por

$$\left(x + 1 + \frac{ghv_{0_2}^*}{(g + Q_2^*)^2}\right)(1 + x)^2 G(x) = 0$$

donde

$$G(x) = x^2 + \left[1 - \frac{\lambda_1 m_2}{a_2 + \lambda_1} + \frac{a_1 m_1 u_2^*}{(a_1 + \lambda_1)^2} + \frac{a_2 m_2 v_{0_2}^*}{(a_2 + \lambda_1)^2}\right]x + \frac{a_1 m_1 u_2^*}{(a_1 + \lambda_1)^2} \left(\mu + 1 - \frac{\lambda_1 m_2}{a_2 + \lambda_1}\right)$$

debido a que  $\lambda_1 < \lambda_2$ ,  $G(x)$  tiene todos sus coeficientes positivos y por tanto sus raíces tienen parte real negativa haciendo que  $E_2$  sea localmente estable. El comportamiento de las soluciones del sistema (3.1) cuando se tiene la coexistencia de los tres puntos de equilibrio puede verse en la figura (3.1).

**El caso especial**  $\phi(Q) = 0$ .

El sistema que resulta de hacer  $\phi(Q) = 0$  en (3.1) está dado por

$$\begin{aligned} S' &= 1 - S - \frac{Sm_1}{a_1 + S}v_1 - \frac{Sm_2}{a_2 + S}v_0 \\ u' &= \frac{Sm_1}{a_1 + S}v_1 - (\mu + 1 + \alpha)u \\ v_0' &= v_0 \left(\frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1\right) + \mu u \\ v_1' &= \alpha u - v_1 \\ Q' &= 1 - Q - \frac{hQ}{g + Q}(v_0 + v_1) \end{aligned}$$

Los parámetros de rompimiento son

$$\frac{m_1 \lambda_1^+}{a_1 + \lambda_1^+} = \frac{\mu + 1 + \alpha}{\alpha} \quad \frac{m_2 \lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$$

Así, los puntos de equilibrio del sistema están dados por  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ ,  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$  y  $E_3 = (\lambda_1^+, u_3^*, v_{0_3}^*, v_{1_3}^*, Q_3^*)$ , donde

$$\begin{aligned} (1 - Q_*)(g + Q_*) &= hQ_*(1 - \lambda_2) & (1 - Q_3^*)(g + Q_3^*) &= hQ_3^*(v_{0_3}^* + v_{1_3}^*) \\ u_3^* &= \frac{(1 - \lambda_1^+) \left(\frac{m_2 \lambda_1^+}{a_2 + \lambda_1^+} - 1\right)}{(1 + \alpha) \left(\frac{m_2 \lambda_1^+}{a_2 + \lambda_1^+} - 1\right) - \mu} & v_{0_3}^* &= \frac{-\mu(1 - \lambda_1^+)}{(1 + \alpha) \left(\frac{m_2 \lambda_1^+}{a_2 + \lambda_1^+} - 1\right) - \mu} \end{aligned}$$

y además, de la  $v_1$  ceroclina se tiene que  $\alpha u_3^* = v_{1_3}^*$ . El punto de equilibrio  $E_1$  tiene sentido biológico si y sólo si  $0 < \lambda_2 < 1$  mientras que el punto de equilibrio dado por  $E_3$  tiene sentido biológico si y sólo si:

$$0 < \lambda_1^+ < \min\{1, \lambda_2\} = \begin{cases} \lambda_2 & \text{si } E_1 \text{ existe} \\ 1 & \text{si } E_1 \text{ no existe} \end{cases}$$

Al igual que en el caso  $\phi = 1$  se tiene que el punto  $E_0$  siempre estará presente en el sistema. Puede existir solo o coexistir con alguno o ambos de los puntos  $E_1$  y  $E_3$ .

Sobre la estabilidad de los puntos de equilibrio se tienen los siguientes resultados:

- $E_0$  será asintóticamente estable si y sólo si  $1 < \lambda_1^+$  y  $\lambda_2 > 1$ .
- Si hay una coexistencia entre los puntos  $E_0$  y  $E_1$ ,  $E_0$  será inestable y  $E_1$  será localmente estable si y sólo si  $\lambda_2 < \lambda_1^+$ .
- Si la coexistencia se da entre los puntos  $E_0$  y  $E_3$ , entonces  $E_0$  es inestable y  $E_3$  es localmente estable.
- Finalmente, si los tres puntos de equilibrio están presentes al mismo tiempo, es decir  $E_0$ ,  $E_1$  y  $E_3$  coexisten, entonces  $E_0$  y  $E_1$  son inestables mientras que  $E_3$  es localmente estable.

Obsérvese que, al igual que en el caso  $\phi = 1$ , el punto de equilibrio no trivial,  $E_3$  en este caso, es localmente estable siempre que exista. El polinomio característico asociado a  $E_3$  está dado por

$$\left(x + 1 + \frac{gh(v_{0_3}^* + v_{1_3}^*)}{(g + Q_3^*)^2}\right)(1 + x)G_1(x) = 0$$

donde

$$G_1(x) = x^3 + Ax^2 + Bx + C \quad (3.6)$$

$$\begin{aligned} A &= 3 + \mu + \alpha - \frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2 + \lambda_1^+} + \frac{a_1 m_1 v_{1_3}^*}{(a_1 + \lambda_1^+)^2} + \frac{a_2 m_2 v_{0_3}^*}{(a_2 + \lambda_1^+)^2} \\ B &= \frac{a_2 m_2 v_{0_3}^*}{(a_2 + \lambda_1^+)^2} (2 + \mu + \alpha) + \frac{a_1 m_1 v_{1_3}^*}{(a_1 + \lambda_1^+)^2} \left(2 + \mu + \alpha - \frac{m_2 \lambda_1^+}{a_2 + \lambda_1^+}\right) + \left(1 - \frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2 + \lambda_1^+}\right) (2 + \mu + \alpha) \\ C &= \frac{a_1 m_1 v_{1_3}^*}{(a_1 + \lambda_1^+)^2} \left(\mu + 1 + \alpha - \frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2 + \lambda_1^+} (1 + \alpha)\right) \end{aligned}$$

debido a que  $\lambda_1^+ < \lambda_2$ ,  $G_1(x)$  tiene todos sus coeficientes positivos, además  $AB - C > 0$ , y entonces, por el criterio de Routh-Hurwitz, se tiene que las raíces de  $G_1(x)$  tienen parte real negativa haciendo que  $E_3$  sea localmente estable. El resultado numérico del caso en el que se tiene la coexistencia de los tres puntos de equilibrio puede verse en la figura (3.2).

### El caso especial $\mu = 0$ .

A partir de (3.1), cuando  $\mu = 0$  se obtiene

$$\begin{aligned} S' &= 1 - S - \frac{Sm_1}{a_1 + S}(u\phi(Q) + v_1) - \frac{Sm_2}{a_2 + S}v_0 \\ u' &= \frac{Sm_1}{a_1 + S}(u\phi(Q) + v_1) - (1 + \alpha(1 - \phi(Q)))u \\ v_0' &= v_0 \left(\frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1\right) \\ v_1' &= \alpha(1 - \phi(Q))u - v_1 \\ Q' &= 1 - Q - \frac{hQ}{g + Q}(v_0 + v_1) \end{aligned}$$

El parámetro de rompimiento está dado por  $\lambda_2$  donde  $\frac{m_2\lambda_2}{a_2+\lambda_2} = 1$ . Los puntos de equilibrio son entonces  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ ,  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$  y  $E_5 = (\lambda_2, u_5^*, v_{0_5}^*, v_{1_5}^*, Q_5^*)$ . Donde

$$(1 - Q_*)(g + Q_*) = hQ_*(1 - \lambda_2) \quad Q_5^* = \phi^{-1} \left( \frac{1 + \alpha \left( 1 - \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \right)}{\frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} + \alpha \left( 1 - \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \right)} \right)$$

$$v_{1_5}^* = \alpha(1 - \phi(Q_5^*))u_5^* \quad v_{0_5}^* = \frac{(1 - Q_5^*)(g + Q_5^*)[1 + \alpha(1 - \phi(Q_5^*))] - (1 - \lambda_2)h\alpha(1 - \phi(Q_5^*))Q_5^*}{hQ_5^*}$$

$$u_5^* = \frac{(1 - \lambda_2)hQ_5^* - (1 - Q_5^*)(g + Q_5^*)}{hQ_5^*}$$

Debido a que  $\phi(Q)$  es una función monótona, si  $Q_5^*$  existe será único. El punto de equilibrio  $E_1$  tiene sentido biológico si y sólo si  $0 < \lambda_2 < 1$  y el punto de equilibrio  $E_5$  tendrá sentido biológico si y sólo si

$$1 < \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} < \frac{1 + \alpha}{\alpha} \quad (3.8)$$

De la ecuación para  $v_0$  debe observarse que cuando  $v_0 = 0$  se obtiene un nuevo modelo a partir del cual, con el mismo argumento que se usó en el caso  $\mu = 0$  y  $m_1 = m_2$  del capítulo anterior (ver apéndice A.4), se puede ver que si

$$G(\phi) < \min\left\{m_1, \frac{m_1}{a_1 + 1}\right\} \quad y \quad \frac{m_1}{a_1 + 1} > \frac{1 + \alpha_1}{e^{-\lambda} + \alpha_1}$$

donde  $\alpha_1 = \alpha(1 - e^{-\lambda})$  y  $G(\phi) = \frac{1 + \alpha(1 - \phi)}{\phi + \alpha(1 - \phi)}$ , entonces existe un cuarto punto de equilibrio dado por  $E_4 = (S_4^*, u_4^*, 0, v_{1_4}^*, Q_4^*)$  donde

$$(1 - Q_4^*)(g + Q_4^*) = hQ_4^*v_{1_4}^*$$

Sobre la estabilidad de los puntos de equilibrio se tiene que:

- $E_0$  entonces será asintóticamente estable si y sólo si  $\lambda_2 > 1$  y  $\frac{m_1}{a_1 + 1} < \frac{1 + \alpha_1}{e^{-\lambda} + \alpha_1}$  donde  $\alpha_1 = \alpha(1 - e^{-\lambda})$ .
- Si  $E_0$  y  $E_1$  coexisten, entonces  $E_0$  es inestable y  $E_1$  será localmente estable si y sólo si  $\frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} < \frac{1 + \alpha^*}{e^{-\lambda} Q_* + \alpha^*}$  donde  $\alpha^* = \alpha(1 - e^{-\lambda Q_*})$ .
- Si la coexistencia se da entre los puntos  $E_0$  y  $E_4$ , entonces  $E_0$  es inestable mientras que  $E_4$  será localmente estable si y sólo si  $S_4^*(m_2 - 1) < a_2$  (ver apéndice A.4).
- Si  $E_0$ ,  $E_1$  y  $E_4$  coexisten entonces  $E_0$  y  $E_1$  son inestables mientras que  $E_4$  será localmente estable si y sólo si  $S_4^*(m_2 - 1) < a_2$  (ver apéndice A.4).
- La estabilidad en el resto de posibles coexistencias,  $E_0 - E_5$ ;  $E_1 - E_5$  y  $E_4 - E_5$  es difícil de calcular debido a que las condiciones de estabilidad para  $E_5$  quedan determinadas a partir del cumplimiento del criterio de Routh-Hurwitz (ver apéndice A.5).

El caso en el que  $E_0$ ,  $E_1$  y  $E_4$  coexisten puede apreciarse en la figura (3.3).

### Análisis de la estabilidad para el modelo general.

Al suponer que  $u \neq 0$ ,  $v_0 \neq 0$  y  $v_1 \neq 0$  se está estudiando un problema completo de competencia entre bacterias en un quimiostato. A partir de la ceroclina para la ecuación de  $v_1$  y considerando que el caso en que  $\phi(Q) = 1$  ya fué estudiado, se puede mostrar la existencia de un punto de equilibrio no trivial.

**Teorema 3.** Para el sistema dado por (3.1) existe al menos un punto de equilibrio no trivial,  $E_c$ , con todas sus coordenadas distintas de cero, si  $m_2 < \mu + 1 < \frac{m_1}{a_1+1}$ ,  $E_1$  no existe (es decir,  $\lambda_2 > 1$ ) y  $E_0$  es inestable. Es decir, sólo si

$$\begin{aligned} \frac{m_1}{a_1+1} &> \max \left\{ \mu + 1, \frac{\mu + 1 + \alpha_1}{e^{-\lambda} + \alpha_1} \right\} \\ m_2 &< \min \left\{ a_2 + 1, \mu + 1 \right\} \end{aligned} \quad (3.9)$$

Por otra parte, este punto de equilibrio tiene sentido biológico si y sólo si  $G(\phi) < \frac{m_1}{a_1+1}$  donde  $\phi = e^{-\lambda p}$  y  $G(\phi) = \frac{1+\mu+\alpha(1-\phi)}{\phi+\alpha(1-\phi)}$ .

**Demostración** A partir de la ceroclina para (3.1e) se tiene una expresión para  $v_1+v_0$  en función de  $Q$ , se denotará esta mediante  $G_1$  y está dada por

$$G_1 = \frac{(1-Q)(g+Q)}{hQ}$$

Ahora, a partir de la ceroclina de (3.1d), y debido a que  $1 - \phi(Q) \neq 0$  (el caso en que  $\phi(Q) = 1$  ya fué estudiado en los casos particulares), se obtiene una expresión para  $u$ . Sustituyendo esta expresión en el resto de las ceroclinas y haciendo algo de álgebra, se obtiene otra expresión para  $v_1+v_0$  la cual se denotará por  $G_2$  y está dada por

$$G_2 = \frac{(1-S) \left[ \mu + \alpha(1-\phi)(1-f_2(S)) \right]}{G(\phi)(1-f_2(S))(\phi + \alpha(1-\phi)) + f_2(S)\mu}$$

donde

$$\begin{aligned} S &= \frac{a_1[\mu + 1 + \alpha(1-\phi)]}{m_1[\phi + \alpha(1-\phi)] - [\mu + 1 + \alpha(1-\phi)]} \\ G(\phi) &= \frac{1 + \mu + \alpha(1-\phi)}{\phi + \alpha(1-\phi)} \\ f_2(S) &= \frac{m_2 S}{a_2 + S} \end{aligned}$$

La expresión para  $S$  tendrá sentido biológico si y sólo si

$$G(\phi) < \min \left\{ m_1, \frac{m_1}{a_1+1} \right\} \quad (3.10)$$

Por otro lado, la expresión para  $v_0+v_1$  dada por  $G_1$  siempre tendrá sentido biológico pues  $1 > Q > 0$  mientras que, la expresión dada por  $G_2$  tendrá sentido biológico si  $f_2(S) < 1$ , es decir

$$[(m_2 - 1)a_1 + a_2]g(\phi) < a_2m_1$$

De aquí, si  $\lambda_2 > 1$  ( $E_1$  no existe), y junto con la condición (3.10), se tiene que la condición para que el punto de equilibrio no trivial tenga sentido biológico (si es que existe), es:

$$G(\phi) < \min\left\{m_1, \frac{m_1}{a_1 + 1}, \frac{a_2m_1}{a_2 + a_1(m_2 - 1)}\right\} = \frac{m_1}{a_1 + 1} \quad (3.11)$$

Analizando ahora la existencia del punto no trivial se tiene que,  $G_1(Q)$  es creciente y satisface  $G_1(1) = 0$  y  $G_1(0) = +\infty$ . Por otra parte,  $G_2(0) > 0$  si  $m_2 < \mu + 1 < \frac{m_1}{a_1+1}$  y además  $G_2(1) > 0$  si  $\frac{m_1}{a_1+1} > g(e^{-\lambda})$  (es decir,  $E_0$  es inestable) pues  $\lambda_2 > 1$ . De aquí se sigue que  $G_1$  y  $G_2$  tienen al menos una intersección en el intervalo  $[0, 1]$  para  $Q$ . Es decir, existe al menos un punto de equilibrio no trivial. ■

Obsérvese que pedir  $G_2(1) > 0$  es importante pues de lo contrario se podría tener que  $G_1$  y  $G_2$  nunca se intersectarán (en el caso en que  $G_2(0) < 0$ ) o lo harán en  $Q = 1$  pero esto último da origen al punto  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$  (ver figura (3.4)). Pedir  $G_2(0) > 0$  no es tan importante para garantizar la intersección entre  $G_1$  y  $G_2$  (como se ve en la figura (3.4)), sin embargo se pide para garantizar que la expresión para  $G_2$  sea positiva (y por tanto  $v_1 + v_0$  tengan sentido biológico) en todo el intervalo  $[0, 1]$ .

Del Teorema 3 se tiene que, si el punto de equilibrio no trivial existe, no podrá coexistir con el punto  $E_1$ . La dinámica del sistema (3.1) puede observarse en la figura (3.6) y la intersección entre las funciones  $G_1$  y  $G_2$  se observa en la figura (3.5).

### 3.1.1. Resultados Numéricos

Al igual que antes, se tienen dos tipos de gráficas para ver el comportamiento numérico de las soluciones del sistema (3.1). Las condiciones iniciales que se consideraron para las simulaciones en  $\mathbb{R}^3$  son  $C1(0.8, 0.01, 0.1, 0.01, 0.5)$ ,  $C2(0.2, 0.01, 0.8, 0.1, 0.5)$ ,  $C3(0.8, 0.02, 0.01, 0.3, 0.3)$  y  $C4(0.2, 0.01, 0.01, 1, 0.5)$  mientras que los parámetros que se consideraron son  $\alpha = 0.2$ ,  $\mu = 0.07$ ,  $\lambda = 0.1$ ,  $h = 0.001$  y  $g = 0.05$  (cambiando los valores de  $\lambda$  y  $\mu$  dependiendo del caso especial que se esté graficando). Los valores de los parámetros  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $a_1$  y  $a_2$  cambian en cada caso. Los puntos de equilibrio están especificados como  $E_0$  (representado con un asterisco),  $E_1$  (representado con un rombo) y el resto de los puntos, en caso de existir, están representados con un cuadrado. En el caso de las gráficas que representan la trayectoria en el tiempo se tiene que la bacteria  $u$  está representada en rojo, la bacteria  $v_1$  en azul y la bacteria  $v_0$  en verde.

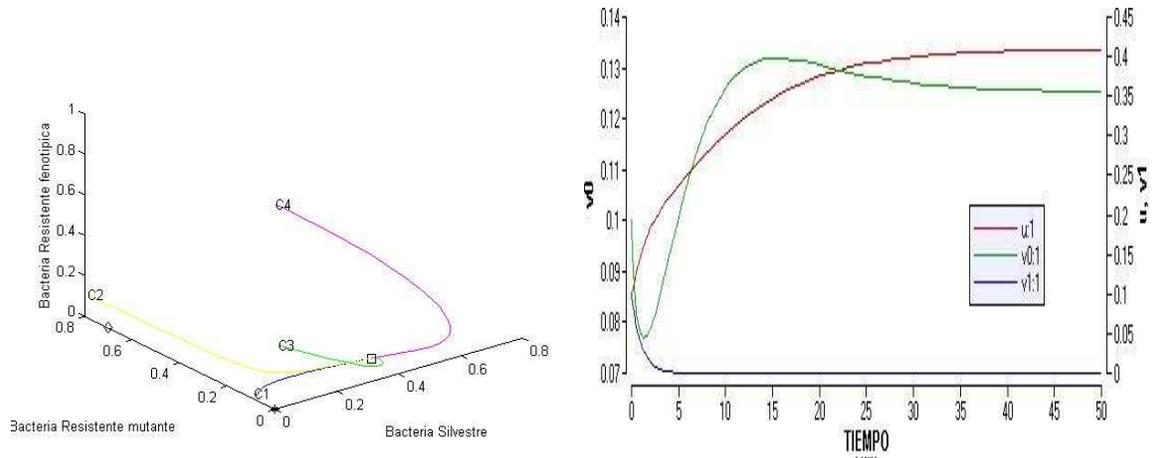


Figura 3.1:  $\phi = 1$ .  $m_1 = 1.3$ ,  $m_2 = 1.6$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.5$ . Los puntos de equilibrio son  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ ,  $E_1 = (0.83, 0, 0.16, 0, 0.99)$  y  $E_2 = (0.47, 0.41, 0.125, 0, 0.99)$ . De los resultados de estabilidad local se tiene que, al coexistir los tres puntos de equilibrio, los puntos  $E_0$  y  $E_1$  son inestables y  $E_2$  es estable tal como lo indica la sobrevivencia de las bacterias  $u$  y  $v_0$  y la eliminación de la bacteria  $v_1$ .

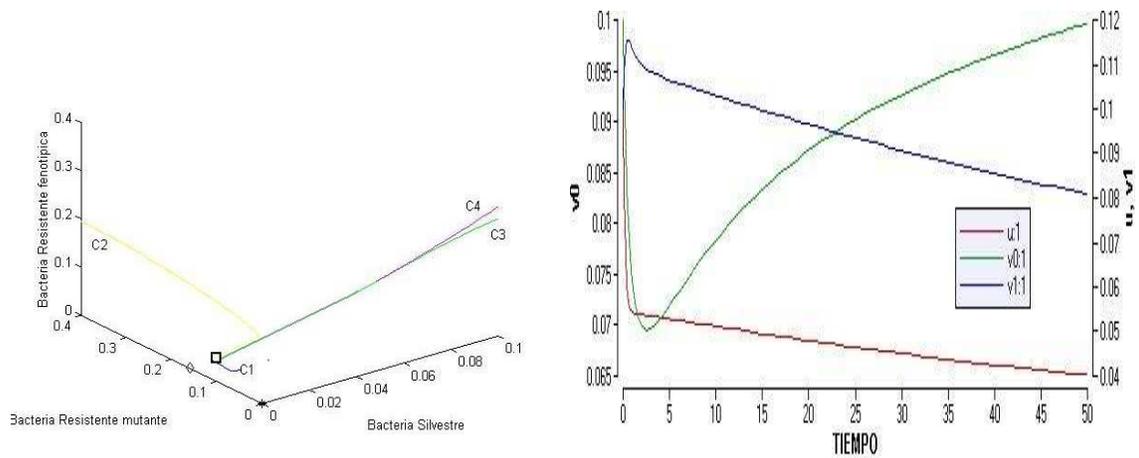


Figura 3.2:  $\phi = 0$ .  $m_1 = 1.72$ ,  $m_2 = 1.6$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.5$ ,  $\alpha = 2$ . Los puntos de equilibrio son  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ ,  $E_1 = (0.83, 0, 0.16, 0, 0.99)$  y  $E_3 = (0.82, 0.004, 0.16, 0.007, 0.99)$ . Al igual que para el caso  $\phi = 1$ , cuando se tiene coexistencia de los tres puntos de equilibrio,  $E_0$  y  $E_1$  son inestables mientras que  $E_3$  será localmente estable, tal como lo indica la sobrevivencia de los tres tipos de bacterias. En este caso, la elección de parámetros dió como resultado que la concentración de la bacteria  $u$  sea muy pequeña comparada con la de las bacterias  $v_0$  y  $v_1$ .

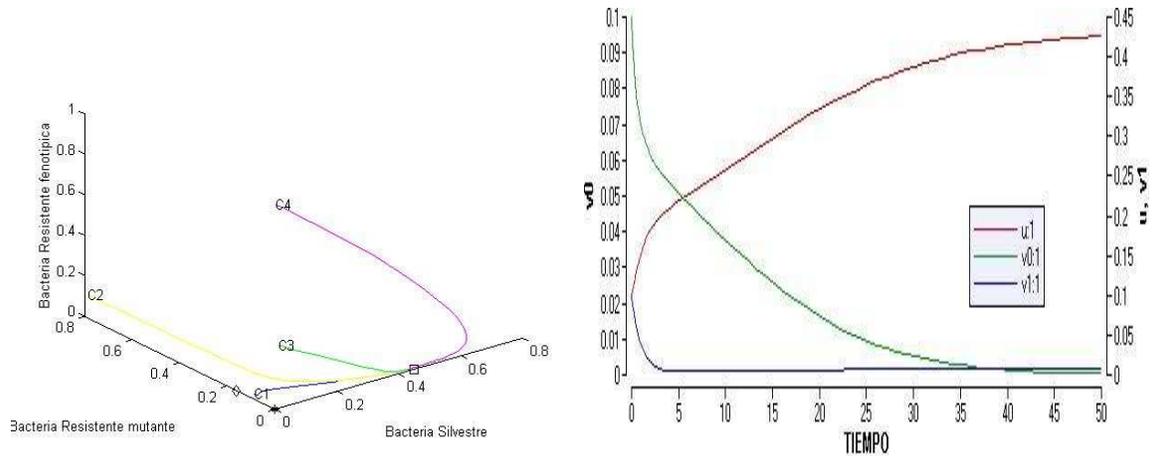


Figura 3.3:  $\mu = 0$ ,  $m_1 = 1.3$ ,  $m_2 = 1.6$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.5$ . Los puntos de equilibrio están dados por  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ ,  $E_1 = (0.833, 0, 0.166, 0, 0.99)$  y  $E_4$  cuya expresión explícita no pudo determinarse pero se sabe que, en el caso de tener la coexistencia entre los tres puntos de equilibrio, el punto  $E_4$  es localmente estable. En este caso se puede observar que las bacterias  $u$  y  $v_1$  sobreviven mientras que  $v_0$  tiende a desaparecer del medio. Cuando  $E_4$  es inestable, el punto localmente estable es  $E_1$  y por tanto  $v_0$  es la única bacteria que sobrevive.

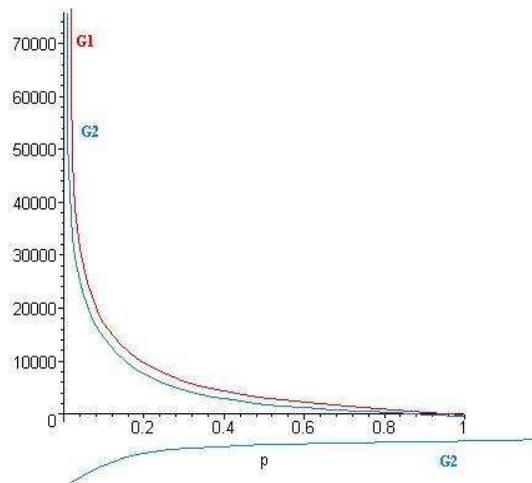


Figura 3.4:  $G_2(1)$  (del teorema 3) debe ser positivo pues de lo contrario las gráficas de  $G_1$  y  $G_2$  podrían no intersectarse (si  $G_2(1) < 0$ ) o hacerlo en  $Q = 1$  ( $G_2(1) = 0$ ) lo cual origina el punto de equilibrio trivial  $E_0$ . Al pedir  $G_2(1) < 0$  se podría dar el caso en que  $G_2(0)$  tienda a infinito y aún así tener intersección entre  $G_1$  y  $G_2$ .

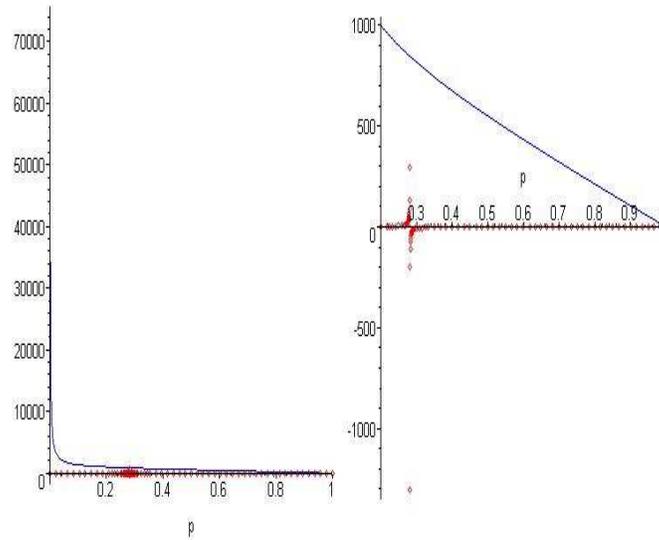


Figura 3.5: Simulación numérica de la intersección entre  $G_1$  y  $G_2$  (ver teorema 3). Los parámetros son  $m_1 = 1.4$ ,  $m_2 = 1.01$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.2$ ,  $\alpha = 1$ ,  $\mu = 1.07$ ,  $\lambda = 0.1$ ,  $g = 0.05$  y  $h = 0.001$

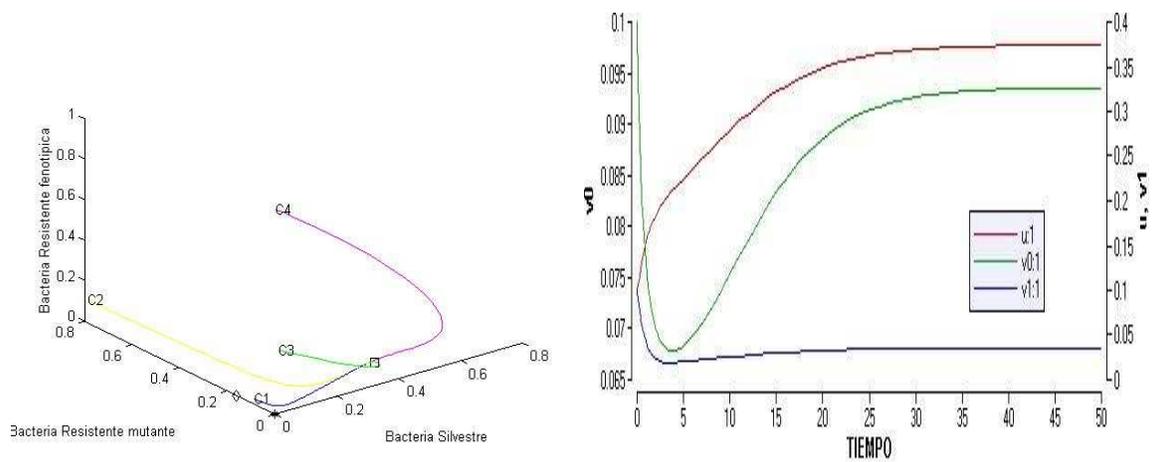


Figura 3.6: Todos los parámetros son distintos de cero.  $m_1 = 1.4$ ,  $m_2 = 1.01$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.2$ ,  $\alpha = 1$ . Los puntos de equilibrio  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$  y  $E_c$  coexisten. Se puede observar que, como  $E_1$  no debe existir y  $E_0$  debe ser inestable para que  $E_c$  exista, todas las trayectorias tienden a este punto.

Las gráficas anteriores ilustran que, solamente en los casos  $\phi = 0$  y el caso general, las tres bacterias son capaces de sobrevivir al medio, es decir, hay persistencia. Sin embargo, en el caso  $\phi = 0$  la concentración de la bacteria  $u$  es muy pequeña comparada con las concentraciones de  $v_0$  y  $v_1$ . En

los otros dos casos ( $\phi = 1$  y  $\mu = 0$ ) se puede ver que la bacteria  $u$  sobrevive en el medio y la única diferencia está en el valor de  $v_0$ .

Así, para un problema de biorremediación o de tratamiento médico, nunca se podrá tener la eliminación de la bacteria silvestre por lo que no se podrá hablar de un proceso de desintoxicación total del medio. Biológicamente, esto significa que, este tipo de inhibidor o antibiótico no es capaz de eliminar la enfermedad o contaminante que se encuentra en el medio, independientemente de la cantidad de inhibidor que se esté aplicando.

### 3.2. Estabilidad Global.

El sistema (3.1) presenta dos subespacios invariantes dados por  $u = v_0 = v_1 = 0$  y  $u = v_1 = 0$ . Al considerar el sistema dinámico generados por (3.1) restringido al conjunto  $u = v_0 = v_1 \equiv 0$  se tiene

$$\begin{aligned} S' &= 1 - S \\ Q' &= 1 - Q \end{aligned}$$

Claramente,  $\lim_{t \rightarrow \infty} Q(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 1$ , entonces

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), Q(t)) = (1, 1)$$

De igual forma, para el subespacio invariante  $u = v_1 \equiv 0$ , se obtiene, en el caso  $v_0 = 0$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), v_0(t), Q(t)) = (1, 0, 1) = \bar{E}_0$$

y en el caso  $v_0 \neq 0$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), v_0(t), Q(t)) = (\lambda_2, 1 - \lambda_2, Q_*) = \bar{E}_1$$

Donde  $\lambda_2$  y  $Q_*$  están definidos como antes. Así, cuando sea posible probar para (3.1) que  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_0(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t) = 0$  o  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t) = 0$ , se tendrá que las trayectorias del sistema completo serán atraídas a estos puntos de equilibrio, esto debio al teorema de Markus, un resultado importante de la teoría de sistemas asintóticamente autónomos [17], [24].

**Lema 4.** –El equilibrio  $\bar{E}_0$  es localmente estable si  $\lambda_2 > 1$ .  
–El equilibrio  $\bar{E}_1$  siempre es localmente estable.

**Demostración** Las matrices variacionales en los puntos  $\bar{E}_0$  y  $\bar{E}_1$  son

$$B_0 = \begin{pmatrix} -1 & -\frac{m_2}{a_2+1} & 0 \\ 0 & \frac{m_2}{a_2+1} - 1 & 0 \\ 0 & -\frac{h}{g+1} & -1 \end{pmatrix}$$

$$B_1 = \begin{pmatrix} -\left(1 + \frac{a_2 m_2}{(a_2 + \lambda_2)^2} (1 - \lambda_2)\right) & -1 & 0 \\ \frac{a_2 m_2}{(a_2 + \lambda_2)^2} (1 - \lambda_2) & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{h Q_*}{g + Q_*} & -\left(1 + \frac{gh}{(g + Q_*)^2} (1 - \lambda_2)\right) \end{pmatrix}$$

Los eigenvalores correspondientes a  $B_0$  son

$$-1, -1 \text{ y } \frac{m_2}{a_2+1} - 1$$

mientras que para  $B_1$  son

$$-1, -\left(1 + \frac{gh}{(g+Q_*)^2}(1 - \lambda_2)\right) \text{ y } -\frac{a_2 m_2}{(a_2 + \lambda_2)^2}(1 - \lambda_2)$$

La conclusión es inmediata a partir de esto. ■

**Lema 5.** Si  $\lambda_2 < 1$  entonces la variedad estable de  $\bar{E}_0$  es el conjunto 2-dimensional  $(S, 0, Q)$  para todo  $S, Q > 0$ . Por la teoría de sistemas asintóticamente autónomos se tiene que la correspondiente variedad estable para  $E_0$  es el conjunto 2-dimensional  $(S, 0, 0, Q)$  para todo  $S, Q > 0$ .

La demostración de este lema es inmediata a partir de la matriz variacional para  $\bar{E}_0$ .

**Observación 4.** Obsérvese que la variedad inestable de  $E_0$  tiene puntos en el interior del cono positivo  $\Omega$  pero por el **lema de Butler-McGehee** [7] (usando el hecho de que el conjunto omega límite está acotado, ver apéndice A.1), ninguna trayectoria en el interior tiene puntos de equilibrio como puntos omega límite.

Para determinar la estabilidad global de los puntos de equilibrio se puede ver que, en ausencia de los puntos de equilibrio no triviales, el único punto de equilibrio será  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$  y entonces todas las soluciones del sistema tienden a este punto, es decir,  $E_0$  es globalmente estable. Esto puede ser probado mediante la función de Liapunov  $V = 1 - (S + u + v_0 + v_1)$ ; biológicamente esto significa la eliminación de bacterias en el medio. Por otro lado, si  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$  existe entonces, por el **teorema 3**, no es posible tener la existencia del punto de equilibrio no trivial  $E_c$ , es decir, cuando  $E_1$  existe sólo lo puede hacer con  $E_0$  que, en este caso, es inestable. Así la única posibilidad de atractor global será el punto  $E_1$ .

Debido a que, para los casos particulares  $\phi = 0, 1$  y  $\mu = 0$ , las ecuaciones del modelo (3.1) cambian, el resultado para determinar la estabilidad global de  $E_1$  dependerá del caso que se esté considerando.

### Estabilidad global en los casos particulares.

El sistema de ecuaciones correspondiente a los casos particulares  $\phi = 1$  y  $\phi = 0$  se simplifica al no presentar la función  $e^{-\lambda Q}$  en ninguna de sus ecuaciones; el caso particular  $\mu = 0$  no presenta este tipo de simplificación. Los resultados correspondientes a la estabilidad global del punto de equilibrio  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$  en cada uno de los casos se presentan a continuación.

**Teorema 4.** Si el grado de inhibición del biocida es muy pequeño, es decir, si  $\phi = 1$ ,  $0 < \lambda_2 < 1$ , se cumple alguna de las siguientes condiciones

- (i)  $1 < \hat{\lambda}_1$  ( $\hat{\lambda}_1$  no existe)
- (ii)  $\lambda_2 < \hat{\lambda}_1 < 1 < \lambda_1$  ( $\lambda_1$  no existe)
- (iii)  $\lambda_2 < \hat{\lambda}_1 < \lambda_1 < 1$

donde  $\frac{m_2 \lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$ ,  $\frac{m_1 \lambda_1}{a_1 + \lambda_1} = \mu + 1$  y  $\frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1 + \hat{\lambda}_1} = 1$ , y además se satisface alguna de las dos condiciones:

$$m_1 < m_2 \quad a_2 \leq a_1 \quad (3.12)$$

$$\frac{m_2}{a_2} < \frac{m_1}{a_1} \quad (3.13)$$

entonces el punto de equilibrio  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$  es globalmente asintóticamente estable.

**Teorema 5.** Si el grado de inhibición del biocida es muy alto, es decir, si  $\phi = 0$ ,  $0 < \lambda_2 < 1$ , se cumple alguna de las siguientes condiciones

- (i)  $1 < \hat{\lambda}_1$  ( $\hat{\lambda}_1$  no existe)
- (ii)  $\lambda_2 < \hat{\lambda}_1 < 1 < \lambda_1^+$  ( $\lambda_1^+$  no existe)
- (iii)  $\lambda_2 < \hat{\lambda}_1 < \lambda_1^+ < 1$

donde  $\frac{m_2 \lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$ ,  $\frac{m_1 \lambda_1^+}{a_1 + \lambda_1^+} = \frac{\mu + 1 + \alpha}{\alpha}$  y  $\frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1 + \hat{\lambda}_1} = 1$ , y además se cumple alguna de las dos condiciones:

$$m_1 < m_2 \quad a_2 \leq a_1 \quad (3.14)$$

$$\frac{m_2}{a_2} < \frac{m_1}{a_1} \quad (3.15)$$

entonces el punto de equilibrio  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$  es globalmente asintóticamente estable.

Obsérvese que los teoremas 4 y 5 involucran las mismas hipótesis excepto por las condiciones (i) – (iii) las cuales difieren en  $\lambda_1$  ( $\phi = 1$ ) y  $\lambda_1^+$  ( $\phi = 0$ ) y que corresponden, en cada caso, a la no existencia de otro posible punto de equilibrio no trivial y a la inestabilidad del punto  $E_0$  (ver tabla 3.2). Por ello, se hará una sola demostración para ambos teoremas indicando, en su debido momento, las posibles diferencias que pudiesen presentarse dependiendo de si  $\phi = 1$  o  $\phi = 0$ .

**Demostración** Considerando la función de Liapunov utilizada por Waltman [27]; se construyó la función de Liapunov

$$V(S, u, v_0, v_1, Q) = \int_{\lambda_2}^S \frac{\eta - \lambda_2}{\eta} d\eta + c_1(u + v_1) + c_2 \int_{1 - \lambda_2}^{v_0} \frac{\eta - (1 - \lambda_2)}{\eta} d\eta$$

donde las constantes  $c_1, c_2 > 0$  serán determinadas en la demostración.

Se puede ver fácilmente que  $V(E_1) = 0$  y que  $V(S, u, v_0, v_1, Q) \in C^1(\mathfrak{R}_+^5, \mathfrak{R})$ . Además,  $V(S, u, v_0, v_1, Q) > 0$  para todo  $(S, u, v_0, v_1, Q) \in \Delta \setminus E_1$  donde

$$\Delta = \Omega - \{(S, 0, 0, 0, Q)\} = \{(S, u, v_0, v_1, Q) | S \geq 0, u \geq 0, v_0 \geq 0, v_1 \geq 0, Q \geq 0\} - \{(S, 0, 0, 0, Q)\}$$

en efecto:

- Para  $S > \lambda_2$  se tiene que  $\frac{\eta - \lambda_2}{\eta} > 0$  y entonces la integral es positiva
- Para  $S < \lambda_2$  se tiene que  $\frac{\eta - \lambda_2}{\eta} < 0$  y entonces la integral es positiva

Lo mismo ocurre para la integral de  $v_0$  y debido a que  $c_1, c_2 > 0$  se tiene entonces que  $V(S, u, v_0, v_1, Q) > 0$ . Ahora se procederá a determinar el signo de la derivada de  $V$ .

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \frac{S - \lambda_2}{S} \dot{S} + c_1(\dot{u} + \dot{v}_1) + c_2 \frac{v_0 - (1 - \lambda_2)v_0}{v_0} \dot{v}_0 \\ &= A(S) + B(S)u + C(S)v_1 + D(S)v_0 - c_2 \frac{\mu(1 - \lambda_2)u}{v_0} \\ &< A(S) + B(S)u + C(S)v_1 + D(S)v_0 \end{aligned}$$

donde las expresiones para  $A(S)$ ,  $B(S)$ ,  $C(S)$  y  $D(S)$  dependen del caso que se esté demostrando.

**Caso  $\phi = 1$ .**

$$\begin{aligned} A(S) &= \frac{(S - \lambda_2)(1 - S)}{S} - c_2(1 - \lambda_2) \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) \\ B(S) &= \frac{-(S - \lambda_2)m_1}{a_1 + S} + c_1 \left( \frac{Sm_1}{a_1 + S} - 1 - \mu \right) + c_2\mu \\ C(S) &= \frac{-(S - \lambda_2)m_1}{a_1 + S} + c_1 \left( \frac{Sm_1}{a_1 + S} - 1 \right) \\ D(S) &= \frac{-(S - \lambda_2)m_2}{a_2 + S} + c_2 \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) \end{aligned} \tag{3.16}$$

Se puede observar que las expresiones para  $A(S)$  y  $D(S)$  dependen únicamente de  $c_2$ . A partir de  $A(S)$  sea

$$T(S) = \frac{\frac{(S - \lambda_2)(1 - S)}{S}}{(1 - \lambda_2) \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right)}$$

Entonces se tiene que  $T(S) > 0$  para todo  $S \in (0, 1) \setminus \lambda_2$ ,  $T(1) = 0$  y además se tiene que:

$$\lim_{S \rightarrow 0^+} T(S) = +\infty \quad \lim_{S \rightarrow \lambda_2} T(S) = \lim_{S \rightarrow \lambda_2} \frac{\frac{\lambda_2 - S^2}{S^2}}{(1 - \lambda_2) \left( \frac{a_2 m_2}{(a_2 + S)^2} \right)} = \frac{m_2 \lambda_2}{a_2}$$

Así, al tomar  $c_2 = \frac{m_2 \lambda_2}{a_2}$  se tiene que  $A(S) < 0$ . Además, al sustituir este valor de  $c_2$  en  $D(S)$  se tiene que  $D(S) = 0$ .

Los términos  $B(S)$  y  $C(S)$  dependen de  $c_1$  y  $c_2$  por lo que es necesario considerar los casos en que  $c_1 = c_2$  y  $c_1 \neq c_2$ . Para el caso  $c_1 = c_2$  se tiene, al sustituir el valor de  $c_2$ :

$$B(S) = C(S) = \frac{\lambda_2}{a_2(a_1+S)}[(m_1 - m_2)S + (a_2 m_1 - a_1 m_2)]$$

Obsérvese que el término entre corchetes es una recta la cual se denotará por  $L(S)$  y será la que determine el signo de  $B(S)$ . Sin embargo, por la hipótesis (3.12) se tiene que la pendiente  $(m_1 - m_2)$  de la recta es negativa y además,  $L(0) = a_2 m_1 - a_1 m_2 < 0$  es decir, la recta completa será negativa para toda  $S \in (0, 1)$ . Así,  $B(S)$  será negativa y por tanto,  $\dot{V} < 0$ .

Para el caso  $c_1 \neq c_2$ , a partir de  $C(S)$ , se define

$$T_1(S) = \frac{\frac{(S-\lambda_2)m_1}{a_1+S}}{\frac{S m_1}{a_1+S} - 1}$$

Entonces

$$T_1'(S) = \frac{-m_1(m_1-1)(\hat{\lambda}_1 - \lambda_2)}{(S(m_1-1) - a_1)^2}$$

es decir, independientemente de las desigualdades (i) – (iii), se tiene que,  $T_1(S)$  es decreciente; además, satisface que  $T_1(0) > 0$ ,  $T_1(\lambda_2) = 0$ ,  $T_1(\lambda_1) > 0$  y

$$\lim_{S \rightarrow \hat{\lambda}_1^+} T_1(S) = +\infty \quad \lim_{S \rightarrow \hat{\lambda}_1^-} T_1(S) = -\infty$$

Así, para el caso (i), se elige  $c_1 = T_1(0)$  y como  $T_1(S)$  es decreciente y su denominador es negativo (pues  $\hat{\lambda}_1 > 1$ ) se tiene que  $C(S) < 0$ .

Para los casos (ii) y (iii), debido a las propiedades de  $T_1(S)$  antes mencionadas, existe  $c_1 > 0$  tal que

$$\max_{(0, \hat{\lambda}_1)} T_1(S) \leq c_1 \leq \min_{(\hat{\lambda}_1, 1)} T_1(S)$$

si no existiera  $c_1$  que satisfaga la relación anterior se tendría la existencia de un  $\beta > 0$  tal que  $T_1(S) = \beta$  tiene al menos dos raíces distintas  $\eta_1, \eta_2$  satisfaciendo  $0 < \eta_1 < \lambda_2 < \hat{\lambda}_1 < \eta_2 < 1$  (las raíces no pueden estar en  $[\lambda_2, \hat{\lambda}_1]$  pues aquí  $T_1(S)$  es negativa). Sin embargo, esto no puede ocurrir pues  $T_1(S) = \beta$  es un polinomio de grado 1.

Al analizar los valores críticos de  $T_1(S)$  se obtiene que

$$T_1(0) = \frac{\lambda_2 m_1}{a_1} \leq c_1 \leq (1 - \lambda_2) \frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1(1 - \hat{\lambda}_1)} = T_1(1) \quad (3.17)$$

y de esta manera se tiene que  $C(S) < 0$  para (ii) y (iii).

Por otro lado, para cualesquiera (i) – (iii), se tiene que que

$$B(S) = C(S) - \mu(c_1 - c_2) = C(S) - \mu\left(c_1 - \frac{m_2\lambda_2}{a_2}\right) \leq C(S) - \mu\lambda_2\left(\frac{m_1}{a_1} - \frac{m_2}{a_2}\right)$$

pero por la hipótesis (3.13) se tiene  $\frac{m_1}{a_1} - \frac{m_2}{a_2} > 0$  y como  $C(S) < 0$  para los valores de  $c_1$  que satisfacen (3.17) entonces  $B(S) < 0$ .

Ahora se obtendrá la máxima región invariante en el conjunto  $\{(S, u, v_0, v_1, Q) \mid \dot{V} = 0\}$ . Como  $A(S), B(S), C(S) \leq 0$ ,  $D(S) = 0$  y  $\dot{V}$  está dada por (3.16), dicho máximo debe ser el caso en que  $A(S) = 0$ , es decir,

$$(S - \lambda_2)^2\left(S + \frac{a_2}{\lambda_2}\right) = 0$$

Entonces  $S = \lambda_2$ . Más aún,  $B(\lambda_2) < 0$  y  $C(\lambda_2) < 0$  (pues  $\lambda_2 < \hat{\lambda}_1$  y  $c_1 - c_2 > 0$ ), así  $u = v_1 = 0$ . Ahora, los valores constantes  $S = \lambda_2$ ,  $u = v_1 = 0$  forzan a tener  $v_0 = 1 - \lambda_2$  y por tanto  $Q = Q_*$ , donde  $Q_*$  es la única raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(1 - \lambda_2)$ . El único conjunto invariante en esta región es el punto de equilibrio  $E_1$ . Así, por el Principio de Invarianza de LaSalle [8], el punto de equilibrio  $E_1$  será globalmente estable.

**Caso  $\phi = 0$ .**

$$A(S) = \frac{(S - \lambda_2)(1 - S)}{S} - c_2(1 - \lambda_2)\left(\frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1\right)$$

$$B(S) = -c_1(\mu + 1) + c_2\mu$$

$$C(S) = \frac{-(S - \lambda_2)m_1}{a_1 + S} + c_1\left(\frac{Sm_1}{a_1 + S} - 1\right)$$

$$D(S) = \frac{-(S - \lambda_2)m_2}{a_2 + S} + c_2\left(\frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1\right)$$

Obsérvese que el único término que cambió respecto al caso  $\phi(Q) = 1$  es el correspondiente a  $B(S)$  sin embargo, para el caso  $c_1 = c_2$  se tendría que  $B(S) = -c_1 < 0$  y para el caso en que  $c_1 \neq c_2$  se tiene que  $B(S) = -c_1 - \mu(c_1 - c_2)$  y, de acuerdo con la hipótesis (3.15) y usando el hecho de que  $c_1$  satisface (3.17) y de que  $c_2 = \frac{m_2\lambda_2}{a_2}$  se tiene que  $B(S) < 0$ . Así, usando los mismos argumentos que en el caso  $\phi(Q) = 1$  se tiene que; para el caso  $\phi(Q) = 0$ , el punto de equilibrio  $E_1$  es globalmente estable. ■

Debido a lo complicado de las expresiones para determinar la existencia del punto de equilibrio  $E_4$  (ver apéndice A.4) en el caso particular  $\mu = 0$ , en el resultado correspondiente a la estabilidad global del punto de equilibrio  $E_1$  se supondrá que  $E_4$  no existe y no se entrará en detalle en las condiciones que resultan de dicha suposición.

**Teorema 6.** Si no existe mutación, es decir,  $\mu = 0$ ;  $E_4$  no existe,  $0 < \lambda_2 < 1$ ,  $\frac{m_2}{a_2} < \frac{m_1}{a_1}$  y además se satisface alguna de las condiciones

(i)  $\hat{\lambda}_1 > 1$

(ii)  $\lambda_2 < \hat{\lambda}_1 < 1$

donde  $\frac{m_2\lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$  y  $\frac{m_1\hat{\lambda}_1}{a_1 + \hat{\lambda}_1} = 1$  entonces el punto de equilibrio  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$  es globalmente asintóticamente estable.

Las condiciones  $\hat{\lambda}_1 > 0$  y  $\lambda_2 < \hat{\lambda}_1$  representan la no existencia de los dos puntos de equilibrio no triviales distintos a  $E_1$  (ver tabla 3.2).

**Demostración** *Considérese la función de Liapunov*

$$V(S, u, v_0, v_1, Q) = \int_{\lambda_2}^S \frac{\eta - \lambda_2}{\eta} d\eta + c_1(u + v_1) + c_2 \int_{1-\lambda_2}^{v_0} \frac{\eta - (1 - \lambda_2)}{\eta} d\eta$$

con  $c_1, c_2 > 0$  a determinar en la demostración.

Se puede ver fácilmente que  $V(E_1) = 0$  y que  $V(S, u, v_0, v_1, Q) \in C^1(\mathfrak{R}_+^5, \mathfrak{R})$ . Además,  $V(S, u, v_0, v_1, Q) > 0$  para todo  $(S, u, v_0, v_1, Q) \in \Delta \setminus E_1$  donde

$$\Delta = \Omega - \{(S, 0, 0, 0, Q)\} = \{(S, u, v_0, v_1, Q) | S \geq 0, u \geq 0, v_0 \geq 0, v_1 \geq 0, Q \geq 0\} - \{(S, 0, 0, 0, Q)\}$$

en efecto:

- Para  $S > \lambda_2$  se tiene que  $\frac{\eta - \lambda_2}{\eta} > 0$  y entonces la integral es positiva
- Para  $S < \lambda_2$  se tiene que  $\frac{\eta - \lambda_2}{\eta} < 0$  y entonces la integral es positiva

Lo mismo ocurre para la integral de  $v_0$  y debido a que  $c_1, c_2 > 0$  se tiene entonces que  $V(S, u, v_0, v_1, Q) > 0$ . Ahora se procederá a determinar el signo de la derivada de  $V$ .

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \frac{S - \lambda_2}{S} \dot{S} + c_1(\dot{u} + \dot{v}_1) + c_2 \frac{v_0 - (1 - \lambda_2)}{v_0} \dot{v}_0 \\ &= A(S) + B(S, \phi)u + C(S)v_1 + D(S)v_0 \end{aligned}$$

donde las expresiones para  $A(S)$ ,  $B(S, \phi)$ ,  $C(S)$  y  $D(S)$  están dadas por:

$$\begin{aligned} A(S) &= \frac{(S - \lambda_2)(1 - S)}{S} - c_2(1 - \lambda_2) \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) \\ B(S, \phi) &= \frac{-(S - \lambda_2)m_1\phi(Q)}{a_1 + S} + c_1 \left( \frac{Sm_1\phi(Q)}{a_1 + S} - 1 \right) \\ C(S) &= \frac{-(S - \lambda_2)m_1}{a_1 + S} + c_1 \left( \frac{Sm_1}{a_1 + S} - 1 \right) \\ D(S) &= \frac{-(S - \lambda_2)m_2}{a_2 + S} + c_2 \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) \end{aligned}$$

Obsérvese que las expresiones para  $A(S)$ ,  $C(S)$  y  $D(S)$  son las mismas que en la demostración de los **teoremas 4 y 5**. Así, al tomar  $c_2 = \frac{m_2\lambda_2}{a_2}$  se tiene que  $A(S) < 0$  y  $D(S) = 0$ . Además, como el caso (i) es igual al de los teoremas ya mencionados, se tiene que  $c_1 = \frac{\lambda_2 m_1}{a_1}$  hace que  $C(S) < 0$  para toda  $S \in [0, 1]$ . De igual forma, el caso (ii) también coincide (en el intervalo  $[0, 1]$ ) con el de los **teoremas 4 y 5**, entonces  $C(S) < 0$  si  $c_1$  satisface la relación (3.17), es decir

$$\frac{\lambda_2 m_1}{a_1} \leq c_1 \leq (1 - \lambda_2) \frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1(1 - \hat{\lambda}_1)} \quad (3.18)$$

Analizando ahora  $B(S, \phi)$  se tiene que,

$$B(S, \phi) = \frac{m_1 \phi(Q)}{a_1 + S} [S(c_1 - 1) + \lambda_2] - c_1$$

Obsérvese que el término entre corchetes es una recta la cual se denotará por  $l(S)$ . Por hipótesis se tiene que

$$\frac{m_2}{a_2} < \frac{m_1}{a_1} \Rightarrow \frac{1}{\lambda_2} = \frac{m_2 - 1}{a_2} < \frac{m_1}{a_1} \Rightarrow 1 < \frac{m_1 \lambda_2}{a_1} \leq c_1$$

es decir, la pendiente de la recta  $l(S)$  es positiva y cómo además  $l(0) = \lambda_2 > 0$  entonces se tiene que  $l(S) > 0$  para toda  $S \in [0, 1]$  y así, debido a que  $\phi(Q) \leq 1$  se sigue que:

$$B(S, \phi) = \frac{m_1 \phi(Q)}{a_1 + S} L(S) - c_1 \leq \frac{m_1}{a_1 + S} L(S) - c_1 = B_1(S)$$

Pero  $B_1(S) = C(S)$  y ya se había probado que  $C(S) \leq 0$  para todo  $S \in [0, 1]$ . Así,  $B(S, \phi) \leq B_1(S) \leq 0$ . Por lo tanto  $\dot{V} \leq 0$  para todo  $S \in [0, 1]$ . De igual forma que en la demostración de los **teoremas 4 y 5** se puede ver que la máxima región invariante en el conjunto  $\{(S, u, v_0, v_1, Q) \mid \dot{V} = 0\}$  es la región dada por  $S = \lambda_2$ ,  $u = v_1 = 0$ ,  $v_0 = 1 - \lambda_2$  y  $Q = Q_*$  donde  $Q_*$  es la única raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(1 - \lambda_2)$ . Y como el único conjunto invariante en esta región es el punto de equilibrio  $E_1$ , el Principio de Invarianza de LaSalle [8], lleva a concluir que el punto de equilibrio  $E_1$  es globalmente asintóticamente estable. ■

Del **Teorema 3** se tiene que el punto de equilibrio no trivial,  $E_c$ , existe si  $E_1$  no existe así, para determinar la estabilidad global del punto de equilibrio  $E_1$  no es necesario suponer la no existencia de  $E_c$ .

**Teorema 7.** Si  $0 < \lambda_2 < 1$ , se cumple alguna de las siguientes condiciones

- (i)  $\hat{\lambda}_1 > 1$
- (ii)  $\lambda_2 < \hat{\lambda}_1 < 1$

donde  $\frac{m_2 \lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$  y  $\frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1 + \hat{\lambda}_1} = 1$  y además se cumple alguna de las siguientes dos condiciones

$$m_1 < m_2 \quad a_2 \leq a_1 \quad (3.19)$$

$$\frac{m_2}{a_2} < \frac{m_1}{a_1} \quad (3.20)$$

entonces el punto de equilibrio  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$  es globalmente asintóticamente estable para el sistema dado por (3.1).

**Demostración** La demostración para este teorema es similar a la realizada para los **teoremas 4 y 5** y la única diferencia radica en el estudio de la función  $B(S, \phi)$  pues en este caso no depende solamente de la variable  $S$ .  $B(S, \phi)$  está dada por:

$$B(S, \phi) = \frac{m_1 \phi(Q)}{a_1 + S} [S(c_1 - 1) + \lambda_2] - c_1 - \mu(c_1 - c_2)$$

En el caso en que  $c_1 = c_2$ , al sustituir el valor de  $c_2 = \frac{m_2 \lambda_2}{a_2}$  en  $B(S, \phi)$  se obtiene que

$$B(S, \phi) = \frac{m_1 \phi(Q)}{a_1 + S} [S(\frac{m_2 \lambda_2}{a_2} - 1) + \lambda_2]$$

La recta entre corchetes en  $B(S, \phi)$ , la cual se denotará por  $l(S)$ , es positiva pues  $l(0) > 0$  y su pendiente es positiva (igual a  $\frac{\lambda_2}{a_2}$ ), así:

$$B(S, \phi) = \frac{m_1 \phi(Q)}{a_1 + S} l(S) \leq \frac{m_1}{a_1 + S} l(S) = C(S)$$

y debido a que  $C(S) < 0$  (por el mismo argumento usado en la demostración de los **teoremas 4 y 5** pues se tiene la hipótesis (3.19)) entonces  $B(S, \phi) < 0$ .

Para el caso en que  $c_1 \neq c_2$ , de la demostración de los **teoremas 4 y 5**, se sabe que  $C(S) < 0$ , si

- En el caso (i),  $c_1 = \frac{\lambda_2 m_1}{a_1}$
- En el caso (ii),  $c_1$  satisface la relación (3.17), es decir

$$\frac{\lambda_2 m_1}{a_1} \leq c_1 \leq (1 - \lambda_2) \frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1 (1 - \hat{\lambda}_1)} \quad (3.21)$$

Así, debido a la hipótesis (3.20), la relación (3.21) y el hecho de que  $c_2 = \frac{m_2 \lambda_2}{a_2}$  se tiene que  $c_2 < c_1$  y por lo tanto

$$B(S, \phi) \leq \frac{m_1 \phi(Q)}{a_1 + S} L(S) - c_1 \leq \frac{m_1}{a_1 + S} L(S) - c_1 = C(S)$$

Donde  $L(S) = S(c_1 - 1) + \lambda_2$ , es positiva pues  $L(0) > 0$  y su pendiente  $c_1 - 1$  es positiva (por la hipótesis (3.20)). Así, debido a que  $C(S) \leq 0$  se tiene que  $B(S, \phi) \leq 0$  para todo  $S \in (0, 1)$ .

Con los mismos argumentos que para los **teoremas 4 y 5** se puede ver que la máxima región invariante en el conjunto  $\{(S, u, v_0, v_1, Q) \mid \dot{V} = 0\}$  es la región dada por  $S = \lambda_2$ ,  $u = v_1 = 0$ ,  $v_0 = 1 - \lambda_2$  y  $Q = Q_*$  donde  $Q_*$  es la única raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(1 - \lambda_2)$ . Y como el único conjunto invariante en esta región es el punto de equilibrio  $E_1$ , el Principio de Invarianza de LaSalle [8] implica que el punto de equilibrio  $E_1$  es globalmente estable. ■

En la tabla (3.2) se muestra un resumen de los resultados obtenidos. La simulación numérica del comportamiento de las soluciones en cada uno de los casos cuando  $E_1$  es globalmente estable puede verse en las figuras (3.7)-(3.10).

Caso	Puntos de Equilibrio	Existencia	Localmente asintóticamente estable si	Condición de Estabilidad global	Demostración
General	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\lambda_2 > 1$ $\frac{m_1}{a_1+1} < \frac{\mu+1+\alpha_1}{e^{-\lambda}+\alpha_1}$	$\lambda_2 > 1$ $\frac{m_1}{a_1+1} < \frac{\mu+1+\alpha_1}{e^{-\lambda}+\alpha_1}$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$	$0 < \lambda_2 < 1$	$\frac{\lambda_2 m_1}{a_1+\lambda_2} < \frac{\mu+1+\alpha_*}{e^{-\lambda Q_*}+\alpha_*}$	$m_1 < m_2$ $a_2 < a_1$	<b>Teorema 7</b>
				$\lambda_1 > \lambda_2$ $\frac{m_1}{a_1} > \frac{m_2}{a_2}$	<b>Teorema 7</b>
$E_c = (S_c, u_c, v_{0c}, v_{1c}, Q_c)$	$m_1 > F_1$ $m_2 < F_2$	Routh Hurwitz	—	—	
$\lambda = 0$ ( $\phi = 1$ )	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\lambda_2 > 1$ $\frac{m_1}{a_1+1} < \mu + 1$	$\lambda_2 > 1$ $\frac{m_1}{a_1+1} < \mu + 1$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$	$0 < \lambda_2 < 1$	$\lambda_2 < \lambda_1$	$m_1 < m_2$ $a_2 < a_1$	<b>Teorema 4</b>
				$\lambda_2 < \lambda_1 < \lambda_1$ $\frac{m_1}{a_1} > \frac{m_2}{a_2}$	<b>Teorema 4</b>
$E_2 = (\lambda_1, u_2^*, v_{0_2}^*, 0, Q_2^*)$	$\lambda_1 < \begin{cases} \lambda_2 & \text{Si } E_1 \text{ existe} \\ 1 & \text{Si } E_1 \text{ no existe} \end{cases}$	Estable	—	—	
$\lambda \rightarrow \infty$ ( $\phi = 0$ )	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\lambda_2 > 1$ $\frac{m_1}{a_1+1} < \frac{\mu+1+\alpha}{\alpha}$	$\lambda_2 > 1$ $\frac{m_1}{a_1+1} < \frac{\mu+1+\alpha}{\alpha}$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$	$0 < \lambda_2 < 1$	$\lambda_2 < \lambda_1^+$	$m_1 < m_2$ $a_2 < a_1$	<b>Teorema 5</b>
				$\lambda_2 < \lambda_1 < \lambda_1^+$ $\frac{m_1}{a_1} > \frac{m_2}{a_2}$	<b>Teorema 5</b>
$E_3 = (\lambda_1^+, u_3^*, v_{0_3}^*, v_{1_3}^*, Q_3^*)$	$\lambda_1^+ < \begin{cases} \lambda_2 & \text{Si } E_1 \text{ existe} \\ 1 & \text{Si } E_1 \text{ no existe} \end{cases}$	Estable	—	—	
$\mu = 0$	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\lambda_2 > 1$ $\frac{m_1}{a_1+1} < \frac{1+\alpha_1}{e^{-\lambda}+\alpha_1}$	$\lambda_2 > 1$ $\frac{m_1}{a_1+1} < \frac{1+\alpha_1}{e^{-\lambda}+\alpha_1}$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$	$0 < \lambda_2 < 1$	$\frac{\lambda_2 m_1}{a_1+\lambda_2} < \frac{1+\alpha_*}{e^{-\lambda Q_*}+\alpha_*}$	$\lambda_2 < \lambda_1$ $\frac{m_1}{a_1} > \frac{m_2}{a_2}$	<b>Teorema 6</b>
				$(S_4^*)^2 < \hat{\lambda}_1 < 1 - \frac{m_1(1-e^{-\lambda})}{m_1-1}$	$S_4^* < \lambda_2$
	$E_5 = (\lambda_2, u_5^*, v_{0_5}^*, v_{1_5}^*, Q_5^*)$	$1 < \frac{\lambda_2 m_1}{a_1+\lambda_2} < \frac{1+\alpha}{\alpha}$	Routh Hurwitz	—	—

Cuadro 3.1: Resultados de existencia y estabilidad para el modelo dado por (3.1)

Donde

- $\frac{m_1 \lambda_1}{a_1 + \lambda_1} = \mu + 1$
- $\frac{m_2 \lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$
- $\frac{m_1 \lambda_1^+}{a_1 + \lambda_1^+} = \frac{\mu + 1 + \alpha}{\alpha}$
- $\alpha_* = \alpha(1 - e^{-\lambda Q_*})$
- $\alpha_1 = \alpha(1 - e^{-\lambda})$
- $(1 - Q_2^*)(g + Q_2^*) = hQ_2^*v_{0_2}^*$
- $(1 - Q_*)(g + Q_*) = hQ_*(1 - \lambda_2)$ .
- $(1 - Q_3^*)(g + Q_3^*) = hQ_3^*(v_{0_3}^* + v_{1_3}^*)$ .
- $C_2$  así como las coordenadas de  $E_4$  pueden verse en la página (3.1).

### 3.2.1. Resultados Numéricos

En la sección (3.1.1) se mostró la simulación numérica del comportamiento local de las soluciones del sistema (3.1), considerando para ello la coexistencia de todos los posibles puntos de equilibrio. En esta sección se muestra la simulación numérica correspondiente a la estabilidad global del punto de equilibrio  $E_1$  la cual fue demostrada analíticamente en la sección anterior. Para esto, al igual que antes, se consideraron dos tipos de gráficas, el plano fase y las trayectorias en el tiempo. Las condiciones iniciales consideradas en las gráficas en  $\mathfrak{R}^3$  son  $C1(0.8, 0.01, 0.1, 0.01, 0.5)$ ,  $C2(0.2, 0.01, 0.8, 0.1, 0.5)$ ,  $C3(0.8, 0.02, 0.01, 0.3, 0.3)$  y  $C4(0.2, 0.01, 0.01, 1, 0.5)$  mientras que los parámetros que se consideraron son  $m_1 = 1.1$ ,  $m_2 = 1.6$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.5$ ,  $\alpha = 0.2$ ,  $\mu = 0.07$ ,  $\lambda = 0.1$ ,  $h = 0.001$  y  $g = 0.05$  (cambiando los valores de  $\lambda$  y  $\mu$  dependiendo del caso especial que se esté graficando).

Al igual que antes, en los planos fase se representa al punto  $E_0$  con un asterisco y al punto  $E_1$  con un rombo. Las trayectorias en el tiempo están representadas con  $u$  en rojo, la bacteria  $v_1$  en azul y la bacteria  $v_0$  en verde.

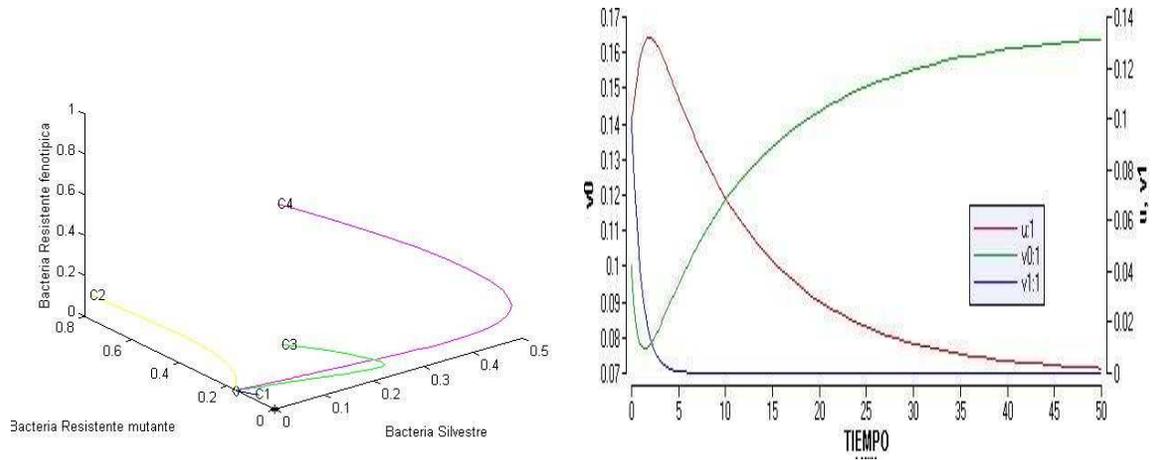


Figura 3.7: Estabilidad global del punto de equilibrio  $E_1$  para el caso particular  $\phi = 1$ . Se observa que, a diferencia de la bacteria  $v_1$ , la bacteria  $u$  tiene un crecimiento antes de desaparecer del sistema.

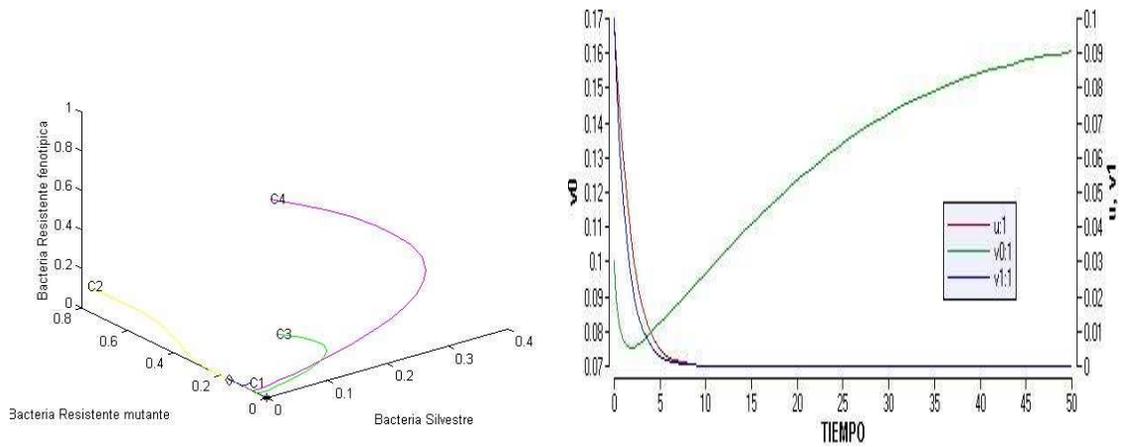


Figura 3.8: Estabilidad global del punto de equilibrio  $E_1$  para el caso particular  $\phi = 0$ . Al considerar  $\phi = 0$  en el sistema (2.1) se elimina el consumo de nutriente por parte de  $u$  y, debido a esto, no hay un crecimiento previo a su desaparición del sistema como en el caso  $\phi = 1$ .

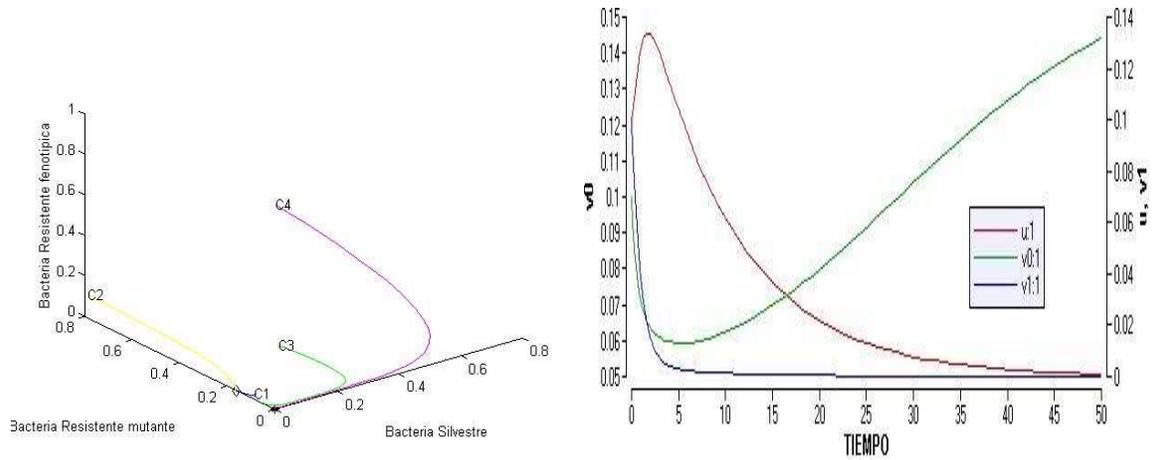


Figura 3.9: Estabilidad global del punto de equilibrio  $E_1$  para el caso particular  $\mu = 0$ . Al igual que en el caso  $\phi = 1$  la bacteria  $u$  crece un poco antes de desaparecer del sistema, sin embargo, el crecimiento de la bacteria  $v_0$  es mas lento comparado con el de los casos  $\phi = 1$  y  $\phi = 0$ .

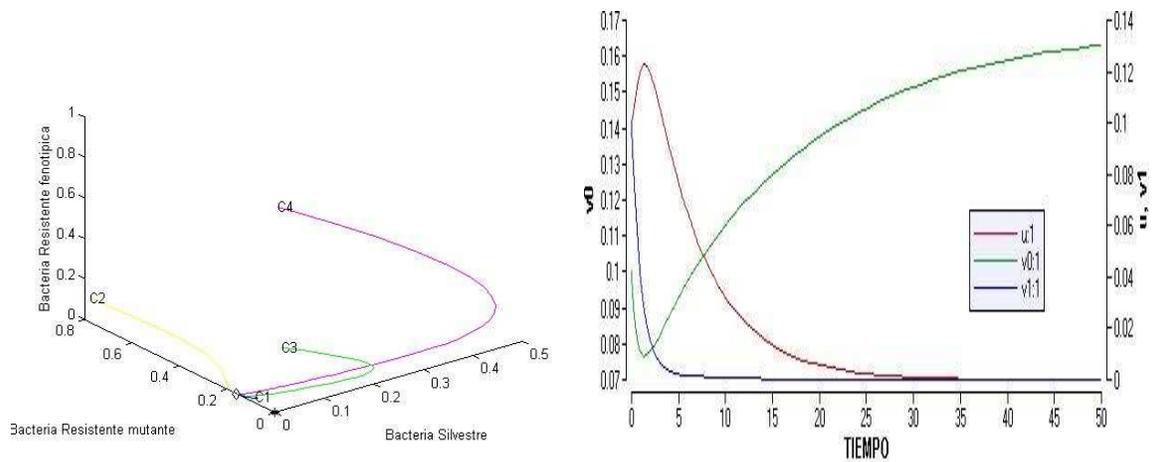


Figura 3.10: Estabilidad global del punto de equilibrio  $E_1$  para el caso general. Se puede ver que el comportamiento de las bacterias es similar al caso  $\phi = 1$ , por lo que se puede decir que el cambio fenotípico de la bacteria  $u$  no afecta su comportamiento.

Las figuras (3.7)-(3.10) ilustran que, aunque en todas se tiene la estabilidad global del punto de equilibrio dado por  $E_1$ , sólo en el caso  $\phi(Q) = 0$  (figura (3.8)) se tiene que la bacteria sensible al biocida  $u$  decae con una rapidez similar a la de  $v_1$ .

En conclusión, al considerar que las funciones de consumo de las bacterias son distintas para cada una de ellas, se puede obtener la coexistencia entre las bacterias resistentes y la bacteria silvestre,

---

es decir, no hay exclusión competitiva. Sin embargo, con una adecuada elección de los parámetros es posible tener exclusión competitiva donde la bacteria sobreviviente es la mutante.

## Capítulo 4

# Autoreplicación de la variante fenotípica, considerando su origen.

En este capítulo se considera el modelo (1.4) bajo la suposición, de que el inhibidor permite la sobrevivencia y auto-reproducción de bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres, es decir; a diferencia de los capítulos anteriores, se supondrá que no hay la posibilidad de que existan bacterias fenotípicamente diferenciadas de la silvestre que nazcan sensibles al inhibidor. Matemáticamente, esto se reduce a considerar en (1.4) que  $\gamma = 0$  y en consecuencia  $\beta = 1$ .

En este primer caso se considerará que las funciones de consumo para las tres bacterias involucradas en el modelo son las mismas, es decir, se tomará en cuenta que su consumo de nutriente depende sólo del origen de las bacterias (la bacteria  $u$ ) y no de los distintos requerimientos alimenticios que puedan tener debido al tipo de resistencia o sensibilidad ante la presencia del inhibidor. Matemáticamente esto equivale a considerar en (1.4) que las tasas de crecimiento máximo  $m_1$  y  $m_2$  al igual que las constantes de Michaelis-Menten  $a_1$  y  $a_2$  son iguales entre sí, es decir,  $m_1 = m_2 = m$  y  $a_1 = a_2 = a$ . Esta suposición, junto con el hecho de que  $\gamma = 0$  (y por tanto  $\beta = 1$ ) llevarán a una reducción en el número de parámetros involucrados en (1.4) obteniendo el sistema

$$S' = 1 - S - \frac{Sm}{a + S}(u\phi(Q) + v_1 + v_0) \quad (4.1a)$$

$$u' = u \left[ \frac{Sm}{a + S}\phi(Q) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q))) \right] \quad (4.1b)$$

$$v_0' = v_0 \left( \frac{Sm}{a + S} - 1 \right) + \mu u \quad (4.1c)$$

$$v_1' = v_1 \left( \frac{Sm}{a + S} - 1 \right) + \alpha(1 - \phi(Q))u \quad (4.1d)$$

$$Q' = 1 - Q - \frac{hQ}{g + Q}(v_0 + v_1) \quad (4.1e)$$

Obsérvese que la hipótesis de que las bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres sobrevivan y se reproduzcan como tales, aparece reflejada en las ecuaciones para  $u$  y  $v_1$ . En la ecuación para  $u$  no hay ningún incremento debido a  $v_1$  y por su parte, en la ecuación para  $v_1$  se tiene un crecimiento en la población debido al consumo de nutriente.

## 4.1. Estabilidad Local

Como se mostró en el capítulo 1 (ver observación 1), el lado derecho de (4.1) está acotado, así, cuando sea posible probar que el límite cuando  $t \rightarrow \infty$  de una variable existe, se tendrá que el límite de la derivada temporal correspondiente, es cero. Además, las coordenadas de cualquier punto omega límite deberán satisfacer  $S + u + v_0 + v_1 \leq 1$ .

Como en [28], [27], [9], [2], se define  $\lambda_0$  como el parámetro de rompimiento del quimiostato para  $v_0$ , el cual está dado por la solución de la ecuación

$$\frac{\lambda_0 m}{a + \lambda_0} = 1$$

Entonces, los puntos de equilibrio están dados por  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ ,  $E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^+)$ ,  $E_2 = (\lambda_0, 0, 0, 1 - \lambda_0, Q_2^+)$  y la colección de puntos  $E_3 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0 - v_{13}^*, v_{13}^*, Q_3^+)$ ; donde  $Q^+ \equiv Q_1^+ = Q_2^+ = Q_3^+$  es la única raíz positiva del polinomio  $(1 - z)(k + z) = hz(1 - \lambda_0)$ . El punto de equilibrio  $E_0$  siempre existirá mientras que los puntos  $E_1$ ,  $E_2$  y  $E_3$  existen cuando  $\lambda_0 < 1$  y  $1 - \lambda_0 > v_{13}^* > 0$ . Nótese que los puntos de equilibrio  $E_1$ ,  $E_2$  y  $E_3$  resultan de las  $v_0$  y  $v_1$  ecuaciones cuando  $u = 0$ , sin embargo,  $E_1$  y  $E_2$  surgen de considerar  $v_0 = 0$  y  $v_1 = 0$  respectivamente, mientras que  $E_3$  surge del hecho de que  $S = \lambda_0$  es solución para ambas ceroclinas. Calculando la matriz variacional del sistema (4.1) y sustituyendo los puntos  $E_0$ ,  $E_1$ ,  $E_2$  y  $E_3$  se obtiene

**Lema 6.** –El punto de equilibrio  $E_0$  es localmente estable si  $\lambda_0 > 1$   
 –Los equilibrios  $E_1$ ,  $E_2$  y  $E_3$  son localmente tri-estables, es decir, son estables sobre las paredes de  $\Omega$ .

**Demostración** Las matrices variacionales en  $E_0$ ,  $E_1$ ,  $E_2$  y  $E_3$  son, respectivamente,

$$A_0 = \begin{pmatrix} -1 & -\frac{m}{a+1}\phi(1) & -\frac{m}{a+1} & -\frac{m}{a+1} & 0 \\ 0 & A_{022} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu & \frac{m}{a+1} - 1 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha(1 - \phi(1)) & 0 & \frac{m}{a+1} - 1 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{h}{k+1} & -\frac{h}{k+1} & -1 \end{pmatrix}$$

$$A_1 = \begin{pmatrix} -A_{111} & -\phi(Q^+) & -1 & -1 & 0 \\ 0 & A_{122} & 0 & 0 & 0 \\ A_{131} & \mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha(1 - \phi(Q^+)) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{hQ^+}{g+Q^+} & -\frac{hQ^+}{g+Q^+} & -A_{155} \end{pmatrix}$$

$$A_2 = \begin{pmatrix} -A_{211} & -\phi(Q^+) & -1 & -1 & 0 \\ 0 & A_{222} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu & 0 & 0 & 0 \\ A_{241} & \alpha(1 - \phi(Q^+)) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{hQ^+}{g+Q^+} & -\frac{hQ^+}{g+Q^+} & -A_{255} \end{pmatrix}$$

$$A_3 = \begin{pmatrix} -A_{311} & -\phi(Q^+) & -1 & -1 & 0 \\ 0 & A_{322} & 0 & 0 & 0 \\ A_{331} & \mu & 0 & 0 & 0 \\ A_{341} & \alpha(1-\phi(Q^+)) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{hQ^+}{g+Q^+} & -\frac{hQ^+}{g+Q^+} & -A_{355} \end{pmatrix}$$

Donde

$$\begin{aligned} A_{022} &= \frac{m}{a+1}\phi(1) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(1))) \\ A_{111} &= A_{211} = A_{311} = 1 + \frac{am}{(a + \lambda_0)^2}(1 - \lambda_0) \\ A_{122} &= A_{222} = A_{322} = \phi(Q^+) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q^+))) \\ A_{131} &= A_{241} = \frac{am}{(a + \lambda_0)^2}(1 - \lambda_0) \\ A_{155} &= A_{255} = A_{355} = 1 - \frac{gh}{(g + Q^+)^2}(1 - \lambda_0) \\ A_{331} &= \frac{am}{(a + \lambda_0)^2}(1 - \lambda_0 - v_1^*) \\ A_{341} &= \frac{am}{(a + \lambda_0)^2}v_1^* \end{aligned}$$

El polinomio característico asociado a  $A_0$  está dado por

$$(1+x)^2 \left( \frac{m}{a+1} - 1 - x \right)^2 (x - A_{022}) = 0,$$

Entonces  $E_0$  es localmente asintóticamente estable si y sólo si  $\frac{m}{a+1} - 1 < 0$ , y, simultáneamente,  $A_{022}$  es negativo. Ambas condiciones se pueden resumir en  $\lambda_0 > 1$ .

Los polinomios característicos asociados a las matrices  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son iguales entre sí y están dados por

$$\left( 1 + \frac{gh(1-\lambda_0)}{(g+Q^+)^2} + x \right) (x+1) \left( x + \frac{am}{(a+\lambda_0)^2}(1-\lambda_0) \right) \left( x + \mu + (\alpha+1)(1-\phi(Q^+)) \right) x = 0$$

Se observa que el polinomio característico tiene un eigenvalor igual a cero, por lo que la aproximación lineal no es suficiente para determinar la estabilidad de  $E_1$ ,  $E_2$  y  $E_3$ . Sin embargo, se puede ver, de las ecuaciones (4.1) que cuando  $u = 0$  el comportamiento para  $v_1$  y  $v_0$  es el mismo y por tanto se tendrá el caso de atractores tri-estables, para cada valor de  $v_1^*$ . Esto significa que, en las paredes de  $\Omega$ , hay exclusión competitiva pero el ganador está determinado por las condiciones iniciales (ver apéndice A.6 para una explicación de este comportamiento). ■

Obsérvese que la condición para que el punto de equilibrio  $E_0$  sea localmente estable no es válida cuando existe cualquiera de los tres puntos de equilibrio  $E_1$ ,  $E_2$  y  $E_3$ ; es decir,  $E_0$  es inestable cuando existe un punto de equilibrio no trivial. En caso contrario,  $E_0$  será globalmente asintóticamente estable.

### Algunos casos especiales.

Cuando se supone que  $u \neq 0, v_0 \neq 0$  y  $v_1 \neq 0$  se está estudiando un problema completo de competencia entre bacterias en un quimiostato. Antes de atacar este problema general de existencia y estabilidad local se estudiarán algunos casos particulares del modelo presentado en (4.1) los cuales ayudarán a tener alguna intuición sobre la dinámica del sistema. Los casos que se estudiarán son:

- (i) Cuando  $\lambda$  es pequeña ( $\phi(Q) \cong 1$ ), es decir, el efecto del biocida es mínimo.
- (ii) Cuando  $\lambda$  es grande ( $\phi(Q) \cong 0$ ), es decir, se tiene un alto grado de inhibición del biocida.
- (iii) Cuando  $\mu = 0$  pero  $\phi(Q) \neq 0$  y  $\phi(Q) \neq 1$ , es decir, no hay mutación.

En los casos (i) y (ii) se hace uso del teorema de Markus [25] (ver apéndice A.1) para considerar los valores  $\phi = 0$  y  $\phi = 1$  pues estos son los valores límite de la función  $\phi(Q) = e^{-\lambda Q}$  cuando  $\lambda \rightarrow \infty$  y  $\lambda \rightarrow 0$ . Al estudiar los modelos correspondientes a cada uno de los casos particulares se obtuvo que los puntos de equilibrio están dados por  $E_0, E_1, E_2$  y  $E_3$  definidos anteriormente y, en ningún caso se obtuvo la existencia de un quinto punto de equilibrio. La estabilidad de los puntos de equilibrio permaneció igual que antes como se puede observar en las figuras (4.1)-(4.3)

### Existencia de puntos no triviales para el modelo general.

Después de los casos particulares se considerará el modelo general dado en (4.1) con  $\mu \neq 0, \phi(Q) \neq 0$  y  $\phi(Q) \neq 1$ .

**Teorema 8.** No existen puntos de equilibrio no triviales con todas las coordenadas distintas de cero para el modelo descrito por (4.1)

**Demostración** Considerando que  $1 > \phi(Q) > 0$ , de (4.1b) se tiene que

$$\frac{Sm}{a+S} = \frac{\mu+1+\alpha(1-\phi(Q))}{\phi(Q)}$$

Sustituyendo este valor en (4.1d) se obtiene una expresión  $\phi(Q)$ :

$$\left(\mu + (\alpha + 1)(1 - \phi(Q))\right)v_1 + \alpha(1 - \phi(Q))\phi(Q)u = 0 \quad (4.2)$$

Debido a que  $1 - \phi(Q) > 0$  la expresión dada en (4.2) no tiene sentido si  $u$  y  $v_1$  son positivos. Por lo tanto, no existe un punto de equilibrio no-trivial donde los tres tipos de bacterias estén presentes. ■

El comportamiento del modelo general puede verse en la figura (4.4).

## 4.2. Estabilidad Global

Para determinar el comportamiento global de los puntos de equilibrio se debe observar que, en ausencia de  $E_1, E_2$  y  $E_3$  las soluciones del sistema deberán tender al punto  $E_0$  (será el único punto de equilibrio), es decir, el punto de equilibrio  $E_0$  será globalmente asintóticamente estable. Biológicamente esto significa que las bacterias tienden a desaparecer del sistema. La demostración puede hacerse considerando la función de Liapunov  $V = 1 - (S + u + v_0 + v_1)$ .

Por otro lado, debido a que la condición de existencia para los puntos  $E_1$  y  $E_2$  es la misma, éstos

no pueden aparecer de manera independiente. De esta manera y debido también a la biestabilidad que presentan, no es posible hablar de la estabilidad global de alguno de ellos. De igual forma, el punto de equilibrio  $E_3$  no puede ser globalmente estable pues una de sus condiciones de existencia implica la existencia y bi-estabilidad de  $E_1$  y  $E_2$  (ver tabla 4.1).

Caso	Puntos de Equilibrio	Existencia	Localmente asintóticamente estable si	Condición de Estabilidad global	Demostración
General $\phi = 1$ $\phi = 0$ $\mu = 0$	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\lambda_0 > 1$	$\lambda_0 > 1$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^+)$	$\lambda_0 < 1$	Atractores según condiciones iniciales	Atractores según condiciones iniciales	Apéndice A.6
	$E_2 = (\lambda_0, 0, 0, 1 - \lambda_0, Q_2^+)$ $E_3 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0 - v_{1_3}^*, v_{1_3}^*, Q_3^+)$	$\lambda_0 < 1$ $1 - \lambda_0 > v_{1_3}^* > 0$			

Cuadro 4.1: Resultados de existencia y estabilidad para el modelo dado por (4.1)

Donde

- $\lambda_0$  es tal que  $\frac{m\lambda_0}{a+\lambda_0} = 1$
- $Q^+ \equiv Q_1^+ = Q_2^+ = Q_3^+$  es la única raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(1 - \lambda_0)$

### 4.3. Resultados Numéricos

Para analizar el comportamiento de las soluciones de manera gráfica se consideraron las condiciones iniciales  $C1(0.8, 0.01, 0.1, 0.01, 0.5)$ ,  $C2(0.2, 0.01, 0.8, 0.01, 0.5)$ ,  $C3(0.8, 0.02, 0.01, 0.3, 0.3)$  y  $C4(0.2, 0.01, 0.01, 1, 0.5)$ . Los valores para los parámetros fueron:  $m = 1.1$ ,  $a = 0.03$ ,  $\alpha = 0.2$ ,  $\mu = 0.07$ ,  $\lambda = 0.1$ ,  $h = 0.001$  y  $g = 0.05$  (cambiando los valores de  $\mu$  y  $\lambda$  para los casos especiales). Los puntos de equilibrio son  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$  (representado con un asterisco),  $E_1 = (0.3, 0, 0.7, 0, 0.99)$  (representado con un rombo) y  $E_2 = (0.3, 0, 0, 0.7, 0.99)$  (representado con un cuadrado), en este caso no fue posible hallar alguna  $v_1^*$  tal que permitiera la existencia del punto  $E_3$ . Al igual que antes, en las gráficas que representan las trayectorias de las bacterias en el tiempo, a bacteria  $u$  está representada con rojo, la bacteria  $v_1$  con azul y la bacteria  $v_0$  con verde.

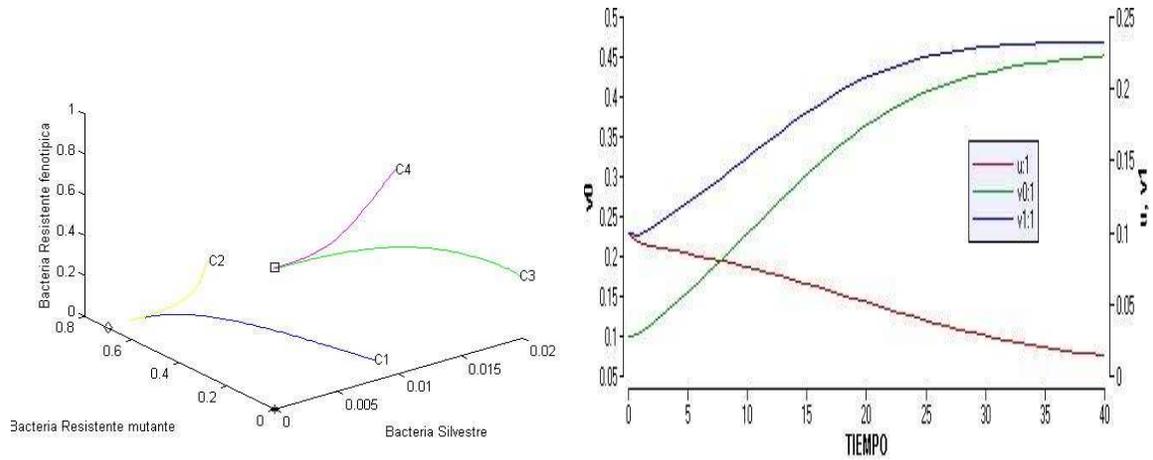


Figura 4.1:  $\phi = 1$ . En la figura de la izquierda se puede observar que, debido a la biestabilidad de los puntos de equilibrio  $E_1$  y  $E_2$  las soluciones del sistema (4.1) no tienden a un solo punto.

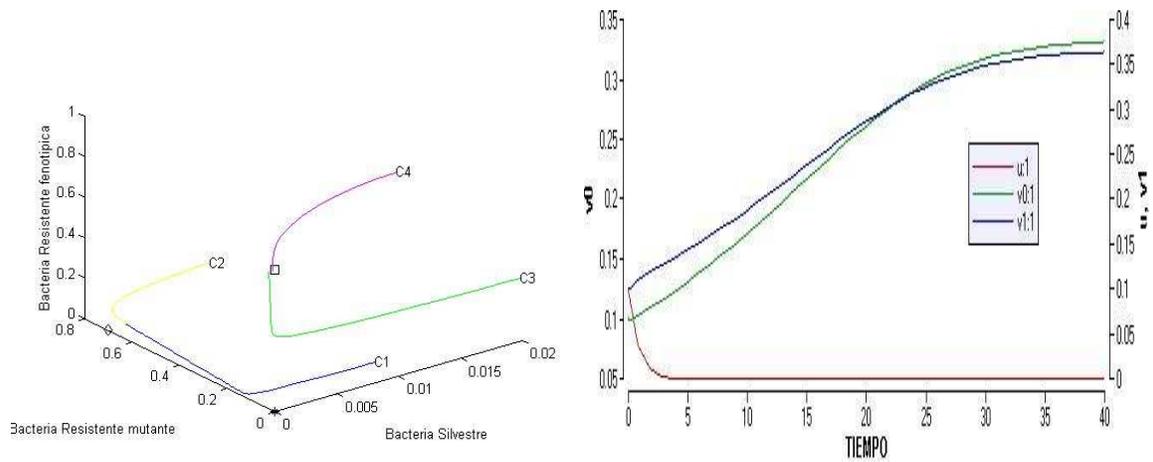


Figura 4.2:  $\phi = 0$ . De la figura de la derecha se observa que la biestabilidad de los puntos de equilibrio  $E_1$  y  $E_2$  no permite que las soluciones del sistema (4.1) tiendan a un único punto de equilibrio. En la figura que describe las trayectorias de las bacterias en el tiempo (figura de la derecha), se puede observar que, a diferencia del caso cuando  $\phi = 1$ , basta un intervalo de tiempo de 30 unidades para observar el cambio en la bacteria predominante.

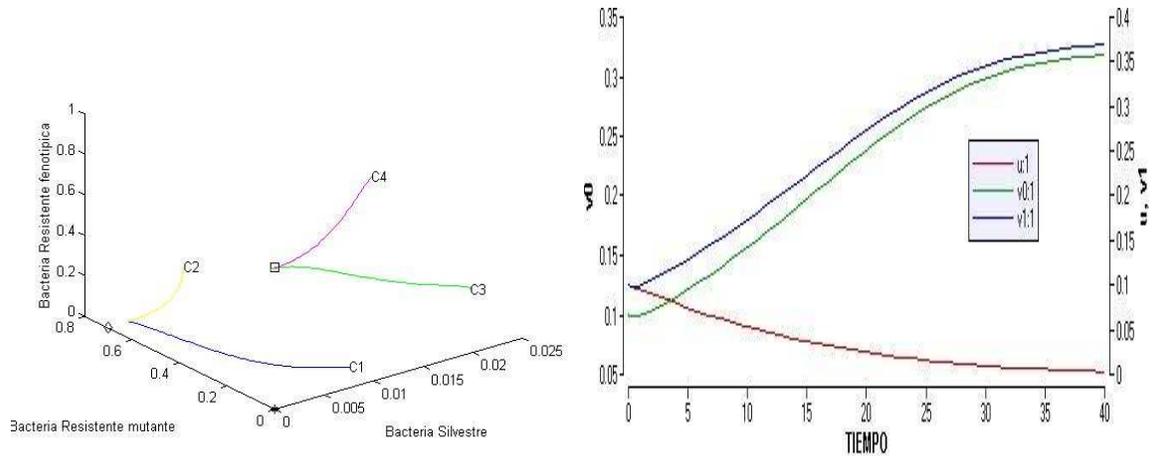


Figura 4.3:  $\mu = 0$ . Al igual que en el caso  $\phi = 1$ , el tiempo que se ocupó en la simulación de las trayectorias de las bacterias, no es suficiente para observar el cambio en la bacteria predominante. Sin embargo, en el plano fase sí se puede ver que la biestabilidad de los puntos de equilibrio  $E_1$  y  $E_2$  hace que las soluciones del sistema (4.1) no tiendan a un único punto de equilibrio.

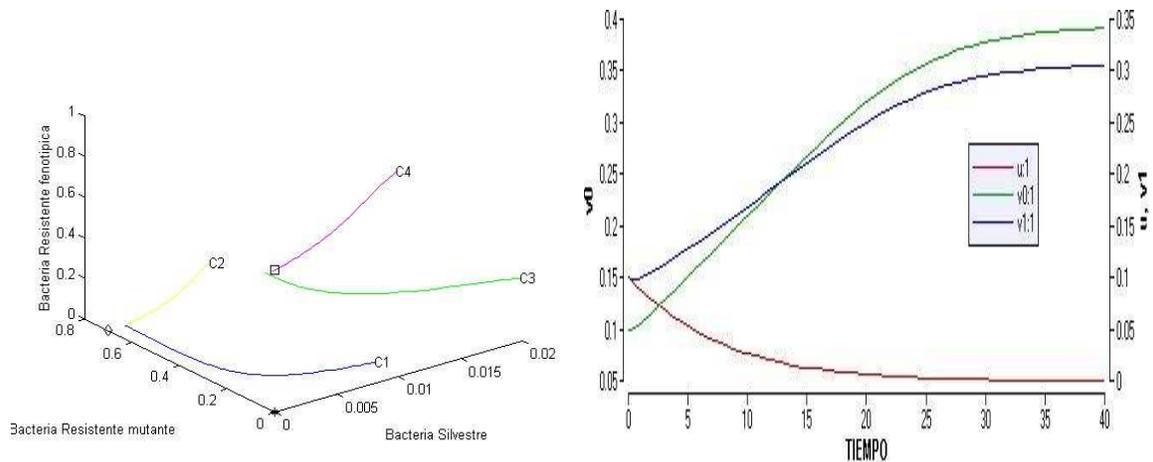


Figura 4.4: Comportamiento de las bacterias en el caso general. El periodo de tiempo en el que  $v_1$  predomina sobre  $v_0$  es mas corto para este caso general que en los casos particulares antes mostrados.

Las gráficas anteriores ilustran, dependiendo de las condiciones iniciales, la estabilidad de los puntos de equilibrio  $E_1$  y  $E_2$  sobre las paredes del dominio ( $u = v_1 = 0$  y  $u = v_0 = 0$  respectivamente). Este comportamiento garantiza la sobrevivencia de alguna de las dos bacterias resistentes. Además, puede observarse que, la diferencia entre el caso general y los casos particulares radica únicamente en la rapidez con que se lleva a cabo el cambio en la bacteria predominante.

En conclusión, el sistema (4.1) es adecuado para modelar un proceso de biorremediación o de tratamiento médico ya que la bacteria silvestre se ve eliminada del medio, sin embargo, el tipo de bacteria resistente que sobrevive (predomina) dependerá del tiempo del experimento.

## Capítulo 5

# Autoreplicación de la variante fenotípica, considerando su resistencia al inhibidor.

En este capítulo, al igual que en el capítulo 4, se supondrá que el inhibidor permite la supervivencia y auto-reproducción de bacterias fenotípicamente resistentes, es decir, se considera en (1.4)  $\gamma = 0$  y en consecuencia  $\beta = 1$ . Sin embargo, a diferencia del capítulo anterior, en este caso se considerará que las funciones que determinan el consumo de nutriente son distintas para cada bacteria, es decir, se considera el hecho de que los requerimientos de nutriente son distintos en cada bacteria dependiendo del tipo de resistencia que cada una de ellas presenta. Matemáticamente esto equivale a considerar en (1.4),  $\gamma = 0$ ,  $\beta = 1$ ,  $m_1 \neq m_2$  y  $a_1 \neq a_2$ , obteniendo el modelo

$$S' = 1 - S - \frac{Sm_1}{a_1 + S}(u\phi(Q) + v_1) - \frac{Sm_2v_0}{a_2 + S} \quad (5.1a)$$

$$u' = u \left[ \frac{Sm_1}{a_1 + S} \phi(Q) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q))) \right] \quad (5.1b)$$

$$v_0' = v_0 \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) + \mu u \quad (5.1c)$$

$$v_1' = v_1 \left( \frac{Sm_1}{a_1 + S} - 1 \right) + \alpha(1 - \phi(Q))u \quad (5.1d)$$

$$Q' = 1 - Q - \frac{hQ}{g + Q}(v_0 + v_1) \quad (5.1e)$$

### 5.1. Estabilidad Local

Al igual que antes, de la observación hecha en el capítulo 1 (ver observación 1), se tiene que el lado derecho del sistema (5.1) está acotado. Claramente, cuando la bacteria silvestre  $u$  y las bacterias resistentes  $v_0$  y  $v_1$ , no están presentes en el medio, las soluciones del sistema tienden al punto de equilibrio trivial  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ . Definiendo como en [28], [27], [9], [2];  $\hat{\lambda}_1$  y  $\lambda_2$ , los parámetros de rompimiento del quimiostato para  $v_1$  y  $v_0$  respectivamente cuyas expresiones están dadas por la solución de las ecuaciones:

$$\frac{\hat{\lambda}_1 m_1}{a_1 + \hat{\lambda}_1} = 1 \quad \frac{\lambda_2 m_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$$

Entonces los posibles puntos de equilibrio son:  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_1^*)$  y  $E_2 = (\hat{\lambda}_1, 0, 0, 1 - \hat{\lambda}_1, Q_2^*)$ . Donde  $Q_1^*$  and  $Q_2^*$  son, respectivamente, las únicas raíces positivas de los polinomios:

$$z^2 + [g - 1 + h(1 - \lambda_2)]z - g = 0 \quad z^2 + [g - 1 + h(1 - \hat{\lambda}_1)]z - g = 0$$

Sobre la estabilidad de estos puntos de equilibrio se tiene el siguiente resultado:

- Lema 7.** –El punto de equilibrio  $E_0$  es localmente estable si y sólo si  $\lambda_2 > 1$  y  $\hat{\lambda}_1 > 1$   
–El equilibrio  $E_1$  es localmente estable si y sólo si  $\hat{\lambda}_1 > \lambda_2$ .  
–El equilibrio  $E_2$  es localmente estable si y sólo si  $\hat{\lambda}_1 < \lambda_2$

**Demostración** La matriz Jacobiana del sistema (5.1) es, para un punto general  $E = (S, u, v_0, v_1, Q)$  en  $\Omega$ :

$$A = \begin{pmatrix} -A_{11} & -\frac{Sm_1}{a_1+S}\phi(Q) & -\frac{Sm_2}{a_2+S} & -\frac{Sm_1}{a_1+S} & -\frac{Sm_1}{a_1+S}u\phi'(Q) \\ \frac{a_1 m_1}{(a_1+S)^2}u\phi(Q) & A_{22} & 0 & 0 & \left(\frac{Sm_1}{a_1+S} + \alpha\right)u\phi'(Q) \\ \frac{a_2 m_2}{(a_2+S)^2}v_0 & \mu & \frac{Sm_2}{a_2+S} - 1 & 0 & 0 \\ \frac{a_1 m_1}{(a_1+S)^2}v_1 & \alpha(1 - \phi(Q)) & 0 & \frac{Sm_1}{a_1+S} - 1 & -\alpha u\phi'(Q) \\ 0 & 0 & -\frac{hQ}{g+Q} & -\frac{hQ}{g+Q} & A_{55} \end{pmatrix}$$

Donde

$$\begin{aligned} A_{11} &= 1 + \frac{a_1 m_1}{(a_1 + S)^2}(u\phi(Q) + v_1) + \frac{a_2 m_2}{(a_2 + S)^2}v_0 \\ A_{22} &= \frac{Sm_1}{a_1 + S}\phi(Q) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q))) \\ A_{55} &= 1 + \frac{gh}{(g + Q)^2}(v_0 + v_1) \end{aligned}$$

Sustituyendo  $E_0$  se obtiene el siguiente polinomio característico:

$$(1 + x)^2 \left( \frac{m_2}{a_2 + 1} - 1 - x \right) \left( \frac{m_1}{a_1 + 1} - 1 - x \right) \left( x + \alpha_1 + 1 + \mu - \frac{m_1 e^{-\lambda}}{a_1 + 1} \right) = 0$$

donde  $\alpha_1 = \alpha(1 - e^{-\lambda})$ .  $E_0$  es localmente asintóticamente estable si y sólo si

$$\begin{aligned} \frac{m_2}{a_2 + 1} &< 1 \\ \frac{m_1}{a_1 + 1} &< \min\left\{1, \frac{\mu + 1 + \alpha_1}{e^{-\lambda}}\right\} = 1 \end{aligned}$$

Estas condiciones pueden resumirse en:  $\lambda_2 > 1$  y  $\hat{\lambda}_1 > 1$ . Así,  $E_0$  será localmente estable si y sólo si los puntos de equilibrio  $E_1$  y  $E_2$  no existen.

Al sustituir  $E_1$  en la matriz Jacobiana se obtiene el polinomio característico:

$\left(1 + \frac{kh(1-\lambda_2)}{(k+p_1^*)^2} + x\right) (x+1) \left(x + \frac{a_2 m_2 (1-\lambda_2)}{(a_2+\lambda_2)^2}\right) \left(x+1 - \frac{m_1 \lambda_2}{a_1+\lambda_2}\right) \left(x+1 + \mu + \alpha^* - \frac{m_1 \lambda_2}{a_1+\lambda_2} \phi(p_1^*)\right) = 0$   
donde  $\alpha^* = \alpha(1 - \phi(p_1^*))$ . Entonces  $E_1$  será localmente estable si y sólo si

$$1 > \max\left\{\frac{m_1 \lambda_2}{a_1 + \lambda_2}, \frac{m_1 \lambda_2}{a_1 + \lambda_2} \phi(p_1^*) - \mu - \alpha^*\right\} = \frac{m_1 \lambda_2}{a_1 + \lambda_2} \quad (5.2)$$

Esta última condición es equivalente a  $\hat{\lambda}_1 > \lambda_2$ .

Finalmente, sustituyendo  $E_2$  en la matriz Jacobiana, se obtiene el polinomio característico:

$$\left(1 + \frac{kh(1-\hat{\lambda}_1)}{(k+p_2^*)^2} + x\right) (x+1) \left(x + \frac{a_1 m_1 (1-\hat{\lambda}_1)}{(a_1+\hat{\lambda}_1)^2}\right) \left(x+1 - \frac{m_2 \hat{\lambda}_1}{a_2+\hat{\lambda}_1}\right) \left(x + \mu + (\alpha + 1)(1 - \phi(p_2^*))\right) = 0$$

Entonces,  $E_2$  será localmente estable si y sólo si

$$1 > \frac{m_2 \hat{\lambda}_1}{a_2 + \hat{\lambda}_1} \quad (5.3)$$

Esta última condición es equivalente a tener  $\hat{\lambda}_1 < \lambda_2$ . Así, se puede ver de (5.2) y (5.3) que los puntos de equilibrio  $E_1$  y  $E_2$  no pueden ser localmente estables al mismo tiempo. ■

## Algunos casos especiales.

Antes de abordar el caso general en el que  $u \neq 0$ ,  $v_0 \neq 0$  y  $v_1 \neq 0$ , se estudiarán algunos casos particulares del modelo presentado en (5.1). Los casos que se estudiarán son:

- (i) Cuando  $\lambda$  es pequeña ( $\phi(Q) \cong 1$ ), es decir, el efecto del biocida es mínimo.
- (ii) Cuando  $\lambda$  es grande ( $\phi(Q) \cong 0$ ), es decir, se tiene un alto grado de inhibición del biocida.
- (iii) Cuando  $\mu = 0$  pero  $\phi(Q) \neq 0$  y  $\phi(Q) \neq 1$ , es decir, no hay mutación.

Al igual que en los capítulos anteriores, para los casos (i) y (ii) se hace uso del teorema de Markus [25] para considerar los valores  $\phi(Q) = 1, 0$  respectivamente (debido a que son los límites de la función  $\phi(p) = e^{-\lambda Q}$  cuando  $\lambda \rightarrow \infty$  y  $\lambda \rightarrow 0$ ).

### El caso especial $\phi(Q) = 1$ .

Al considerar  $\phi(Q) = 1$  en la ecuación (5.1b) se obtiene que los parámetros de rompimiento son  $\lambda_2$  y  $\hat{\lambda}_1$  definidos anteriormente y un nuevo parámetro dado por  $\lambda_1$  el cual satisface la relación

$$\frac{m_1 \lambda_1}{a_1 + \lambda_1} = 1 + \mu$$

Los puntos de equilibrio son  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ ,  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_1^*)$ ,  $E_2 = (\hat{\lambda}_1, 0, 0, 1 - \hat{\lambda}_1, Q_2^*)$  y  $E_3 = (\lambda_1, u_3^*, v_{0_3}^*, 0, Q_3^*)$ , donde

$$(1 - Q_1^*)(g + Q_1^*) = hQ_1^*(1 - \lambda_2) \quad (1 - Q_2^*)(g + Q_2^*) = hQ_2^*(1 - \hat{\lambda}_1)$$

$$(1 - Q_3^*)(g + Q_3^*) = hQ_3^* v_{0_3}^* \quad u_3^* = \frac{v_{0_3}^*}{\mu} \left(1 - \frac{\lambda_1 m_2}{a_2 + \lambda_1}\right)$$

$$v_{0_3}^* = \frac{\mu(1-\lambda_1)(a_2+\lambda_1)}{\mu(2\lambda_1 m_2 - 1) - 1 + \lambda_1 m_2}$$

El punto de equilibrio dado por  $E_1$  tendrá sentido biológico si y sólo si  $0 < \lambda_2 < 1$ ,  $E_2$  tendrá sentido biológico si y sólo si  $0 < \hat{\lambda}_1 < 1$  y el punto de equilibrio  $E_3$  tendrá sentido biológico si y sólo si  $\lambda_1 < 1$  y además se satisface que

$$\frac{1 + \mu}{1 + 2\mu} < \frac{\lambda_1 m_2}{a_2 + \lambda_1} < 1$$

Sobre la estabilidad de los puntos de equilibrio se tiene

- $E_0$  es asintóticamente globalmente estable si y sólo si  $1 < \min\{\hat{\lambda}_1, \lambda_2\}$ .
- Si hay coexistencia entre los puntos  $E_0$  y  $E_1$ , entonces  $E_0$  es inestable y  $E_1$  será localmente estable si y sólo si  $\hat{\lambda}_1 > \lambda_2$ .
- Si la coexistencia se da entre los puntos  $E_0$  y  $E_2$ , entonces  $E_0$  es inestable y  $E_2$  es localmente estable si y sólo si  $\hat{\lambda}_1 < \lambda_2$ .
- Si los tres puntos de equilibrio  $E_0$ ,  $E_1$  y  $E_2$  coexisten, entonces  $E_0$  es inestable y dependerá de la relación de orden que tengan  $\hat{\lambda}_1$  y  $\lambda_2$  para determinar cual de los dos puntos  $E_1$  o  $E_2$  será localmente estable y en consecuencia, el otro será inestable.
- El punto de equilibrio  $E_3$  es inestable siempre que exista.

El comportamiento de las soluciones del sistema (5.1) en este caso especial puede verse en las figuras (5.1) y (5.2).

#### Los casos especiales $\phi(Q) = 0$ y $\mu = 0$ .

Para estos dos casos particulares los únicos puntos de equilibrio del sistema (5.1) están dados por  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ ,  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_1^*)$  y  $E_2 = (\hat{\lambda}_1, 0, 0, 1 - \hat{\lambda}_1, Q_2^*)$ .

Sobre la estabilidad de los puntos de equilibrio se tienen los siguientes resultados:

- $E_0$  es asintóticamente globalmente estable si y sólo si  $1 < \min\{\hat{\lambda}_1, \lambda_2\}$ .
- Si hay una coexistencia entre los puntos  $E_0$  y  $E_1$ , entonces  $E_0$  es inestable y  $E_1$  será localmente estable si y sólo si  $\hat{\lambda}_1 > \lambda_2$ .
- Si la coexistencia se da entre los puntos  $E_0$  y  $E_2$ , entonces  $E_0$  es inestable y  $E_2$  es localmente estable si y sólo si  $\hat{\lambda}_1 < \lambda_2$ .
- Si los tres puntos de equilibrio  $E_0$ ,  $E_1$  y  $E_2$  coexisten, entonces  $E_0$  es inestable y dependerá de la relación que cumplan  $\hat{\lambda}_1$  y  $\lambda_2$  para determinar cual de los dos puntos de equilibrio  $E_1$  o  $E_2$  será localmente estable.

El comportamiento de las soluciones del sistema (5.1) en este caso especial puede verse en las figuras (5.3) y (5.4) para el caso  $\phi = 0$  y en las figuras (5.5) y (5.6) para el caso  $\mu = 0$ .

## Existencia de puntos no triviales para el modelo general.

**Teorema 9.** No existe un punto de equilibrio no trivial con todas las coordenadas distintas de cero para el sistema (5.1).

### Demostración

Al suponer que  $u \neq 0, v_0 \neq 0$  y  $v_1 \neq 0$  se está estudiando un problema completo de competencia entre bacterias en un quimiostato. A partir de la ceroclina (5.1b) y debido a que  $1 > \phi(Q) > 0$ , se obtiene

$$\frac{Sm_1}{a_1+S} = \frac{\mu+1+\alpha(1-\phi(Q))}{\phi(Q)}$$

Sustituyendo este valor en (5.1d) se obtiene:

$$\left[ \mu + (\alpha + 1)(1 - \phi(Q)) \right] v_1 + \alpha(1 - \phi(Q))\phi(Q)u = 0 \quad (5.4)$$

Debido a que  $1 - \phi(Q) > 0$  la expresión dada en (5.4) no tiene sentido si  $u$  y  $v_1$  son positivos. Por lo tanto, no existe un punto de equilibrio no-trivial donde los tres tipos de bacterias estén presentes. ■

## 5.2. Estabilidad Global.

El sistema (5.1) presenta cuatro subespacios invariantes dados por  $u = v_0 = v_1 = 0$ ;  $u = v_1 = 0$ ;  $u = v_0 = 0$  y  $u = 0$ . Al considerar el sistema dinámico generado por (5.1) restringido al conjunto  $u = v_0 = v_1 \equiv 0$  se tiene

$$\begin{aligned} S' &= 1 - S \\ Q' &= 1 - Q \end{aligned}$$

Claramente,  $\lim_{t \rightarrow \infty} Q(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 1$ , entonces

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), Q(t)) = (1, 1)$$

De igual forma, para los subespacios invariantes  $u = v_1 \equiv 0$  y  $u = v_0 \equiv 0$  se obtiene, respectivamente, que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), v_0(t), Q(t)) = (\lambda_2, 1 - \lambda_2, Q_1^*) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), v_0(t), Q(t)) = (\hat{\lambda}_1, 1 - \hat{\lambda}_1, Q_2^*)$$

Finalmente, para el subespacio invariante  $u = 0$  se obtiene que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), v_0(t), v_1(t), Q(t)) = (\lambda_2, 1 - \lambda_2, 0, Q_1^*) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), v_0(t), v_1(t), Q(t)) = (\hat{\lambda}_1, 0, 1 - \hat{\lambda}_1, Q_2^*)$$

Donde  $\lambda_2, \hat{\lambda}_1, Q_1^*$  y  $Q_2^*$  están definidos como antes. Así, cuando sea posible probar para (5.1) que  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_0(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t) = 0$ ;  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t) = 0$ ;  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = 0$  o  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_0(t) = 0$  se tendrá que las trayectorias del sistema completo serán atraídas a estos puntos de equilibrio debido al teorema de Markus, de la teoría de sistemas asintóticamente autónomos [17], [24].

**Observación 5.** La variedad estable de  $E_0$  es el conjunto 2-dimensional  $(S, 0, 0, 0, Q)$ . Si  $\lambda_2 < 1$  entonces la variedad estable de  $E_1$  es  $u = v_1 = 0$ . De igual forma, si  $\hat{\lambda}_1 < 1$ , la variedad estable de  $E_2$  es  $u = v_0 = 0$ . En cada caso, la variedad inestable tiene puntos en el interior del cono positivo  $\Omega$  pero por el **lema de Butler-McGehee** [7] (usando el hecho de que el conjunto omega límite está acotado), ninguna trayectoria en el interior tiene puntos de equilibrio como puntos omega límite (ver apéndice A.1).

Cuando solamente el punto de equilibrio  $E_0$  está presente en el sistema, todas las soluciones deberán tender a él, es decir,  $E_0$  es globalmente asintóticamente estable; biológicamente esto significa que las bacterias tienden a desaparecer del medio. Esto se puede ver fácilmente usando la función de Liapunov  $V = 1 - (S + u + v_0 + v_1)$ . En el caso en que alguno de los dos puntos  $E_1$  o  $E_2$  están presentes en el sistema,  $E_0$  será inestable y se tienen los siguientes resultados.

**Teorema 10.** Si  $0 < \lambda_2 < 1$ , se cumple alguna de las siguientes dos condiciones

- (i)  $\hat{\lambda}_1 > 1$
- (ii)  $\lambda_2 < \hat{\lambda}_1 < 1$

donde  $\frac{m_2 \lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$  y  $\frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1 + \lambda_1} = 1$  y además se cumple alguna de las siguientes dos condiciones

$$m_1 < m_2 \quad a_2 \leq a_1 \quad (5.5)$$

$$\frac{m_2}{a_2} < \frac{m_1}{a_1} \quad (5.6)$$

entonces el punto de equilibrio  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_1^*)$  es globalmente asintóticamente estable.

**Demostración** *Considérese la función de Liapunov*

$$V(S, u, v_0, v_1, Q) = \int_{\lambda_2}^S \frac{\eta - \lambda_2}{\eta} d\eta + c_1(u + v_1) + c_2 \int_{1-\lambda_2}^{v_0} \frac{\eta - (1 - \lambda_2)}{\eta} d\eta$$

con  $c_1, c_2 > 0$  a determinar en la demostración.

*Se puede ver fácilmente que  $V(E_1) = 0$  y que  $V(S, u, v_0, v_1, Q) \in C^1(\mathfrak{R}_+^5, \mathfrak{R})$ . Además,  $V(S, u, v_0, v_1, Q) > 0$  para todo  $(S, u, v_0, v_1, Q) \in \Delta \setminus E_1$  donde*

$$\Delta = \Omega - \{(S, 0, 0, 0, Q)\} = \{(S, u, v_0, v_1, Q) | S \geq 0, u \geq 0, v_0 \geq 0, v_1 \geq 0, Q \geq 0\} - \{(S, 0, 0, 0, Q)\}$$

en efecto:

- Para  $S > \lambda_2$  se tiene que  $\frac{\eta - \lambda_2}{\eta} > 0$  y entonces la integral es positiva
- Para  $S < \lambda_2$  se tiene que  $\frac{\eta - \lambda_2}{\eta} < 0$  y entonces la integral es positiva

Lo mismo ocurre para la integral de  $v_0$  y debido a que  $c_1, c_2 > 0$  se tiene entonces que  $V(S, u, v_0, v_1, Q) > 0$ . Ahora se procederá a determinar el signo de la derivada de  $V$ .

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \frac{S - \lambda_2}{S} \dot{S} + c_1(\dot{u} + \dot{v}_1) + c_2 \frac{v_0 - (1 - \lambda_2)}{v_0} \dot{v}_0 \\ &= A(S) + B(S, \phi)u + C(S)v_1 + D(S)v_0 - c_2(1 - \lambda_2)\mu \frac{u}{v_0} \\ &< A(S) + B(S, \phi)u + C(S)v_1 + D(S)v_0 \end{aligned} \quad (5.7)$$

donde las expresiones para  $A(S)$ ,  $B(S, \phi)$ ,  $C(S)$  y  $D(S)$  están dadas por:

$$\begin{aligned} A(S) &= \frac{(S - \lambda_2)(1 - S)}{S} - c_2(1 - \lambda_2) \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) \\ B(S, \phi) &= \frac{-(S - \lambda_2)m_1\phi(Q)}{a_1 + S} + c_1 \left( \frac{Sm_1\phi(Q)}{a_1 + S} - (1 + \mu) \right) + c_2\mu \\ C(S) &= \frac{-(S - \lambda_2)m_1}{a_1 + S} + c_1 \left( \frac{Sm_1}{a_1 + S} - 1 \right) \\ D(S) &= \frac{-(S - \lambda_2)m_2}{a_2 + S} + c_2 \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) \end{aligned}$$

A partir de  $A(S)$  sea

$$T(S) = \frac{\frac{(S - \lambda_2)(1 - S)}{S}}{(1 - \lambda_2) \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right)}$$

Entonces se tiene que  $T(S) > 0$  para todo  $S \in (0, 1) \setminus \lambda_2$ ,  $T(1) = 0$  y además se tiene que:

$$\lim_{S \rightarrow 0^+} T(S) = +\infty \quad \lim_{S \rightarrow \lambda_2} T(S) = \lim_{S \rightarrow \lambda_2} \frac{\frac{\lambda_2 - S^2}{S^2}}{(1 - \lambda_2) \left( \frac{a_2 m_2}{(a_2 + S)^2} \right)} = \frac{m_2 \lambda_2}{a_2}$$

Así, al tomar  $c_2 = \frac{m_2 \lambda_2}{a_2}$  se tiene que  $A(S) < 0$ . Además, al sustituir este valor de  $c_2$  en  $D(S)$  se tiene que  $D(S) = 0$ .

Como  $B(S, \phi)$  depende de  $c_1$  y  $c_2$ , es necesario considerar por separado los casos en que  $c_1 = c_2$  y  $c_1 \neq c_2$ . En el caso en que  $c_1 = c_2$ , al sustituir el valor de  $c_2$  en  $C(S)$  y  $B(S, \phi)$  se obtiene que

$$C(S) = \frac{\lambda_2}{a_2(a_1 + S)} [S(m_1 - m_2) + (a_2 m_1 - a_1 m_2)]$$

y

$$B(S, \phi) = \frac{m_1 \phi(Q)}{a_1 + S} [S \left( \frac{m_2 \lambda_2}{a_2} - 1 \right) + \lambda_2]$$

De la hipótesis (5.5) se tiene que la recta entre corchetes en  $C(S)$  es negativa y por lo tanto lo es  $C(S)$ . Ahora, la recta entre corchetes en  $B(S, \phi)$  la cual se denotará por  $l(S)$ , es positiva ya que  $l(0) > 0$  y tiene pendiente positiva, así se tiene que:

$$B(S, \phi) = \frac{m_1 \phi(Q)}{a_1 + S} l(S) \leq \frac{m_1}{a_1 + S} l(S) = C(S)$$

y debido a que  $C(S) < 0$  entonces  $B(S, \phi) < 0$ .

Para el caso en que  $c_1 \neq c_2$ , a partir de  $C(S)$ , sea

$$T_1(S) = \frac{\frac{(S - \lambda_2)m_1}{a_1 + S}}{\frac{Sm_1}{a_1 + S} - 1}$$

Entonces se tiene que  $T_1(S)$  es decreciente para toda  $S$  en  $(0, 1)$  y además satisface que  $T_1(0) > 0$ ,  $T_1(\lambda_2) = 0$ ,  $T_1(\lambda_1) > 0$  y

$$\lim_{S \rightarrow \lambda_1^+} T_1(S) = +\infty \quad \lim_{S \rightarrow \lambda_1^-} T_1(S) = -\infty$$

Así, para el caso (i), se elige  $c_1 = T_1(0)$  y como  $T_1(S)$  es decreciente y su denominador es negativo (pues  $\hat{\lambda}_1 > 1$ ) se tiene que  $C(S) < 0$ .

Para el caso (ii), debido a las propiedades de  $T_1(S)$  antes mencionadas, existe  $c_1 > 0$  tal que

$$\max_{(0, \hat{\lambda}_1)} T_1(S) \leq c_1 \leq \min_{(\hat{\lambda}_1, 1)} T_1(S)$$

si no existiera  $c_1$  que satisfaga la relación anterior entonces se tendría que existe un  $\beta > 0$  tal que  $T_1(S) = \beta$  tiene al menos dos raíces distintas  $\eta_1, \eta_2$  satisfaciendo  $0 < \eta_1 < \lambda_2 < \hat{\lambda}_1 < \eta_2 < 1$  (las raíces no pueden estar en  $[\lambda_2, \hat{\lambda}_1]$  pues aquí  $T_1(S)$  es negativa). Sin embargo, esto no puede ocurrir pues  $T_1(S) = \beta$  es un polinomio de grado 1.

Al analizar los valores críticos de  $T_1(S)$  se obtiene que

$$\frac{\lambda_2 m_1}{a_1} \leq c_1 \leq (1 - \lambda_2) \frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1(1 - \hat{\lambda}_1)} \quad (5.8)$$

Así, debido a la hipótesis (5.6), la relación para  $c_1$  (5.8) y debido a que  $c_2 = \frac{m_2 \lambda_2}{a_2}$  se tiene que  $c_2 < c_1$  y por lo tanto

$$B(S, \phi) = \frac{m_1 \phi(Q)}{a_1 + S} L(S) - c_1 - \mu(c_1 - c_2) \leq \frac{m_1 \phi(Q)}{a_1 + S} L(S) - c_1$$

Donde  $L(S) = S(c_1 - 1) + \lambda_2 > 0$  debido a la hipótesis (5.6); por lo tanto se tiene que

$$B(S, \phi) \leq \frac{m_1 \phi(Q)}{a_1 + S} L(S) - c_1 \leq \frac{m_1}{a_1 + S} L(S) - c_1 = C(S)$$

Así, debido a que  $C(S) < 0$  se tiene que  $B(S, \phi) < 0$ .

Ahora se obtendrá la máxima región invariante en el conjunto  $\{(S, u, v_0, v_1, Q) \mid \dot{V} = 0\}$ . Como  $A(S), B(S, \phi), C(S) \leq 0$ ,  $D(S) = 0$  y  $\dot{V}$  está dada por (5.7), dicho máximo debe ser el caso en que  $A(S) = 0$ , es decir,

$$(S - \lambda_2)^2 \left( S + \frac{a_2}{\lambda_2} \right) = 0$$

Entonces  $S = \lambda_2$ . Más aún,  $B(\lambda_2, \phi) < 0$  y  $C(\lambda_2) < 0$  (pues  $\lambda_2 < \hat{\lambda}_1$ ,  $\phi(Q) \leq 1$  y  $c_1 - c_2 > 0$ ), así  $u = v_1 = 0$ . Ahora, los valores constantes  $S = \lambda_2$ ,  $u = v_1 = 0$  forzan a tener  $v_0 = 1 - \lambda_2$  y por tanto  $Q = Q_1^*$ , donde  $Q_1^*$  es la única raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(1 - \lambda_2)$ . El único conjunto invariante en esta región es el punto de equilibrio  $E_1$ . Así, por el Principio de Invarianza de LaSalle [8], el punto de equilibrio  $E_1$  será globalmente estable. ■

**Teorema 11.** Si  $0 < \hat{\lambda}_1 < 1$ , se cumple alguna de las siguientes dos condiciones

- (i)  $\lambda_2 > 1$
- (ii)  $\hat{\lambda}_1 < \lambda_2 < 1$

donde  $\frac{m_2 \lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$  y  $\frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1 + \hat{\lambda}_1} = 1$  y además se satisface alguna de las siguientes dos condiciones:

$$m_1 > m_2 \quad a_2 \geq a_1 \quad (5.9)$$

$$\frac{1+a_2}{m_2} < \frac{1+a_1}{m_1} \quad (5.10)$$

entonces el punto de equilibrio  $E_2 = (\hat{\lambda}_1, 0, 0, 1 - \hat{\lambda}_1, Q_2^*)$  es globalmente asintóticamente estable.

**Demostración** *Considérese la función de Liapunov*

$$V(S, u, v_0, v_1, Q) = \int_{\hat{\lambda}_1}^S \frac{\eta - \hat{\lambda}_1}{\eta} d\eta + c_1 u + c_2 v_0 + c_1 \int_{1-\hat{\lambda}_1}^{v_1} \frac{\eta - (1 - \hat{\lambda}_1)}{\eta} d\eta$$

con  $c_1, c_2 > 0$  a determinar en la demostración.

Se puede ver fácilmente que  $V(E_2) = 0$  y que  $V(S, u, v_0, v_1, Q) \in C^1(\mathfrak{R}_+^5, \mathfrak{R})$ . Además,  $V(S, u, v_0, v_1, Q) > 0$  para todo  $(S, u, v_0, v_1, Q) \in \Delta \setminus E_2$  donde

$$\Delta = \Omega - \{(S, 0, 0, 0, Q)\} = \{(S, u, v_0, v_1, Q) | S \geq 0, u \geq 0, v_0 \geq 0, v_1 \geq 0, Q \geq 0\} - \{(S, 0, 0, 0, Q)\}$$

en efecto:

- Para  $S > \hat{\lambda}_1$  se tiene que  $\frac{\eta - \hat{\lambda}_1}{\eta} > 0$  y entonces la integral es positiva
- Para  $S < \hat{\lambda}_1$  se tiene que  $\frac{\eta - \hat{\lambda}_1}{\eta} < 0$ , es decir la integral es positiva

Lo mismo ocurre para la integral de  $v_1$  y debido a que  $c_1, c_2 > 0$  se tiene entonces que  $V(S, u, v_0, v_1, Q) > 0$ . Ahora se procederá a determinar el signo de la derivada de  $V$ .

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \frac{S - \hat{\lambda}_1}{S} \dot{S} + c_1 \dot{u} + c_2 \dot{v}_0 + c_1 \frac{v_1 - (1 - \hat{\lambda}_1)}{v_1} \dot{v}_1 \\ &= A(S) + B(S, \phi)u + C(S)v_1 + D(S)v_0 - c_1 (1 - \hat{\lambda}_1) \alpha (1 - \phi(Q)) \frac{u}{v_1} \\ &< A(S) + B(S, \phi)u + C(S)v_1 + D(S)v_0 \end{aligned} \quad (5.11)$$

donde las expresiones para  $A(S)$ ,  $B(S, \phi)$ ,  $C(S)$  y  $D(S)$  están dadas por:

$$\begin{aligned} A(S) &= \frac{(S - \hat{\lambda}_1)(1 - S)}{S} - c_1 (1 - \hat{\lambda}_1) \left( \frac{Sm_1}{a_1 + S} - 1 \right) \\ B(S, \phi) &= \frac{-(S - \hat{\lambda}_1)m_1 \phi(Q)}{a_1 + S} + c_1 \left( \frac{Sm_1 \phi(Q)}{a_1 + S} - (1 + \mu) \right) + c_2 \mu \\ C(S) &= \frac{-(S - \hat{\lambda}_1)m_1}{a_1 + S} + c_1 \left( \frac{Sm_1}{a_1 + S} - 1 \right) \\ D(S) &= \frac{-(S - \hat{\lambda}_1)m_2}{a_2 + S} + c_2 \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) \end{aligned}$$

A partir de  $A(S)$  sea

$$T(S) = \frac{\frac{(S - \hat{\lambda}_1)(1 - S)}{S}}{(1 - \hat{\lambda}_1) \left( \frac{Sm_1}{a_1 + S} - 1 \right)}$$

Entonces se tiene que  $T(S) > 0$  para todo  $S \in (0, 1) \setminus \hat{\lambda}_1$ ,  $T(1) = 0$  y además se tiene que:

$$\lim_{S \rightarrow 0^+} T(S) = +\infty \quad \lim_{S \rightarrow \hat{\lambda}_1} T(S) = \lim_{S \rightarrow \hat{\lambda}_1} \frac{\frac{\hat{\lambda}_1 - S^2}{S^2}}{(1 - \hat{\lambda}_1) \left( \frac{a_1 m_1}{(a_1 + S)^2} \right)} = \frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1}$$

Así, al tomar  $c_1 = \frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1}$  se tiene que  $A(S) < 0$ . Además, al sustituir este valor de  $c_1$  en  $C(S)$  se tiene que  $C(S) = 0$ .

Como  $B(S, \phi)$  depende de  $c_1$  y  $c_2$ , es necesario considerar por separado los casos en que  $c_1 = c_2$  y  $c_1 \neq c_2$ . En el caso en que  $c_1 = c_2$ , al sustituir el valor de  $c_1$  en  $D(S)$  y  $B(S, \phi)$  se obtiene que

$$B(S, \phi) = \frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1} (\phi - 1) < 0$$

Debido a que  $\phi(Q) \leq 1$ . Además,

$$D(S) = \frac{\hat{\lambda}_1}{a_1(a_2 + S)} [S(m_2 - m_1) + (a_1 m_2 - a_2 m_1)]$$

De la hipótesis (5.9) se tiene que la recta entre corchetes en  $D(S)$  es negativa y por lo tanto lo es  $D(S)$ .

Para el caso en que  $c_1 \neq c_2$ , a partir de  $D(S)$ , sea

$$T_1(S) = \frac{\frac{(S - \hat{\lambda}_1)m_2}{a_2 + S}}{\frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1}$$

Entonces se tiene que  $T_1(S)$  es decreciente y además satisface que  $T_1(0) > 0$ ,  $T_1(\hat{\lambda}_1) = 0$ ,  $T_1(1) > 0$  y

$$\lim_{S \rightarrow \lambda_2^+} T_1(S) = +\infty \quad \lim_{S \rightarrow \lambda_2^-} T_1(S) = -\infty$$

Así, para el caso (i), se elige  $c_2 = T_1(0)$  y como  $T_1(S)$  es decreciente y su denominador es negativo para toda  $S$  en  $(0, 1)$  ( $\lambda_2 > 1$ ), se tiene que  $D(S) < 0$ .

Para el caso (ii), debido a las propiedades de  $T_1(S)$  antes mencionadas, existe  $c_2 > 0$  tal que

$$\max_{(0, \lambda_2)} T_1(S) \leq c_2 \leq \min_{(\lambda_2, 1)} T_1(S)$$

si no existiera  $c_2$  que satisfaga la relación anterior entonces se tendría que existe un  $\beta > 0$  tal que  $T_1(S) = \beta$  tiene al menos dos raíces distintas  $\eta_1, \eta_2$  satisfaciendo  $0 < \eta_1 < \hat{\lambda}_1 < \lambda_2 < \eta_2 < 1$  (las raíces no pueden estar en  $[\hat{\lambda}_1, \lambda_2)$  pues aquí  $T_1(S)$  es negativa). Sin embargo, esto no puede ocurrir pues  $T_1(S) = \beta$  es un polinomio de grado 1.

Al analizar los valores críticos de  $T_1(S)$  se obtiene que

$$\frac{\hat{\lambda}_1 m_2}{a_2} \leq c_2 \leq (1 - \hat{\lambda}_1) \frac{m_2 \lambda_2}{a_2(1 - \lambda_2)} \quad (5.12)$$

Así, debido a la hipótesis (5.10), la relación para  $c_2$  (5.12) y debido a que  $c_1 = \frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1}$  se tiene que  $c_2 < c_1$  y por lo tanto

$$B(S, \phi) = \frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1} (\phi - 1) + \mu(c_2 - c_1) \leq \frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1} (\phi - 1) < 0$$

Al obtener la máxima región invariante en el conjunto  $\{(S, u, v_0, v_1, Q) \mid \dot{V} = 0\}$  se tiene que, como  $A(S), B(S, \phi), D(S) \leq 0$ ,  $C(S) = 0$  y  $\dot{V}$  está dada por (5.11), dicho máximo debe ser el caso en que  $A(S) = 0$ , es decir,

$$(S - \hat{\lambda}_1)^2 \left(S + \frac{a_1}{\hat{\lambda}_1}\right) = 0$$

Entonces  $S = \hat{\lambda}_1$ . Más aún,  $B(\hat{\lambda}_1, \phi) < 0$  y  $D(\hat{\lambda}_1) < 0$  (pues  $\hat{\lambda}_1 < \lambda_2$ ,  $\phi(Q) \leq 1$  y  $c_1 - c_2 > 0$ ), así  $u = v_1 = 0$ . Ahora, los valores constantes  $S = \lambda_2$ ,  $u = v_1 = 0$  forzan a tener  $v_0 = 1 - \lambda_2$  y por tanto  $Q = Q_1^*$ , donde  $Q_1^*$  es la única raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(1 - \lambda_2)$ . El único conjunto invariante en esta región es el punto de equilibrio  $E_1$ . Así, por el Principio de Invarianza de LaSalle [8], el punto de equilibrio  $E_2$  es globalmente estable. ■

Caso	Puntos de Equilibrio	Existencia	Localmente asintóticamente estable si	Condición de Estabilidad global	Demostración
General	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$1 < \min\{\lambda_2, \hat{\lambda}_1\}$	$1 < \min\{\lambda_2, \hat{\lambda}_1\}$	Comparación
$\phi = 1$	$E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_1^*)$	$0 < \lambda_2 < 1$	$\lambda_2 < \hat{\lambda}_1$	$m_1 < m_2, a_2 < a_1$	Teorema 10
$\phi = 0$	$E_2 = (\hat{\lambda}_1, 0, 0, 1 - \hat{\lambda}_1, Q_2^*)$	$0 < \hat{\lambda}_1 < 1$	$\lambda_2 > \hat{\lambda}_1$	$\frac{m_2}{a_2} < \frac{m_1}{a_1}$	Teorema 11
$\mu = 0$	$E_2 = (\hat{\lambda}_1, 0, 0, 1 - \hat{\lambda}_1, Q_2^*)$	$0 < \hat{\lambda}_1 < 1$	$\lambda_2 > \hat{\lambda}_1$	$m_1 > m_2, a_2 > a_1$	Teorema 11
$\phi = 1$	$E_3 = (\lambda_1, u_3^*, v_{03}^*, 0, Q_3^*)$	$\frac{1+\mu}{1+2\mu} < \frac{\lambda_1 m_2}{a_2 + \lambda_1} < 1$	Inestable	—	—

Cuadro 5.1: Resultados de existencia y estabilidad para el modelo dado por (5.1)

Donde

- $\frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1 + \hat{\lambda}_1} = 1$
- $\frac{m_1 \lambda_1}{a_1 + \lambda_1} = \mu + 1$
- $\frac{m_2 \lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$
- $(1 - Q_1^*)(g + Q_1^*) = hQ_1^*(1 - \lambda_2)$
- $(1 - Q_2^*)(g + Q_2^*) = hQ_2^*(1 - \hat{\lambda}_1)$ .
- $(1 - Q_3^*)(g + Q_3^*) = hQ_3^*v_{03}^*$ .

### 5.3. Resultados Numéricos

Se consideraron dos tipos de gráficas, el plano fase y las trayectorias en el tiempo. Las condiciones iniciales para las gráficas que representan al plano fase son  $C1(0.8, 0.01, 0.1, 0.01, 0.5)$ ,  $C2(0.2, 0.01, 0.8, 0.1, 0.5)$ ,  $C3(0.8, 0.02, 0.01, 0.3, 0.3)$  y  $C4(0.2, 0.01, 0.01, 1, 0.5)$  mientras que los parámetros que se consideraron son  $m_1 = 1.2$ ,  $m_2 = 1.1$ ,  $a_1 = 0.05$  y  $a_2 = 0.01$  para los casos en que el punto de equilibrio  $E_1$  (representado con un rombo) es estable y  $m_1 = 1.1$ ,  $m_2 = 1.2$ ,  $a_1 = 0.01$  y

$a_2 = 0.05$  para los casos en que el punto de equilibrio  $E_2$  (representado con un cuadrado) es estable. El resto de los parámetros están dados por  $\alpha = 0.2$ ,  $\mu = 0.07$ ,  $\lambda = 0.1$ ,  $h = 0.001$  y  $g = 0.05$  (cambiando los valores de  $\lambda$  y  $\mu$  dependiendo del caso especial que se esté graficando). En las gráficas que muestran la trayectoria de las bacterias en el tiempo, la bacteria  $u$  está representada en rojo, la bacteria  $v_1$  en azul y la bacteria  $v_0$  en verde.

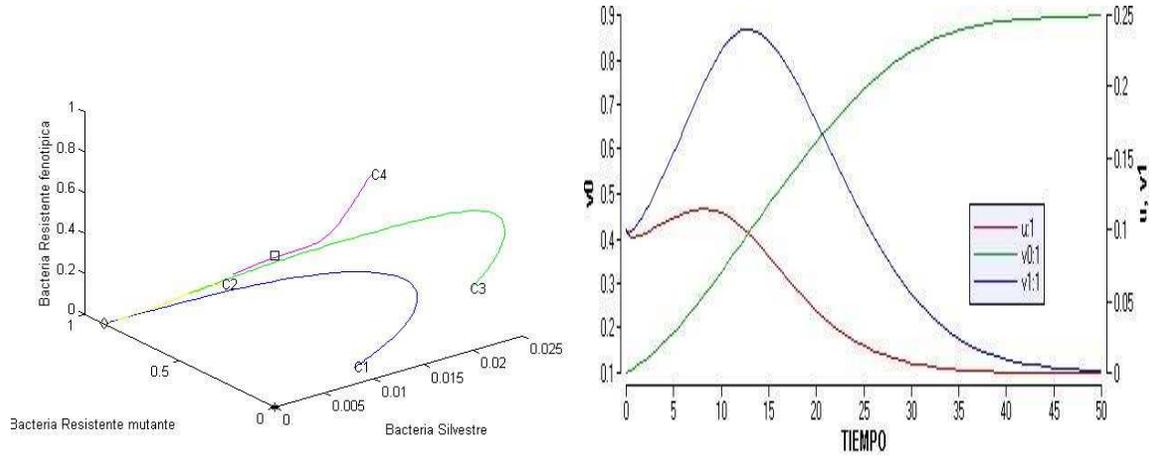


Figura 5.1:  $\phi = 1$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_1 = (0.1, 0, 0.9, 0, 0.99)$  es globalmente estable. En la figura que representa el plano fase se puede ver que, aunque  $E_2$  existe, la estabilidad global de  $E_1$  hace que ninguna trayectoria tienda a este punto pero sí lo atraviezan.

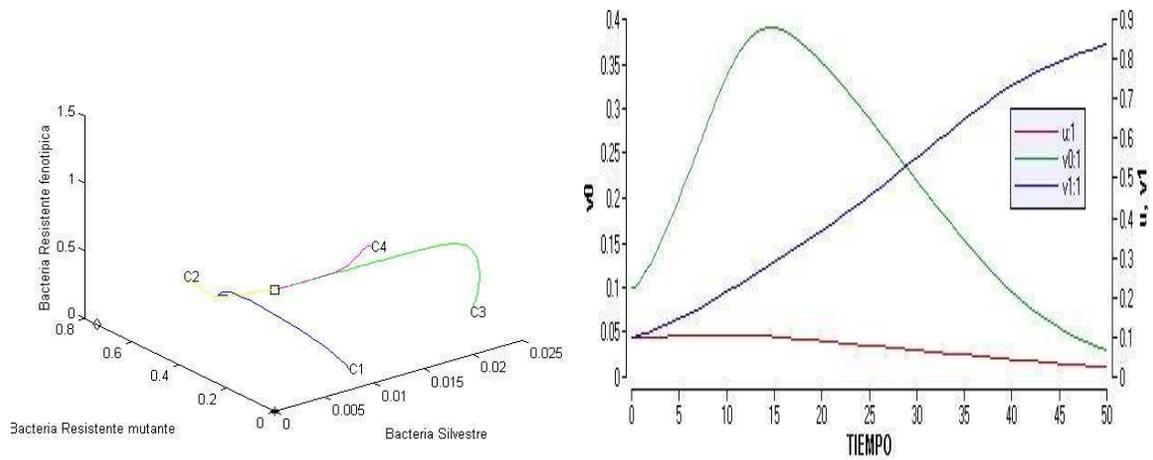


Figura 5.2:  $\phi = 1$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_2 = (0.1, 0, 0, 0.9, 0.99)$  es globalmente estable.

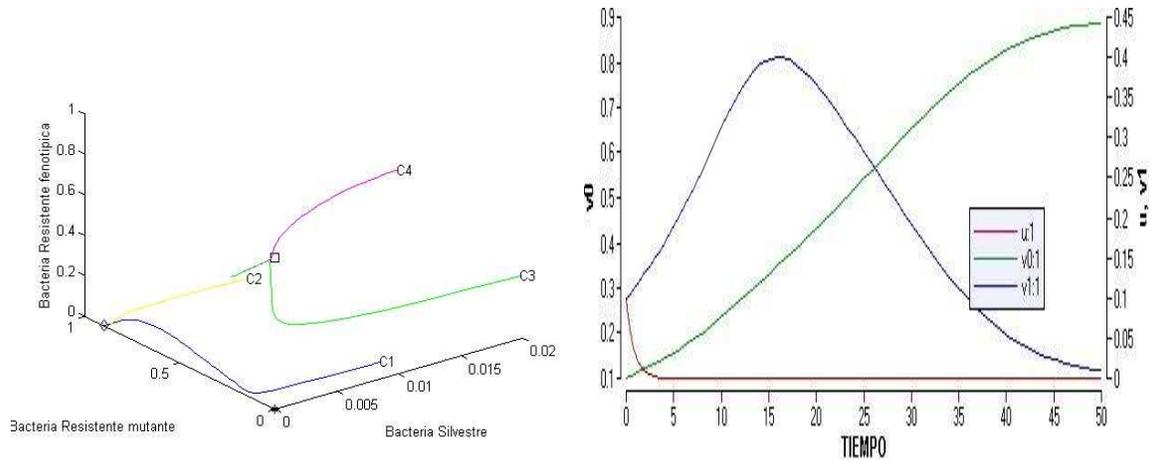


Figura 5.3:  $\phi = 0$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_1 = (0.1, 0, 0.9, 0, 0.99)$  es globalmente estable. Se puede observar que, a diferencia del caso  $\phi = 1$ , la trayectoria que sigue  $u$  en el tiempo no presenta un crecimiento antes de tender a cero, esto ocurre debido a que  $\phi = 0$  elimina el consumo de nutriente por parte de  $u$  y por tanto su densidad nunca se incrementará.

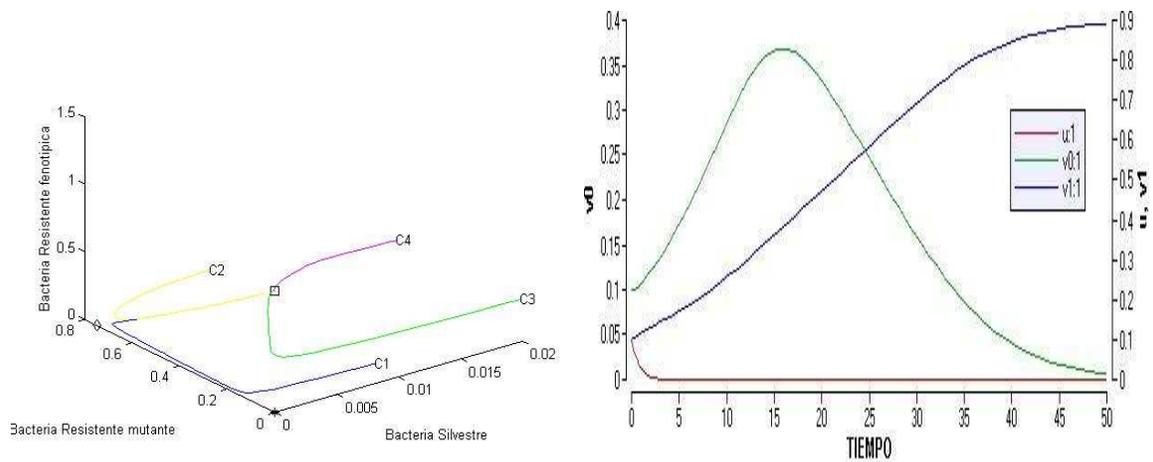


Figura 5.4:  $\phi = 0$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_2$  es globalmente estable. Se tiene el mismo comportamiento que para  $E_1$  globalmente estable. Se puede observar que la trayectoria para  $v_1$  cuando  $E_2$  es globalmente estable, es igual a la que sigue  $v_0$  cuando  $E_1$  es globalmente estable.

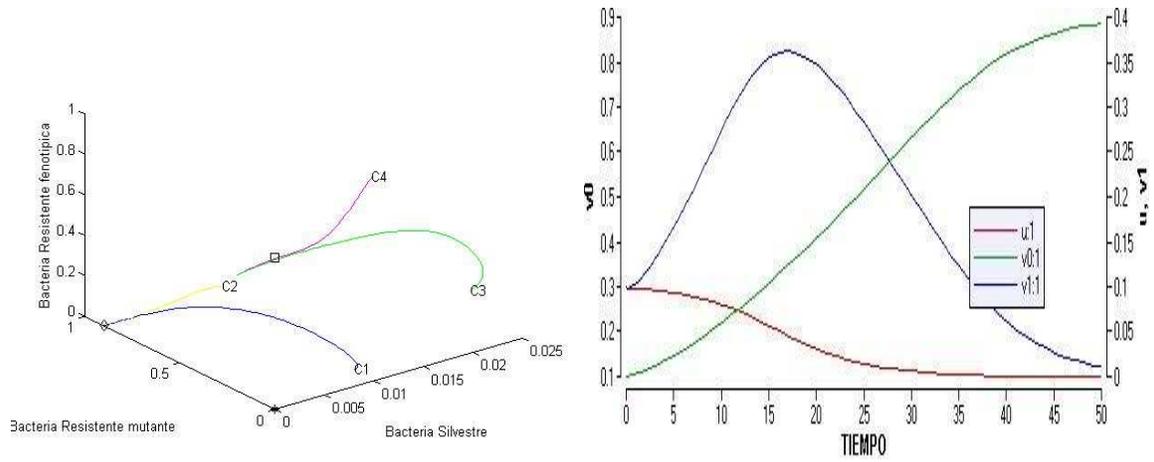


Figura 5.5:  $\mu = 0$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_1$  es globalmente estable. Se puede ver que la eliminación de las bacterias  $u$  y  $v_1$  es mas lenta que en los casos particulares anteriores.

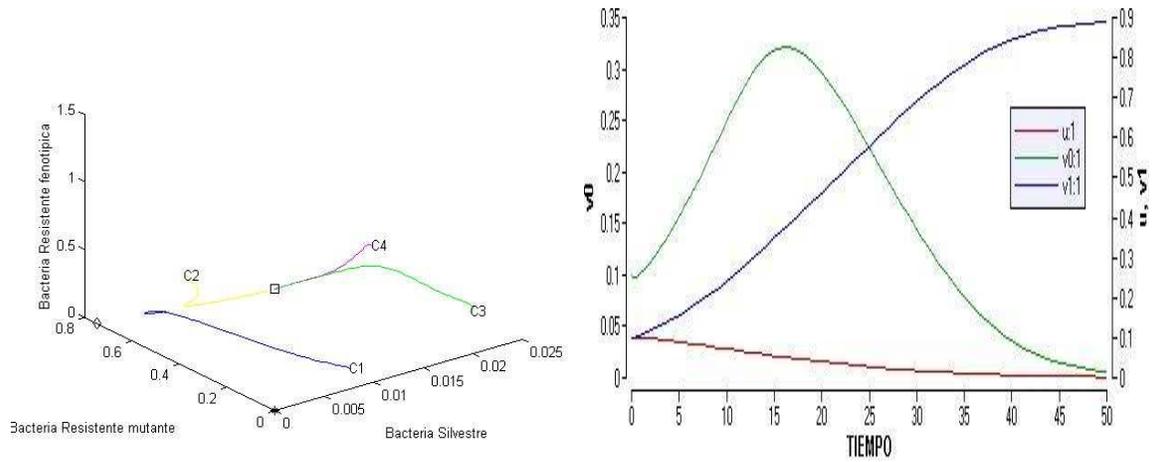


Figura 5.6:  $\mu = 0$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_2$  es globalmente estable. Al igual que para el punto de equilibrio  $E_1$ , aquí la eliminación de las bacterias es mas lenta que para los casos anteriores.

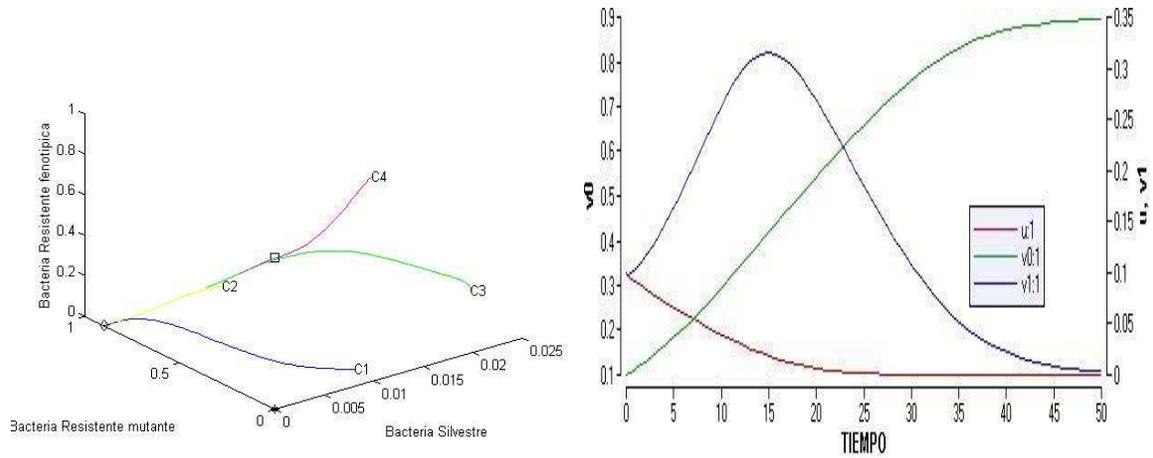


Figura 5.7: Todos los parámetros son distintos de cero. En este caso el punto de equilibrio  $E_1$  es globalmente estable. El comportamiento de las bacterias en el tiempo es muy similar al del caso  $\mu = 0$

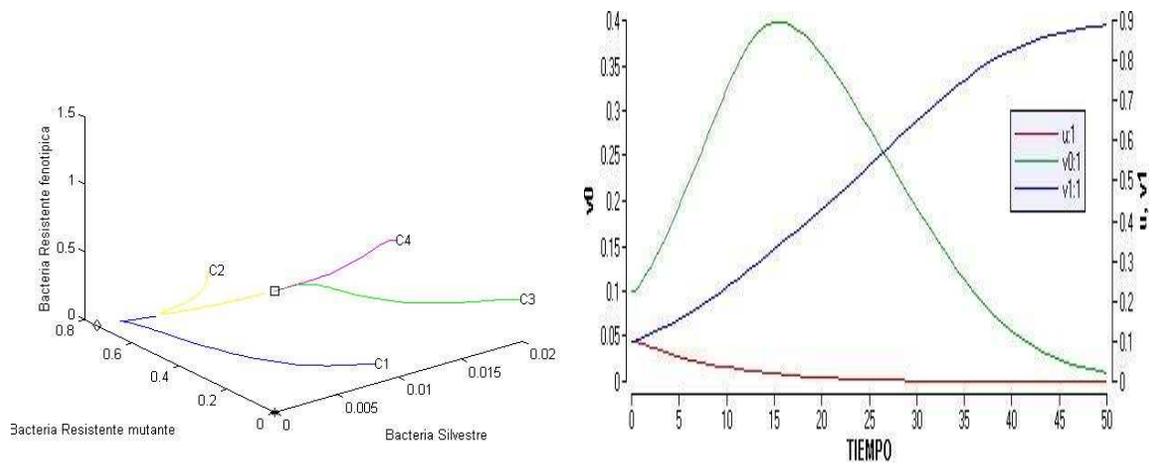


Figura 5.8: Todos los parámetros son distintos de cero. En este caso el punto de equilibrio  $E_2$  es globalmente estable.

Las figuras anteriores, ilustran el hecho de que el sistema (5.1) puede modelar un fenómeno de biorremediación o de tratamiento médico, lo anterior debido a que la bacteria silvestre es eliminada del medio.

Concluyendo se tiene que, en este caso se puede elegir de antemano cual de los dos tipos de bacteria resistente se quiere que sobreviva en el medio (con una buena elección de los parámetros). Además, dicha elección se puede hacer sin considerar un tiempo específico para la observación, como

---

ocurre en el caso estudiado en el capítulo anterior, en el cual se supuso que las funciones de consumo son iguales para todas las bacterias.

## Capítulo 6

# Mutación y Cambio Fenotípico: Caso general, considerando el origen de las bacterias.

En este capítulo se estudiará el modelo (1.4) de manera general, es decir, se considerará que el inhibidor que se está introduciendo en el quimiostato hace que; de las nuevas bacterias fenotípicamente resistentes, una fracción  $\beta$  sea resistente al inhibidor y tenga la capacidad de reproducirse sin perder esta característica mientras que el resto de ellas,  $\gamma = 1 - \beta$ , sea sensible al inhibidor. Matemáticamente, esto se reduce a considerar en (1.4) valores distintos de cero y/o uno para  $\gamma$  y  $\beta$ .

En este capítulo se considerará que las funciones de consumo para las tres bacterias involucradas en el modelo son las mismas, es decir, se tomará en cuenta que el consumo de nutriente depende sólo del origen de las bacterias (la bacteria  $u$ ) y no tanto de los requerimientos que cada una de ellas tenga debido al tipo de resistencia que presentan ante la presencia de un inhibidor. Matemáticamente esto equivale a considerar en (1.4) que las tasas de crecimiento máximo  $m_1$  y  $m_2$  al igual que las constantes de Michaelis-Menten  $a_1$  y  $a_2$  son iguales entre sí, es decir,  $m_1 = m_2 = m$  y  $a_1 = a_2 = a$ . Esta suposición llevará a una reducción en el número de parámetros involucrados en (1.4) obteniendo el sistema

$$S' = 1 - S - \frac{Sm}{a + S}(u\phi(Q) + v_1 + v_0) \quad (6.1a)$$

$$u' = \frac{Sm}{a + S}(u\phi(Q) + \gamma v_1) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q))) \quad (6.1b)$$

$$v_0' = v_0 \left( \frac{Sm}{a + S} - 1 \right) + \mu u \quad (6.1c)$$

$$v_1' = v_1 \left( \frac{Sm}{a + S} \beta - 1 \right) + \alpha(1 - \phi(Q))u \quad (6.1d)$$

$$Q' = 1 - Q - \frac{hQ}{g + Q}(v_0 + v_1) \quad (6.1e)$$

## 6.1. Estabilidad Local

Claramente, cuando la bacteria silvestre  $u$  no está presente en el sistema o cuando cualquiera de los dos tipos de bacteria resistente  $v_0$  o  $v_1$  tampoco está presente en el medio, las soluciones del sistema tienden al estado de equilibrio  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ . La matriz Jacobiana del sistema, para un punto general  $E = (S, u, v_0, v_1, Q) \in \Omega$ , donde  $\Omega$  está definido como antes (ver ecuación (1.2)), está dada por:

$$A = \begin{pmatrix} -A_{11} & -\frac{Sm}{a+S}\phi(Q) & -\frac{Sm}{a+S} & -\frac{Sm}{a+S} & -\frac{Sm}{a+S}u\phi'(Q) \\ \frac{am}{(a+S)^2}(u\phi(Q) + \gamma v_1) & A_{22} & 0 & \frac{Sm}{a+S}\gamma & \left(\frac{Sm}{a+S} + \alpha\right)u\phi'(Q) \\ \frac{am}{(a+S)^2}v_0 & \mu & \frac{Sm}{a+S} - 1 & 0 & 0 \\ \frac{am}{(a+S)^2}\beta v_1 & \alpha(1 - \phi(Q)) & 0 & \frac{Sm}{a+S}\beta - 1 & -\alpha u\phi'(Q) \\ 0 & 0 & \frac{-hQ}{g+Q} & \frac{-hQ}{g+Q} & -A_{55} \end{pmatrix}$$

Donde

$$\begin{aligned} A_{11} &= 1 + \frac{am}{(a+S)^2}(u\phi(Q) + v_1 + v_0) \\ A_{22} &= \frac{Sm}{a+S}\phi(Q) - \left(\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q))\right) \\ A_{55} &= 1 + \frac{gh}{(g+Q)^2}(v_0 + v_1) \end{aligned}$$

Así, sustituyendo el punto  $E_0$  en la matriz Jacobiana se obtiene el siguiente polinomio característico en  $x$ :

$$(-1-x)^2 \left(\frac{m}{a+1} - 1 - x\right) (x^2 + F_1x + F_2) = 0$$

Donde

$$\begin{aligned} F_1 &= \alpha_1 + 2 + \mu - \frac{m(e^{-\lambda} + \beta)}{a+1} \\ F_2 &= \left(\frac{me^{-\lambda}}{a+1} - 1\right)\left(\frac{m\beta}{a+1} - 1\right) + \left(1 - \frac{m}{a+1}\right)(\alpha_1 + \mu\beta) + \mu(1 - \beta) \end{aligned} \tag{6.2}$$

y  $\alpha_1 = \alpha(1 - e^{-\lambda})$ . Se puede ver que  $E_0$  es localmente asintóticamente estable si y sólo si  $F_1, F_2 > 0$  para lo cual es suficiente que

$$\frac{m}{a+1} < \min\left\{1, \frac{1}{\beta}, \frac{1}{e^{-\lambda}}\right\} = 1$$

Más adelante se mostrará que esta condición no se satisface cuando existe un punto de equilibrio no trivial, el cual se denotará por  $E_1$ .

Se puede ver que el parámetro de rompimiento del sistema (6.1) definido como en [28], [27], [9], [10], [2], está dado por:

$$\frac{m\lambda_0}{a + \lambda_0} = 1$$

Además, de (6.1e) se tiene que, si  $Q_1^*$  es la coordenada de  $Q$  en el punto de equilibrio,  $Q_1^*$  debe ser una raíz positiva del polinomio:

$$z^2 + [g - 1 + h(v_0 + v_1)]z - g = 0$$

el cual, tiene una sola raíz real positiva y por lo tanto, el punto de equilibrio es  $E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^*)$  el cual tiene sentido biológico si y sólo si  $0 < \lambda_0 < 1$ . Sustituyendo  $E_1$  en la matriz Jacobiana se obtiene el polinomio característico dado por:

$$\left(1 + \frac{gh(1 - \lambda_0)}{(g + Q_1^*)^2} + x\right) (x + 1) \left(x + \frac{am(1 - \lambda_0)}{(a + \lambda_0)^2}\right) R(x) = 0$$

Donde  $R(x) = x^2 + x(\mu + 1 - \phi(Q_1^*) + \gamma + \alpha_*) + \gamma(1 + \mu - \phi(Q_1^*))$  y  $\alpha_* = \alpha(1 - \phi(Q_1^*))$ . Debido a que  $\phi(Q_1^*) \leq 1$  se tiene que los coeficientes de  $R(x)$  son positivos y dado que el determinante de  $R(x)$  es positivo se tiene que todas las raíces del polinomio característico son reales negativas, es decir, el punto de equilibrio  $E_1$  es localmente estable.

### Algunos casos especiales.

Cuando se supone que  $u \neq 0, v_0 \neq 0$  y  $v_1 \neq 0$  se está estudiando un problema completo de competencia entre bacterias en un quimiostato. Antes de analizar este problema general de existencia y estabilidad local se estudiarán algunos casos particulares del modelo presentado en (6.1) los cuales ayudarán a tener alguna intuición sobre la dinámica del sistema. Los casos que se estudiarán son:

- (i) Cuando  $\lambda$  es pequeña ( $\phi(Q) \cong 1$ ), es decir, el efecto del biocida es mínimo.
- (ii) Cuando  $\lambda$  es grande ( $\phi(Q) \cong 0$ ), es decir, se tiene un alto grado de inhibición del biocida.
- (iii) Cuando  $\mu = 0$  pero  $\phi(Q) \neq 0$  y  $\phi(Q) \neq 1$ , es decir, no hay mutación.

En los casos (i) y (ii) se hace uso del teorema de Markus [25] para considerar los valores de  $\phi = 0$  y  $\phi = 1$  ya que estos son los valores límite de la función  $\phi(p) = e^{-\lambda Q}$  cuando  $\lambda \rightarrow \infty$  y  $\lambda \rightarrow 0$ . Al estudiar los modelos correspondientes a cada uno de los casos particulares se obtuvo que los puntos de equilibrio están dados por  $E_0$  y  $E_1$  definidos anteriormente y solamente en el caso particular (iii) ( $\mu = 0$ ) se puede tener la existencia de un tercer punto de equilibrio (ver apéndice A.7). La estabilidad de  $E_0$  y  $E_1$  permaneció igual que antes como se ilustra en las figuras (4.1)-(4.3).

### Existencia de puntos no triviales para el modelo general.

Considerando el modelo general dado en (6.1) con  $\mu \neq 0, \phi(Q) \neq 0$  y  $\phi(Q) \neq 1$  se tiene, de (6.1c)

$$u = -\frac{1}{\mu} \left( \frac{Sm}{a+S} - 1 \right) v_0$$

Al sustituir este valor en (6.1a), (6.1b) y (6.1d) se obtienen las expresiones:

$$1 - S - v_1 + v_0 \left( \frac{1}{\mu} \frac{Sm}{a+S} - \frac{1}{\mu} - 1 \right) = 0 \quad (6.3)$$

$$\left( \frac{Sm}{a+S} - 1 \right) \left[ \left( \frac{Sm}{a+S} \phi - 1 - \mu \right) v_0 - \mu v_1 \right] = 0 \quad (6.4)$$

A partir de (6.3) y (6.4) se obtiene que:

$$v_0 = \frac{(1 - S)(a + S)\mu}{Sm(\phi - 1)} \tag{6.5}$$

Sin embargo, debido a que  $1 - \phi(Q) > 0$  la expresión dada en (6.5) no tiene sentido biológico. Por lo tanto, no existe un punto de equilibrio no-trivial donde los tres tipos de bacterias estén presentes. El comportamiento del modelo general puede verse en las figuras (6.4).

## 6.2. Estabilidad Global

Para determinar el comportamiento global de los puntos de equilibrio se debe observar que, en ausencia de  $E_1$  las soluciones del sistema deberán tender al punto  $E_0$  (será el único punto de equilibrio), es decir, las bacterias tienden a desaparecer del sistema. En el caso en que  $E_1$  exista se tendrá el siguiente resultado:

**Teorema 12.** Si  $\lambda_0 < 1$  donde  $\frac{m\lambda_0}{a+\lambda_0} = 1$ , entonces  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t) = 0$ . Mas aún,  $E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q^*)$  es globalmente asintóticamente estable para el sistema (2.1).

**Demostración** *La demostración de este teorema estará basada en argumentos de fluctuaciones de la misma forma en que se realizó para el Teorema 2. ■*

Los resultados de existencia y estabilidad para el modelo (6.1) están resumidos en la tabla 6.1.

Caso	Puntos de Equilibrio	Existencia	Localmente asintóticamente estable si	Condición de Estabilidad global	Demostración
General $\phi = 0$ $\phi = 1$ $\mu = 0$	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$F_1, F_2 > 0$	$F_1, F_2 > 0$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^*)$	$\lambda_0 < 1$	Estable	$\lambda_0 < 1$	Fluctuaciones
	Posibilidad de tercer punto	—	—	—	—

Cuadro 6.1: Resultados de existencia y estabilidad para el modelo dado por (6.1)

Donde

- $F_1$  y  $F_2$  están dados en la ecuación (6.2)
- $\lambda_0$  es tal que  $\frac{m\lambda_0}{a+\lambda_0} = 1$
- $Q_1^*$  es la raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(1 - \lambda_0)$

## 6.3. Resultados Numéricos

Para las gráficas que representan el plano fase se consideraron las condiciones iniciales  $C1 (0.8, 0.01, 0.1, 0.01, 0.5)$ ,  $C2 (0.02, 0.01, 0.8, 0.1, 0.5)$ ,  $C3 (0.8, 0.02, 0.01, 0.3, 0.3)$  y  $C4 (0.2, 0.01, 0.01, 1, 0.5)$  y los valores para los parámetros fueron:  $m = 1.1$ ,  $a = 0.03$ ,  $\alpha = 0.2$ ,  $\mu = 0.07$ ,  $\lambda = 0.1$ ,  $h = 0.001$  y  $g = 0.05$  (cambiando los valores de  $\mu$  y  $\lambda$  para los casos especiales). Los

puntos de equilibrio son  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$  (representado con un asterisco) y  $E_1 = (0.3, 0, 0.7, 0, 0.99)$  (representado con un rombo). En cuanto a las gráficas que muestran la trayectoria de las bacterias en el tiempo se tiene que, la bacteria  $u$  está representada con rojo, la bacteria  $v_1$  con azul y la bacteria  $v_0$  con verde.

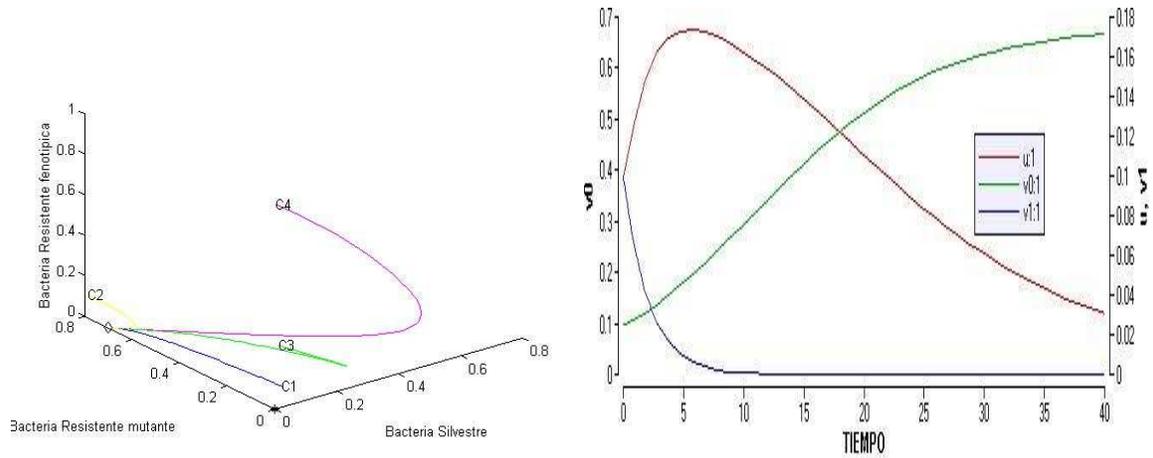


Figura 6.1: Para la realización de las simulaciones se consideró que  $\gamma = \beta = 0.5$ .  $\phi = 1$ . Se puede observar que la bacteria silvestre, a diferencia de la variante fenotípica, presenta un ligero crecimiento antes de empezar a desaparecer del sistema.

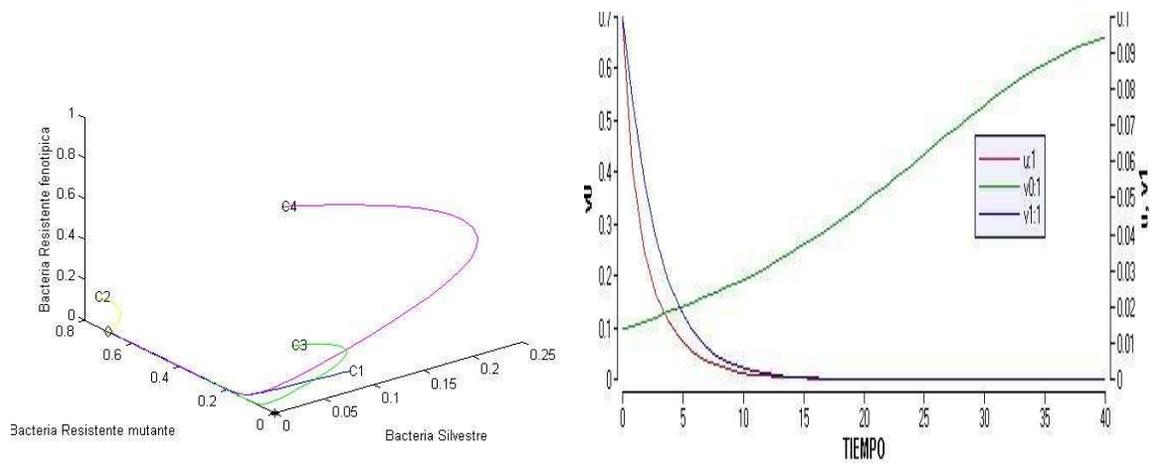


Figura 6.2: Para la realización de las simulaciones se consideró que  $\gamma = \beta = 0.5$ .  $\phi = 0$ . A diferencia del caso anterior, ninguna de las dos bacterias que son eliminadas del sistema tienen crecimiento previo a su decaimiento.

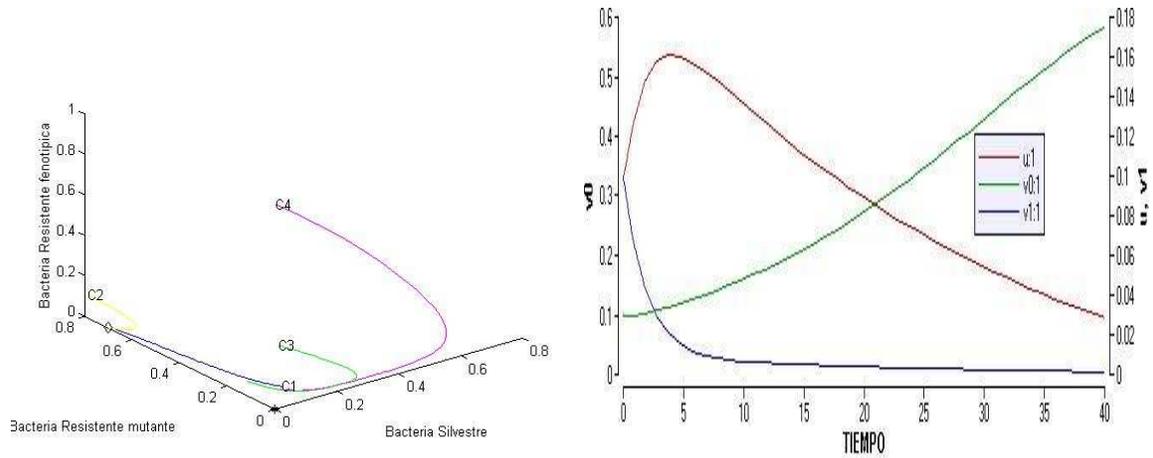


Figura 6.3: Para la realización de las simulaciones se consideró que  $\gamma = \beta = 0.5$ .  $\mu = 0$ . Al igual que en el caso particular  $\phi = 1$ , la bacteria silvestre presenta un ligero crecimiento antes de empezar a desaparecer del sistema, sin embargo, puede observarse que en este caso, el crecimiento es menor que en caso antes mencionado.

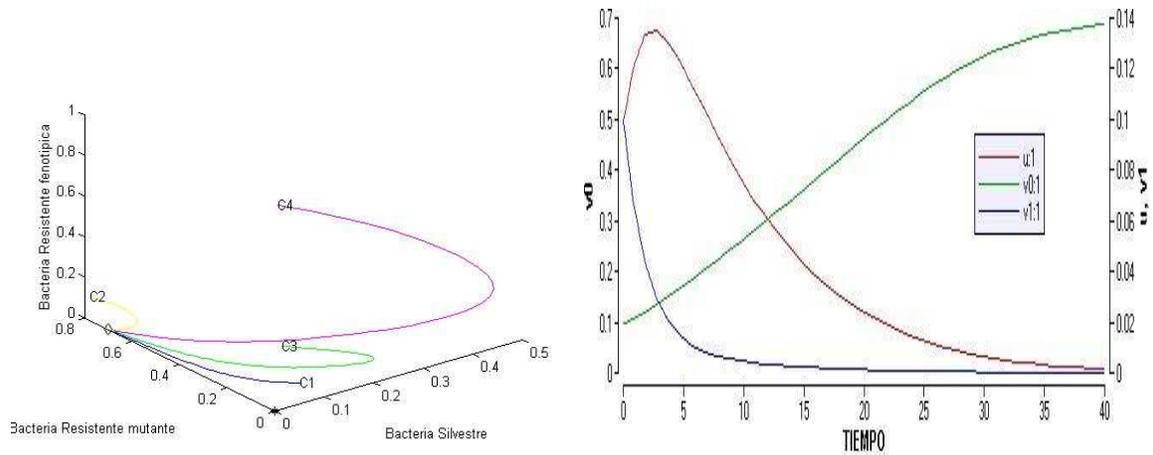


Figura 6.4: Para la realización de las simulaciones se consideró que  $\gamma = \beta = 0.5$ . Se observó que, para valores de  $\gamma$  distintos a los de  $\beta$  (siempre que cumplan que  $\gamma + \beta = 1$ ) se tiene el mismo comportamiento que para  $\gamma = \beta = 0.5$  y lo único que cambia es la curvatura de la trayectoria en el tiempo para la bacteria representada por  $v_0$  pues cuando  $\gamma < \beta$  la curvatura disminuye y cuando  $\gamma > \beta$ , aumenta.

Las gráficas anteriores ilustran la existencia de exclusión competitiva, siendo la bacteria mutante la sobreviviente, tal como se demostró de manera analítica.

---

Así, puede concluirse que, si se utiliza el sistema (6.1) para modelar procesos de biorremediación o de tratamiento médico, se garantiza la eliminación de la bacteria silvestre del medio. Debe notarse que, los resultados aquí mostrados coinciden con los obtenidos de manera práctica por Miller [6] pues hay una fracción de bacterias que sobreviven al tratamiento debido a una resistencia adquirida por mutación.



## Capítulo 7

# Mutación y Cambio Fenotípico: Caso general.

En este capítulo se supondrá, al igual que en el capítulo anterior, el modelo (1.4) de manera general, es decir, se considera que el inhibidor que se está aplicando hace que, de las nuevas bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres una fracción es sensible al inhibidor y la otra es resistente a éste. Sin embargo, a diferencia del estudio anterior, aquí se considerará que las funciones de consumo de nutriente son distintas para cada bacteria, es decir, se considerará el hecho de que los requerimientos de nutriente son distintos en cada bacteria dependiendo del tipo de resistencia que cada una de ellas presenta. Es decir, se estudiará el modelo general dado por:

$$S' = 1 - S - \frac{Sm_1}{a_1 + S}(u\phi(Q) + v_1) - \frac{Sm_2}{a_2 + S}v_0 \quad (7.1a)$$

$$u' = \frac{Sm_1}{a_1 + S}(u\phi(Q) + \gamma v_1) - (\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q)))u \quad (7.1b)$$

$$v_0' = v_0 \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) + \mu u \quad (7.1c)$$

$$v_1' = v_1 \left( \frac{Sm_1}{a_1 + S} \beta - 1 \right) + \alpha(1 - \phi(Q))u \quad (7.1d)$$

$$Q' = 1 - Q - \frac{hQ}{g + Q}(v_0 + v_1) \quad (7.1e)$$

En este caso, la fracción de bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres que sobreviven a la presencia del inhibidor pero cuya descendencia es sensible a este se denota por  $\gamma$  y la fracción que sobrevive y se reproduce siendo resistente al inhibidor está representada por  $\beta$ .

### 7.1. Estabilidad Local

Claramente, como en el caso  $m_1 = m_2$  y  $a_1 = a_2$ , cuando la bacteria silvestre  $u$  no está presente o cuando cualquiera de los dos tipos de bacteria resistente  $v_0$  o  $v_1$  no está presente en el medio, las soluciones del sistema tienden al estado de equilibrio  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ . La matriz Jacobiana del

sistema, para un punto general  $E = (S, u, v_0, v_1, Q) \in \Omega$  donde  $\Omega$  está definido de la misma forma que antes (ver ecuación (1.2)), está dada por:

$$A = \begin{pmatrix} -A_{11} & -\frac{Sm_1}{a_1+S}\phi(Q) & -\frac{Sm_2}{a_2+S} & -\frac{Sm_1}{a_1+S} & -\frac{Sm_1}{a_1+S}u\phi'(Q) \\ \frac{a_1m_1}{(a_1+S)^2}(u\phi(Q) + \gamma v_1) & A_{22} & 0 & \frac{Sm_1}{a_1+S}\gamma & \left(\frac{Sm_1}{a_1+S} + \alpha\right)u\phi'(Q) \\ \frac{a_2m_2}{(a_2+S)^2}v_0 & \mu & \frac{Sm_2}{a_2+S} - 1 & 0 & 0 \\ \frac{a_1m_1}{(a_1+S)^2}\beta v_1 & \alpha(1 - \phi(Q)) & 0 & \frac{Sm_1}{a_1+S}\beta - 1 & -\alpha u\phi'(Q) \\ 0 & 0 & \frac{-hQ}{g+Q} & \frac{-hQ}{g+Q} & -A_{55} \end{pmatrix}$$

Donde

$$\begin{aligned} A_{11} &= 1 + \frac{a_1m_1}{(a_1+S)^2}(u\phi(Q) + v_1) + \frac{a_2m_2}{(a_2+S)^2}v_0 \\ A_{22} &= \frac{Sm_1}{a_1+S}\phi(Q) - \left(\mu + 1 + \alpha(1 - \phi(Q))\right) \\ A_{55} &= 1 + \frac{gh}{(g+Q)^2}(v_0 + v_1) \end{aligned}$$

Así, sustituyendo el punto  $E_0$  en la matriz Jacobiana se obtiene el siguiente polinomio característico en  $x$ :

$$(1+x)^2 \left( \frac{m_2}{a_2+1} - 1 - x \right) (x^2 + A_1x + B_1) = 0$$

Donde

$$\begin{aligned} A_1 &= 2 - \frac{m_1}{a_1+1}(\beta + e^{-\lambda}) + \mu + \alpha_1 \\ B_1 &= \left(1 - \frac{m_1}{a_1+1}\beta\right)\left(1 - \frac{m_1}{a_1+1}e^{-\lambda}\right) + \left(1 - \frac{m_1}{a_1+1}\right)(\beta\mu + \alpha_1) + \mu(1 - \beta) \end{aligned}$$

y donde  $\alpha_1 = \alpha(1 - e^{-\lambda})$ . Se puede ver que  $E_0$  es localmente asintóticamente estable si y sólo si

$$\frac{m_2}{a_2+1} < 1 \quad (7.2a)$$

$$A_1 > 0, \quad B_1 > 0 \quad (7.2b)$$

Obsérvese que para que (7.2b) se satisfaga, es suficiente que

$$\frac{m_1}{a_1+1} < \min\left\{1, \frac{1}{e^{-\lambda}}, \frac{1}{\beta}\right\} = 1 \quad (7.3)$$

Más adelante se mostrará que la condición (7.2a) no se satisface cuando existe un punto de equilibrio no trivial, el cual se denotará por  $E_1$ , así si se quiere la existencia de ambos puntos de equilibrio se tendrá que  $E_0$  es inestable. Por otro lado; si  $E_1$  no existe, biológicamente hablando, entonces el punto  $E_0$  podrá ser localmente estable si la condición (7.2b) se satisface.

De las ecuaciones (7.1c) y (7.1d) se puede ver que los parámetro de rompimiento del sistema (7.1) para  $v_0$  y  $v_1$  están dados, respectivamente, por las soluciones de las ecuaciones:

$$\frac{m_2 \lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1 \qquad \frac{m_1 \lambda_1^+}{a_1 + \lambda_1^+} = \frac{1}{\beta}$$

entonces se tiene el punto de equilibrio dado por  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_1^*)$ , donde  $Q_1^*$  es la única raíz positiva del polinomio  $(1 - z)(g + z) = hz(1 - \lambda_2)$ .  $E_1$  tiene sentido biológico si  $1 > \lambda_2 > 0$ . Sustituyendo  $E_1$  en la matriz Jacobiana se obtiene el polinomio característico asociado:

$$\left(1 + \frac{gh(1-\lambda_2)}{(g+Q_1^*)^2} + x\right) (x+1) \left(x + \frac{a_2 m_2 (1-\lambda_2)}{(a_2 + \lambda_2)^2}\right) (x^2 + A_2 x + B_2) = 0$$

Donde

$$A_2 = 2 - \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} (\beta + \phi(Q_1^*)) + \mu + \alpha^*$$

$$B_2 = \left(1 - \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \beta\right) \left(1 - \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \phi(Q_1^*)\right) + \left(1 - \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2}\right) (\beta \mu + \alpha^*) + \mu(1 - \beta)$$

y  $\alpha^* = \alpha(1 - \phi(Q_1^*))$ . Entonces  $E_1$  será localmente estable si y sólo si  $A_2, B_2 > 0$  para lo cual es suficiente que

$$\frac{m_1 \lambda_2}{a_1 + \lambda_2} < \min\left\{1, \frac{1}{\beta}, \frac{1}{\phi(Q_1^*)}\right\} = 1 \quad (7.4)$$

El comportamiento gráfico de las soluciones del sistema en este caso puede verse en la figura (7.7).

### Algunos casos especiales.

Antes de abordar el caso general en el que  $u \neq 0, v_0 \neq 0$  y  $v_1 \neq 0$ , se estudiarán algunos casos particulares del modelo presentado en (7.1) los cuales ayudarán a tener una idea previa sobre la dinámica de las soluciones del sistema. Los casos que se estudiarán son:

- (i) Cuando  $\lambda$  es pequeña ( $\phi(Q) \cong 1$ ), es decir, el efecto del biocida es mínimo.
- (ii) Cuando  $\lambda$  es grande ( $\phi(Q) \cong 0$ ), es decir, se tiene un alto grado de inhibición del biocida.
- (iii) Cuando  $\mu = 0$  pero  $\phi(Q) \neq 0$  y  $\phi(Q) \neq 1$ , es decir, no hay mutación.

Para los casos (i) y (ii) se consideran los valores de  $\phi(Q) = 1, 0$  respectivamente, esto debido a que son los límites de la función  $\phi(p) = e^{-\lambda Q}$  cuando  $\lambda \rightarrow \infty$  y  $\lambda \rightarrow 0$  y a que el teorema de Markus garantiza que los conjuntos omega-límites del sistema original y el sistema al tomar  $\lambda \rightarrow \infty$  y  $\lambda \rightarrow 0$  coincidirán [25].

#### El caso especial $\phi(Q) = 1$ .

Al considerar  $\phi(Q) = 1$  en el sistema (7.1) se obtienen los parámetros de rompimiento  $\lambda_2$  y  $\lambda_1^+$  definidos anteriormente además de un nuevo parámetro de rompimiento  $\lambda_1$  el cual satisface la relación

$$\frac{m_1 \lambda_1}{a_1 + \lambda_1} = 1 + \mu$$

Los puntos de equilibrio son  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ ,  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_1^*)$ ,  $E_2 = (\lambda_1, u_2^*, v_{0_2}^*, 0, Q_2^*)$  y  $E_3 = (\lambda_1^+, u_3^*, v_{0_3}^*, v_{1_3}^*, Q_3^*)$ , donde

$$\begin{aligned}
u_2^* &= \frac{(1-\lambda_1)\left(\frac{\lambda_1 m_2}{a_2+\lambda_1}-1\right)}{\frac{\lambda_1 m_2}{a_2+\lambda_1}-1-\mu} & v_{0_2}^* &= -\frac{\mu(1-\lambda_1)}{\frac{\lambda_1 m_2}{a_2+\lambda_1}-1-\mu} \\
u_3^* &= \frac{(1-\lambda_1^+)\left(\frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2+\lambda_1^+}-1\right)}{\frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2+\lambda_1^+}\beta-1} \frac{\gamma}{\mu} & v_{0_3}^* &= -\frac{(1-\lambda_1^+)}{\frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2+\lambda_1^+}\beta-1} \gamma \\
v_{1_3}^* &= \frac{(1-\lambda_1^+)\left(\frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2+\lambda_1^+}-1\right)}{\frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2+\lambda_1^+}\beta-1} \frac{\mu\beta-\gamma}{\mu} & (1-Q_1^*)(g+Q_1^*) &= hQ_1^*(1-\lambda_2) \\
(1-Q_2^*)(g+Q_2^*) &= hQ_2^*v_{0_2}^* & (1-Q_3^*)(g+Q_3^*) &= hQ_3^*(v_{0_3}^*+v_{1_3}^*)
\end{aligned}$$

El punto de equilibrio dado por  $E_1$  tendrá sentido biológico si y sólo si  $0 < \lambda_2 < 1$ , el punto  $E_2$  tendrá sentido biológico si y sólo si  $0 < \lambda_1 < \min\{1, \lambda_2\}$  y  $\frac{\lambda_1 m_2}{a_2+\lambda_1} < 1 + \mu$  y el punto de equilibrio  $E_3$  tendrá sentido biológico si y sólo si  $0 < \lambda_1^+ < \min\{\lambda_2, \lambda_1\}$ .

Sobre la estabilidad de los puntos de equilibrio se tiene que

- $E_0$  será asintóticamente globalmente estable si y sólo si  $1 < \min\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_1^+\}$ .
- $E_1$  será localmente estable si y sólo si  $\hat{\lambda}_1 > \lambda_2$ .
- $E_2$  es localmente estable si y sólo si  $\lambda_1 < \min\{\lambda_1^+, \lambda_2\}$ .
- $E_3$  será localmente estable si  $\lambda_1^+ < \lambda_2$  y además se satisfacen las condiciones de Routh-Hurwitz para su polinomio característico (ver apéndice A.8).

El parámetro de rompimiento  $\hat{\lambda}_1$  está dado por la solución de la ecuación  $\frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1+\hat{\lambda}_1} = 1$ . El comportamiento de las soluciones del sistema (7.1) en este caso especial puede verse en las figuras (7.2) y (7.3).

**El caso especial  $\phi(Q) = 0$ .**

Al considerar  $\phi(Q) = 0$  en el sistema (7.1) se obtienen los parámetros de rompimiento  $\lambda_2$  (definido anteriormente) y  $\lambda_3$  que satisface la ecuación

$$\frac{m_1 \lambda_3}{a_1+\lambda_3} = \frac{1+\mu+\alpha}{\beta(1+\mu)+\alpha}$$

Los puntos de equilibrio son  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$ ,  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_1^*)$ , y  $E_4 = (\lambda_3, u_4^*, v_{0_4}^*, v_{1_4}^*, Q_4^*)$ , donde

$$\begin{aligned}
u_4^* &= \frac{\gamma(1-\lambda_3)\left(\frac{\lambda_3 m_2}{a_2+\lambda_3}-1\right)}{\frac{\lambda_3 m_2}{a_2+\lambda_3}(1+\mu+\alpha-\mu\gamma)-(1+\mu+\alpha)} & v_{0_4}^* &= -\frac{\mu\gamma(1-\lambda_3)}{\frac{\lambda_3 m_2}{a_2+\lambda_3}(1+\mu+\alpha-\mu\gamma)-(1+\mu+\alpha)} \\
v_{1_4}^* &= \frac{(1-\lambda_3)\left(\frac{\lambda_3 m_2}{a_2+\lambda_3}-1\right)\left(\beta(1+\mu)+\alpha\right)}{\frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2+\lambda_1^+}\beta-1} & (1-Q_1^*)(g+Q_1^*) &= hQ_1^*(1-\lambda_2) \\
(1-Q_4^*)(g+Q_4^*) &= hQ_4^*(v_{0_4}^*+v_{1_4}^*)
\end{aligned}$$

El punto de equilibrio dado por  $E_1$  tendrá sentido biológico si y sólo si  $0 < \lambda_2 < 1$  y  $E_4$  tendrá sentido biológico si y sólo si  $0 < \lambda_3 < \min\{1, \lambda_2\}$ .

Sobre la estabilidad de los puntos de equilibrio se tiene que

- $E_0$  será asintóticamente globalmente estable si y sólo si  $1 < \min\{\lambda_2, \lambda_3\}$ .
- $E_1$  será localmente estable si y sólo si  $\hat{\lambda}_1 > \lambda_2$ .
- $E_4$  será localmente estable si  $\lambda_3 < \lambda_2$  y además se satisfacen las condiciones de Routh-Hurwitz para su polinomio característico (ver apéndice A.9).

El parámetro de rompimiento  $\hat{\lambda}_1$  está dado como la solución de la ecuación  $\frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1 + \hat{\lambda}_1} = 1$ . El comportamiento de las soluciones del sistema (7.1) en este caso especial puede verse en la figura (7.5).

**El caso especial  $\mu = 0$ .**

Al considerar  $\mu = 0$  en el sistema (7.1) se obtiene, a partir de la  $v_0$ -ceroclina, que  $v_0 = 0$  o  $S = \lambda_2$  (definido anteriormente). En el caso en que  $S = \lambda_2$  se obtienen los puntos de equilibrio dados por  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q^*)$ , y  $E_5 = (\lambda_2, u_5^*, v_{0_5}^*, v_{1_5}^*, Q_5^*)$ , donde

$$u_5^* = 1 - \lambda_2 - \frac{(1 - Q_5^*)(g + Q_5^*)}{hQ_5^*} \quad v_{0_5}^* = \frac{1 - \lambda_2}{(u_5^* \phi(Q_5^*) + v_{1_5}^*) \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2}}$$

$$v_{1_5}^* = - \frac{\alpha \left( \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} - 1 \right) u_5^*}{\alpha \left( \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} - 1 \right) + \left( \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \beta - 1 \right) \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2}} \quad (1 - Q^*)(g + Q^*) = hQ^*(1 - \lambda_2)$$

$$Q_5^* = \phi^{-1} \left( \frac{\left( \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} - 1 \right) \alpha + \left( \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \beta - 1 \right)}{\left( \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} - 1 \right) \alpha + \left( \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \beta - 1 \right) \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2}} \right)$$

El punto de equilibrio dado por  $E_1$  tendrá sentido biológico si y sólo si  $0 < \lambda_2 < 1$  y  $E_5$  tendrá sentido biológico si y sólo si  $1 < \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} < \frac{1 + \alpha}{\beta + \alpha}$ .

En el caso en que  $v_0 = 0$  se tiene un nuevo modelo a partir del cual se tiene el punto de equilibrio  $E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$  y la posibilidad de un punto de equilibrio más (ver apéndice A.8).

Sobre la estabilidad de los puntos de equilibrio se tiene que

- $E_0$  será asintóticamente globalmente estable si y sólo si  $\hat{\lambda}_1 > 1$  y  $\lambda_2 > 1$ .
- $E_1$  será localmente estable si y sólo si  $\hat{\lambda}_1 > \lambda_2$ .
- $E_5$  será localmente estable si existe y además se satisfacen las condiciones de Routh-Hurwitz para su polinomio característico (ver apéndice A.11).

El parámetro de rompimiento  $\hat{\lambda}_1$  está dado como la solución de la ecuación  $\frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1 + \hat{\lambda}_1} = 1$ . El comportamiento de las soluciones del sistema (7.1) en este caso especial puede verse en la figura (7.6).

## Existencia de puntos no triviales para el modelo general.

Al suponer que  $u \neq 0$ ,  $v_0 \neq 0$  y  $v_1 \neq 0$  se está estudiando un problema completo de competencia entre bacterias en un quimiostato. A partir de (7.1b) y (7.1d) se obtiene que

$$v_1 \left[ \frac{Sm_1}{a_1+S} \gamma \alpha (1-\phi) - \left( \frac{Sm_1}{a_1+S} \beta - 1 \right) \left( \frac{Sm_1}{a_1+S} \phi - (1 + \mu + \alpha(1-\phi)) \right) \right] = 0$$

Debido a que  $v_1 = 0$  da origen a los puntos de equilibrio  $E_1$  y  $E_0$  ya estudiados, se considerará que  $v_1 \neq 0$ . Así, se obtiene un polinomio de grado dos en la variable  $\xi := \frac{Sm_1}{a_1+S}$  dado por:

$$\xi^2 \phi \beta - \left( \beta(1 + \mu + \alpha(1-\phi)) + \phi + \gamma \alpha(1-\phi) \right) \xi + \left( 1 + \mu + \alpha(1-\phi) \right) = 0 \quad (7.5)$$

Se puede ver que el discriminante del polinomio (7.5) y el coeficiente del término independiente son positivos; además, como el coeficiente del término lineal es negativo se tiene que (7.5) tiene sus dos raíces positivas, las cuales serán funciones de  $\phi(Q)$ . Así, es posible determinar, a partir de estas raíces y las ceroclinas para las ecuaciones de  $u$ ,  $v_0$  y  $v_1$  una expresión,  $G_1$ , para  $v_0 + v_1$  en función de  $\phi(Q)$ . Además, de la ceroclina para la ecuación  $Q$ , se tiene una expresión,  $G_2$ , para  $v_0 + v_1$  en función de  $Q$ . Así, la existencia de un punto de equilibrio no trivial para el modelo (6.1) se limita a determinar la existencia de una intersección biológicamente aceptable entre  $G_1$  y  $G_2$  (es decir, en el intervalo  $(0, 1)$ ). Los detalles sobre estos cálculos pueden verse en el apéndice A.12.

## 7.2. Estabilidad Global.

El sistema (7.1) presenta dos subespacios invariantes dados por  $u = v_0 = v_1 = 0$  y  $u = v_1 = 0$ . Al considerar el sistema dinámico generado por (7.1) restringido al conjunto  $u = v_0 = v_1 \equiv 0$  se tiene

$$\begin{aligned} S' &= 1 - S \\ Q' &= 1 - Q \end{aligned}$$

Claramente,  $\lim_{t \rightarrow \infty} Q(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 1$ , entonces

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), Q(t)) = (1, 1)$$

De igual forma, para el subespacio invariante  $u = v_1 \equiv 0$  se obtiene,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), v_0(t), Q(t)) = (\lambda_2, 1 - \lambda_2, Q_1^*)$$

Donde  $\lambda_2$  y  $Q_1^*$  están definidos como antes. Así, cuando sea posible probar para (7.1) que  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_0(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t) = 0$  o  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t) = 0$  se tendrá que las trayectorias del sistema completo serán atraídas a estos puntos de equilibrio por la teoría de sistemas asintóticamente autónomos [17], [24].

**Observación 6.** La variedad estable de  $E_0$  es el conjunto 2-dimensional  $(S, 0, 0, Q)$ . Si  $\lambda_2 < 1$  entonces la variedad estable de  $E_1$  es  $u = v_1 = 0$ . En cada caso, la variedad inestable tiene puntos en el interior del cono positivo  $\Omega$  pero por el **lema de Butler-McGehee** [7] (usando el hecho de que el conjunto omega límite está acotado), ninguna trayectoria en el interior tiene puntos de equilibrio como puntos omega límite (ver apéndice A.1).

Cuando solamente el punto de equilibrio  $E_0$  está presente en el sistema, todas las soluciones deberán tender a él, es decir,  $E_0$  es globalmente asintóticamente estable; biológicamente significa que las bacterias tienden a desaparecer del medio. Esto se puede ver fácilmente usando la función de Liapunov  $V = 1 - (S + u + v_0 + v_1)$ . En el caso en que el punto  $E_1$  está presente en el sistema,  $E_0$  será inestable y se tiene el siguiente resultado.

**Teorema 13.** Si  $0 < \lambda_2 < 1$ , se cumple cualesquiera de las siguientes dos condiciones

$$(i) \hat{\lambda}_1 > 1$$

$$(ii) \lambda_2 < \hat{\lambda}_1 < 1$$

donde  $\frac{m_2 \lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$  y  $\frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1 + \hat{\lambda}_1} = 1$  y además se cumple alguna de las condiciones:

$$m_1 < m_2 \quad a_2 \leq a_1 \quad (7.6)$$

$$\frac{m_2}{a_2} < \frac{m_1}{a_1} \quad (7.7)$$

entonces el punto de equilibrio  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_1^*)$  es globalmente asintóticamente estable.

**Demostración** *Considérese la función de Liapunov*

$$V(S, u, v_0, v_1, Q) = \int_{\lambda_2}^S \frac{\eta - \lambda_2}{\eta} d\eta + c_1(u + v_1) + c_2 \int_{1-\lambda_2}^{v_0} \frac{\eta - (1 - \lambda_2)}{\eta} d\eta$$

con  $c_1, c_2 > 0$  a determinar en la demostración.

Se puede ver fácilmente que  $V(E_1) = 0$  y que  $V(S, u, v_0, v_1, Q) \in C^1(\mathfrak{R}_+^5, \mathfrak{R})$ . Además,  $V(S, u, v_0, v_1, Q) > 0$  para todo  $(S, u, v_0, v_1, Q) \in \Delta \setminus E_1$  donde

$$\Delta = \Omega - \{(S, 0, 0, 0, Q)\} = \{(S, u, v_0, v_1, Q) | S \geq 0, u \geq 0, v_0 \geq 0, v_1 \geq 0, Q \geq 0\} - \{(S, 0, 0, 0, Q)\}$$

en efecto:

- Para  $S > \lambda_2$  se tiene que  $\frac{\eta - \lambda_2}{\eta} > 0$  y entonces la integral es positiva
- Para  $S < \lambda_2$  se tiene que  $\frac{\eta - \lambda_2}{\eta} < 0$  y entonces la integral es positiva

Lo mismo ocurre para la integral de  $v_0$  y debido a que  $c_1, c_2 > 0$  se tiene entonces que  $V(S, u, v_0, v_1, Q) > 0$ . Ahora se procederá a determinar el signo de la derivada de  $V$ .

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \frac{S - \lambda_2}{S} \dot{S} + c_1(\dot{u} + \dot{v}_1) + c_2 \frac{v_0 - (1 - \lambda_2)}{v_0} \dot{v}_0 \\ &= A(S) + B(S, \phi)u + C(S)v_1 + D(S)v_0 - c_2(1 - \lambda_2)\mu \frac{u}{v_0} \\ &< A(S) + B(S, \phi)u + C(S)v_1 + D(S)v_0 \end{aligned} \quad (7.8)$$

donde las expresiones para  $A(S)$ ,  $B(S, \phi)$ ,  $C(S)$  y  $D(S)$  están dadas por:

$$\begin{aligned} A(S) &= \frac{(S - \lambda_2)(1 - S)}{S} - c_2(1 - \lambda_2) \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) \\ B(S, \phi) &= \frac{-(S - \lambda_2)m_1\phi(Q)}{a_1 + S} + c_1 \left( \frac{Sm_1\phi(Q)}{a_1 + S} - (1 + \mu) \right) + c_2\mu \\ C(S) &= \frac{-(S - \lambda_2)m_1}{a_1 + S} + c_1 \left( \frac{Sm_1}{a_1 + S} - 1 \right) \\ D(S) &= \frac{-(S - \lambda_2)m_2}{a_2 + S} + c_2 \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right) \end{aligned}$$

A partir de  $A(S)$  sea

$$T(S) = \frac{\frac{(S - \lambda_2)(1 - S)}{S}}{(1 - \lambda_2) \left( \frac{Sm_2}{a_2 + S} - 1 \right)}$$

Entonces se tiene que  $T(S) > 0$  para todo  $S \in (0, 1) \setminus \lambda_2$ ,  $T(1) = 0$  y además se tiene que:

$$\lim_{S \rightarrow 0^+} T(S) = +\infty \quad \lim_{S \rightarrow \lambda_2} T(S) = \lim_{S \rightarrow \lambda_2} \frac{\frac{\lambda_2 - S^2}{S^2}}{(1 - \lambda_2) \left( \frac{a_2 m_2}{(a_2 + S)^2} \right)} = \frac{m_2 \lambda_2}{a_2}$$

Así, al tomar  $c_2 = \frac{m_2 \lambda_2}{a_2}$  se tiene que  $A(S) < 0$ . Además, al sustituir este valor de  $c_2$  en  $D(S)$  se tiene que  $D(S) = 0$ .

Como  $B(S, \phi)$  depende de  $c_1$  y  $c_2$ , es necesario considerar por separado los casos en que  $c_1 = c_2$  y  $c_1 \neq c_2$ . En el caso en que  $c_1 = c_2$ , al sustituir el valor de  $c_2$  en  $C(S)$  y  $B(S, \phi)$  se obtiene que

$$C(S) = \frac{\lambda_2}{a_2(a_1 + S)} [S(m_1 - m_2) + (a_2 m_1 - a_1 m_2)]$$

y

$$B(S, \phi) = C(S)\phi + \frac{m_2 \lambda_2}{a_2} (\phi - 1)$$

De la hipótesis (7.6) se tiene que la recta entre corchetes en  $C(S)$  es negativa y por lo tanto lo son  $C(S)$  y  $B(S, \phi)$ .

Para el caso en que  $c_1 \neq c_2$ , a partir de  $C(S)$ , sea

$$T_1(S) = \frac{\frac{(S - \lambda_2)m_1}{a_1 + S}}{\frac{Sm_1}{a_1 + S} - 1}$$

Entonces se tiene que  $T_1(S)$  es decreciente para toda  $S$  en  $(0, 1)$  y además satisface que  $T_1(0) > 0$ ,  $T_1(\lambda_2) = 0$  y

$$\lim_{S \rightarrow \hat{\lambda}_1^+} T_1(S) = +\infty \quad \lim_{S \rightarrow \hat{\lambda}_1^-} T_1(S) = -\infty$$

Así, para el caso (i), se elige  $c_1 = T_1(0)$  y como  $T_1(S)$  es decreciente y su denominador es negativo (pues  $\hat{\lambda}_1 > 1$ ) se tiene que  $C(S) < 0$ .

Para el caso (ii), debido a las propiedades de  $T_1(S)$  antes mencionadas, existe  $c_1 > 0$  tal que

$$\max_{(0, \hat{\lambda}_1)} T_1(S) \leq c_1 \leq \min_{(\hat{\lambda}_1, 1)} T_1(S)$$

si no existiera  $c_1$  que satisfaga la relación anterior entonces se tendría que existe un  $\beta > 0$  tal que  $T_1(S) = \beta$  tiene al menos dos raíces distintas  $\eta_1, \eta_2$  satisfaciendo  $0 < \eta_1 < \lambda_2 < \hat{\lambda}_1 < \eta_2 < 1$  (las raíces no pueden estar en  $[\lambda_2, \hat{\lambda}_1]$  pues aquí  $T_1(S)$  es negativa). Sin embargo, esto no puede ocurrir pues  $T_1(S) = \beta$  es un polinomio de grado 1.

Al analizar los valores críticos de  $T_1(S)$  se obtiene que

$$\frac{\lambda_2 m_1}{a_1} \leq c_1 \leq (1 - \lambda_2) \frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1 (1 - \hat{\lambda}_1)} \quad (7.9)$$

Así, debido a la hipótesis (7.7), la relación para  $c_1$  (7.9) y debido a que  $c_2 = \frac{m_2 \lambda_2}{a_2}$  se obtiene que  $c_2 < c_1$  y por lo tanto

$$B(S, \phi) = C(S)\phi + c_1(\phi - 1) + \mu(c_2 - c_1) < 0$$

Ahora se obtendrá la máxima región invariante en el conjunto  $\{(S, u, v_0, v_1, Q) \mid \dot{V} = 0\}$ . Como  $A(S), B(S, \phi), C(S) \leq 0, D(S) = 0$  y  $\dot{V}$  está dada por (7.8), dicho máximo debe ser el caso en que  $A(S) = 0$ , es decir,

$$(S - \lambda_2)^2 \left(S + \frac{a_2}{\lambda_2}\right) = 0$$

Entonces  $S = \lambda_2$ . Más aún,  $B(\lambda_2, \phi) < 0$  y  $C(\lambda_2) < 0$  (pues  $\lambda_2 < \hat{\lambda}_1, \phi(Q) \leq 1$  y  $c_1 - c_2 > 0$ ), así  $u = v_1 = 0$ . Ahora, los valores constantes  $S = \lambda_2, u = v_1 = 0$  forzan a tener  $v_0 = 1 - \lambda_2$  y por tanto  $Q = Q_1^*$ , donde  $Q_1^*$  es la única raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(1 - \lambda_2)$ . El único conjunto invariante en esta región es el punto de equilibrio  $E_1$ . Así, por el Principio de Invarianza de LaSalle [8], el punto de equilibrio  $E_1$  será globalmente estable. ■

Los resultados sobre la existencia y estabilidad de los puntos de equilibrio para el sistema (7.1), así como para los casos particulares considerados ( $\phi = 1, 0, \mu = 0$ ), se resumen en la tabla 7.2.

Caso	Puntos de equilibrio	Existencia	Condición de estabilidad Local	Condición de estabilidad global	Demostración
General	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\lambda_2 > 1$ $\frac{m_1}{a_1+1} < 1$	$\lambda_2 > 1$ $\frac{m_1}{a_1+1} < 1$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_1^*)$	$0 < \lambda_2 < 1$	$\lambda_2 < \hat{\lambda}_1$	$\lambda_2 < \hat{\lambda}_1, m_1 < m_2$ $a_2 < a_1$	<b>Teorema 13</b>
				$\lambda_2 < \hat{\lambda}_1$ $\frac{m_1}{a_1} > \frac{m_2}{a_2}$	
Posible existencia de puntos de equilibrio no triviales (ver apéndice A.12)					
$\lambda = 0$ $(\phi = 1)$	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$1 < \min\{\lambda_2, \lambda_1, \lambda_1^+\}$	$1 < \min\{\lambda_2, \lambda_1, \lambda_1^+\}$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$	$0 < \lambda_2 < 1$	$\lambda_2 < \hat{\lambda}_1$	$\lambda_2 < \lambda_1, m_1 < m_2$ $a_2 < a_1$	<b>Teorema 13</b>
				$\lambda_2 < \hat{\lambda}_1$ $\frac{m_1}{a_1} > \frac{m_2}{a_2}$	
	$E_2 = (\lambda_1, u_2^*, v_{0_2}^*, 0, Q_2^*)$	$\lambda_1 < \min\{\lambda_2, 1\}$ $\frac{\lambda_1 m_2}{a_2 + \lambda_1} < 1 + \mu$	$\lambda_1 < \min\{\lambda_1^+, \lambda_2\}$	—	—
$E_3 = (\lambda_1^+, u_3^*, v_{0_3}^*, v_{1_3}^*, Q_3^*)$	$\lambda_1^+ < \min\{\lambda_2, \lambda_1\}$	$\lambda_1^+ < \lambda_2 + RH$	—	—	
$\lambda \rightarrow \infty$ $(\phi = 0)$	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$1 < \min\{\lambda_2, \lambda_3\}$	$1 < \min\{\lambda_2, \lambda_3\}$	Comparación
	$E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$	$0 < \lambda_2 < 1$	$\lambda_2 < \hat{\lambda}_1$	$\lambda_2 < \lambda_1, m_1 < m_2$ $a_2 < a_1$	<b>Teorema 13</b>
				$\lambda_2 < \hat{\lambda}_1$ $\frac{m_1}{a_1} > \frac{m_2}{a_2}$	
$E_4 = (\lambda_3, u_4^*, v_{0_4}^*, v_{1_4}^*, Q_4^*)$	$\lambda_3 < \lambda_2$	$\lambda_3 < \lambda_2 + RH$	—	—	
$\mu = 0$	$E_0 = (1, 0, 0, 0, 1)$	Siempre	$\frac{m_1}{a_1+1} < 1 < \lambda_2$	$\frac{m_1}{a_1+1} < 1 < \lambda_2$	Comparison
	$E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q_*)$	$0 < \lambda_2 < 1$	$\lambda_2 < \hat{\lambda}_1$	$\lambda_2 < \lambda_1, m_1 < m_2$ $a_2 < a_1$	<b>Teorema 13</b>
				$\lambda_2 < \hat{\lambda}_1$ $\frac{m_1}{a_1} > \frac{m_2}{a_2}$	
$E_5 = (\lambda_2, u_5^*, v_{0_5}^*, v_{1_5}^*, Q_5^*)$	$1 < \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} < \frac{1 + \alpha}{\alpha + \beta}$	Routh Hurwitz	—	—	
Posible existencia de puntos de equilibrio no triviales (ver apéndice A.10)					

Cuadro 7.1: Resultados de existencia y estabilidad para el modelo (7.1)

Donde

- $\lambda_2$  es tal que  $\frac{m_2 \lambda_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$
- $\hat{\lambda}_1$  es tal que  $\frac{m_1 \hat{\lambda}_1}{a_1 + \lambda_1} = 1$
- $\lambda_1$  es tal que  $\frac{m_1 \lambda_1}{a_1 + \lambda_1} = 1 + \mu$
- $\lambda_1^+$  es tal que  $\frac{m_1 \lambda_1^+}{a_1 + \lambda_1^+} = \frac{1}{\beta}$
- $\lambda_3$  es tal que  $\frac{m_1 \lambda_3}{a_1 + \lambda_3} = \frac{1 + \mu + \alpha}{\beta(1 + \mu) + \alpha}$
- $Q_1^*$  es la única raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(1 - \lambda_2)$
- $Q_2^*$  es la única raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hzv_{0_2}^*$
- $Q_3^*$  es la única raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(v_{0_3}^* + v_{1_3}^*)$
- $Q_4^*$  es la raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(v_{0_4}^* + v_{1_4}^*)$
- $Q_5^*$  es la raíz positiva de  $(1 - z)(g + z) = hz(v_{0_5}^* + v_{1_5}^*)$
- *RH* significa Routh-Hurwitz

### 7.3. Resultados Numéricos

Las condiciones iniciales consideradas en las gráficas del plano fase están dadas por:  $C1(0.8, 0.3, 0.5, 0.2, 0.5)$ ,  $C2(0.02, 0.1, 0.4, 0.8, 0.5)$ ,  $C3(0.3, 0.3, 0.2, 0.5, 0.5)$  y  $C4(0.2, 0.8, 0.1, 0.25, 0.5)$ . Los puntos de equilibrio son  $E_0=(1, 0, 0, 0, 1)$  (representado con un asterisco),  $E_1=(0.83, 0, 0.16, 0, 0.99)$  (representado con un rombo) y el resto de los puntos de equilibrio, así como los valores de los parámetros varían según el punto cuyo comportamiento se esté mostrando. Al igual que en los capítulos anteriores, la trayectoria de la bacteria  $u$  en el tiempo está mostrada en color rojo, la de  $v_1$  en azul y la de  $v_0$  en verde. En este caso se consideraron los valores de  $\gamma = \beta = 0.5$  y se observó que el comportamiento para valores de  $\gamma$  distintos a los de  $\beta$  (siempre y cuando cumplan la relación  $\gamma + \beta = 1$ ) es similar a la mostrada en las gráficas a continuación.

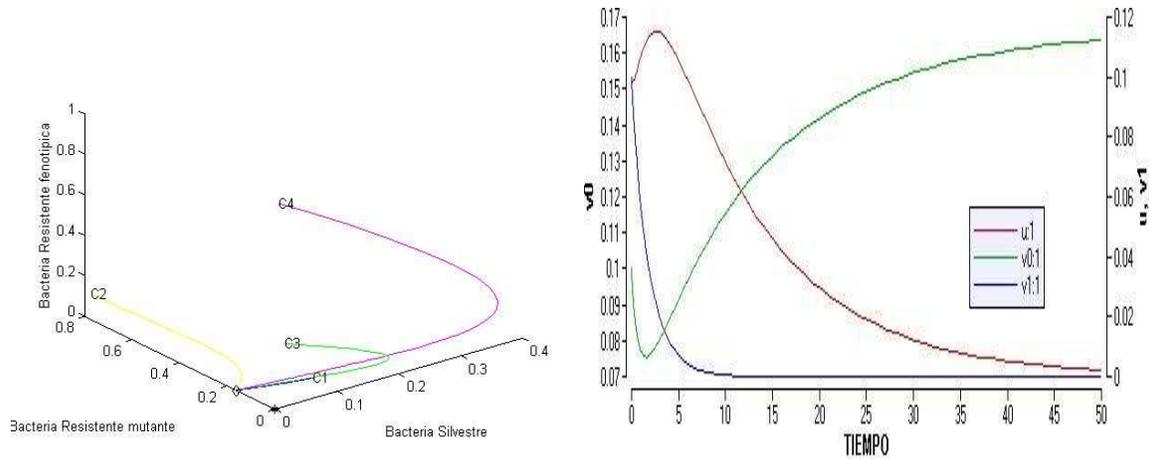


Figura 7.1:  $\phi = 1$ ,  $m_1 = 1.1$ ,  $m_2 = 1.6$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.5$ ,  $h = 0.001$ ,  $g = 0.05$ ,  $\alpha = 0.2$  y  $\mu = 0.07$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_1$  es globalmente estable. Se observa que, la trayectoria correspondiente a la bacteria  $u$  tiene un ligero crecimiento antes de tender a cero.

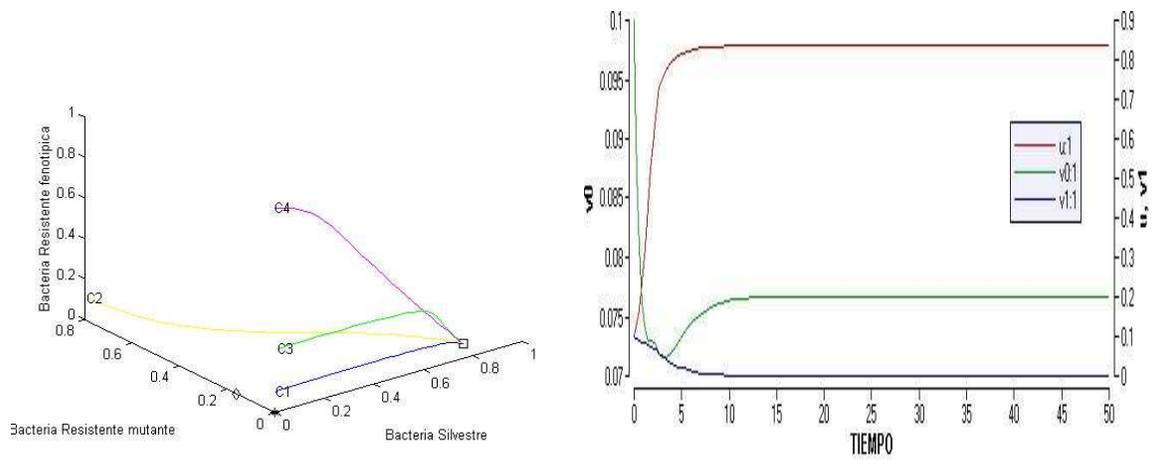


Figura 7.2:  $\phi = 1$ ,  $m_1 = 2.3$ ,  $m_2 = 1.6$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.5$ ,  $h = 0.001$ ,  $g = 0.05$ ,  $\alpha = 0.2$  y  $\mu = 0.07$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_2 = (0.086, 0.836, 0.077, 0, 0.99)$  es localmente estable. Se puede ver en las trayectorias de las bacterias que, efectivamente, la trayectoria correspondiente a la bacteria  $v_1$  tiende a cero mientras que las trayectorias correspondientes a  $u$  y  $v_0$  se estabilizan en una concentración distinta de cero.

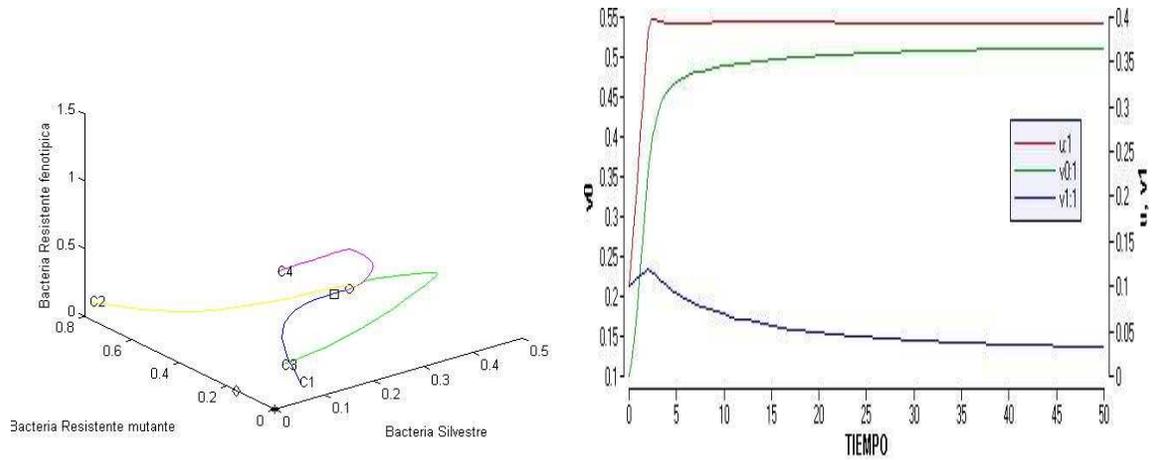


Figura 7.3:  $\phi = 1$ ,  $m_1 = 2.3$ ,  $m_2 = 1.6$ ,  $a_1 = 0.01$ ,  $a_2 = 0.5$ ,  $h = 0.001$ ,  $g = 0.05$ ,  $\alpha = 0.2$  y  $\mu = 1.07$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_3 = (0.066, 0.391, 0.515, 0.027, 0.99)$  es localmente estable. Tal como lo indica el tipo de punto  $E_3$ , se tiene la coexistencia de los tres tipos de bacterias.

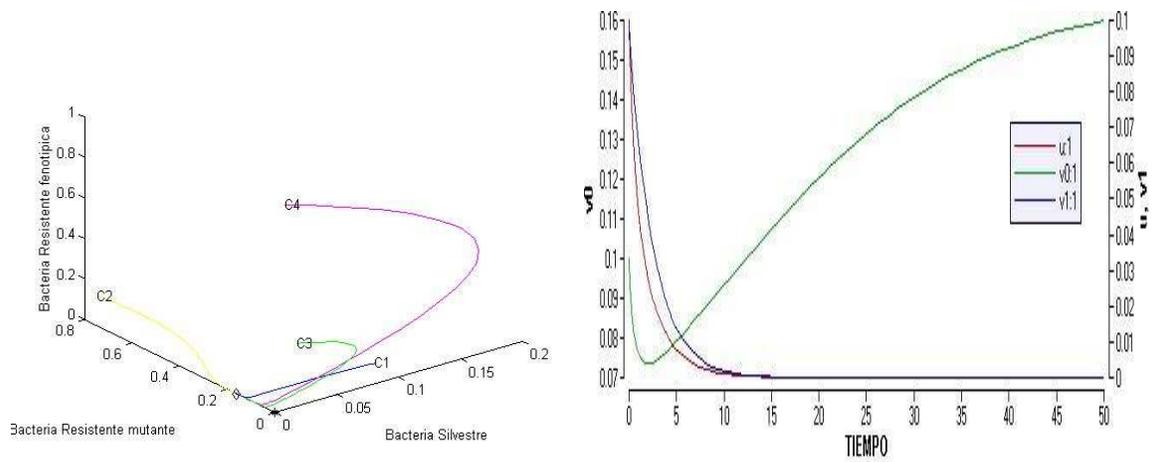


Figura 7.4:  $\phi = 0$ ,  $m_1 = 1.1$ ,  $m_2 = 1.6$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.5$ ,  $h = 0.001$ ,  $g = 0.05$ ,  $\alpha = 0.2$  y  $\mu = 0.07$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_1$  es globalmente estable. A diferencia del caso  $\phi = 1$ , la trayectoria correspondiente a la bacteria  $u$  no presenta un crecimiento antes de tender a cero; esto se debe a que al tomar  $\phi = 0$  en el modelo (7.1) se elimina el consumo de nutriente por parte de la bacteria  $u$  y en consecuencia el único aumento en su densidad es debido a la bacteria  $v_1$ .

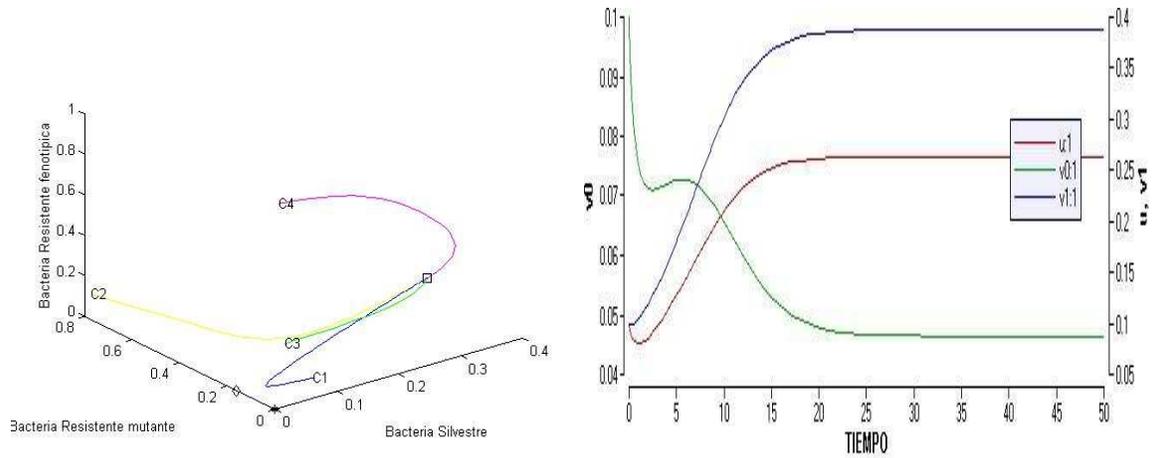


Figura 7.5:  $\phi = 0$ ,  $m_1 = 2.3$ ,  $m_2 = 1.6$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.5$ ,  $h = 0.001$ ,  $g = 0.05$ ,  $\alpha = 0.2$  y  $\mu = 0.07$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_4 = (0.302, 0.264, 0.046, 0.387, 0.99)$  es localmente estable. Se tiene la coexistencia de las tres especies.

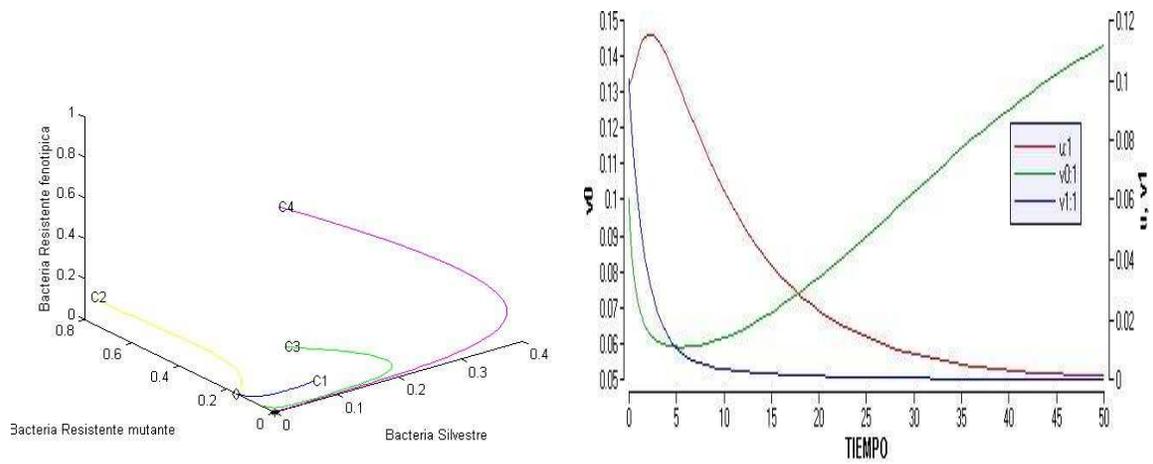


Figura 7.6:  $\mu = 0$ ,  $m_1 = 1.1$ ,  $m_2 = 1.6$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.5$ ,  $h = 0.001$ ,  $g = 0.05$ ,  $\alpha = 0.2$  y  $\lambda = 0.1$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_1$  es globalmente estable. Al igual que en el caso  $\phi = 1$ , la trayectoria correspondiente a la bacteria  $u$  tiene un crecimiento antes de tender a cero.

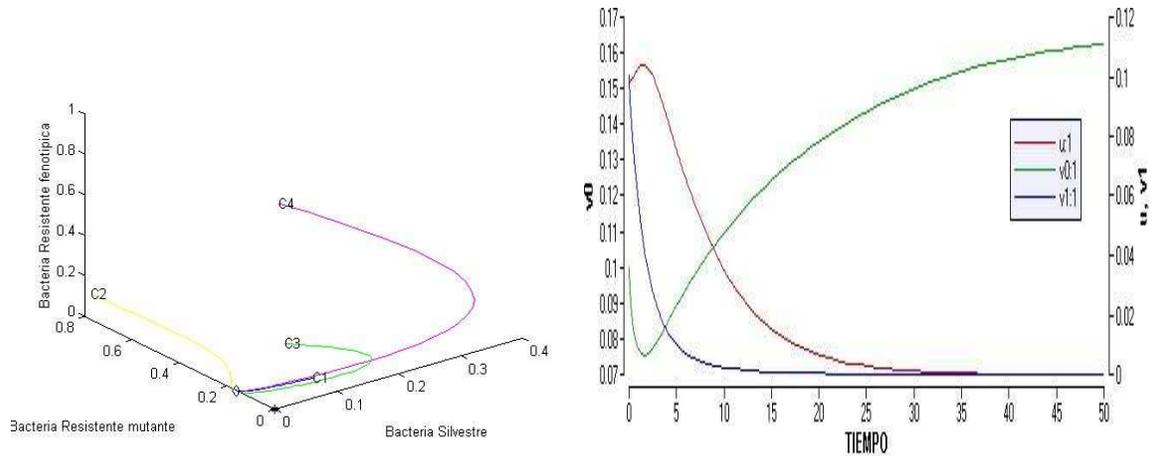


Figura 7.7: Caso general, todos los parámetros toman valores distintos de cero,  $m_1 = 1.1$ ,  $m_2 = 1.6$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.5$ ,  $h = 0.001$ ,  $g = 0.05$ ,  $\alpha = 0.2$ ,  $\mu = 0.07$  y  $\lambda = 0.1$ . En este caso el punto de equilibrio  $E_1$  es globalmente estable.

En las gráficas anteriores se ilustra que, a nivel local, se puede tener la coexistencia de las tres especies (figuras (7.3) y (7.5)) o bien la coexistencia entre la bacteria silvestre y la mutante (figura (7.2)) pero en ninguno de estos casos se tiene la eliminación de la bacteria silvestre. Sin embargo, a nivel global, se tiene la eliminación de la bacteria silvestre siendo la única sobreviviente en el medio la bacteria mutante.

Así, se puede concluir que, con una buena elección de los parámetros, el sistema de ecuaciones presentado en este capítulo es adecuado para modelar un proceso de biorremediación o de tratamiento médico, ya que la bacteria silvestre siempre es eliminada del medio y la única que sobrevive es la mutación de ésta. Además, debe notarse que, el resultado coincide con el obtenido de manera experimental por Miller [6].



# Resumen y conclusiones.

Durante el desarrollo de este trabajo, se construyó un modelo que, en contraste con otros, no considera la competencia entre dos tipos independientes de bacterias (sensibles y resistentes) sino que, considera la dinámica de una bacteria silvestre (sensible) sometida a dos mecanismos de resistencia: Mutación y cambios fenotípicos, los cuales originan dos diferentes tipos de bacterias. Es decir, se presenta un modelo en el cual tres diferentes tipos de bacterias compiten por el nutriente en un medio donde se ha introducido un inhibidor. El estudio del modelo se dividió en tres etapas principales:

- El caso cuando todas las nuevas bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres nacen con sensibilidad al inhibidor ( $\gamma = 1, \beta = 0$ ).
- El caso cuando todas las nuevas bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres nacen son resistentes al inhibidor ( $\gamma = 0, \beta = 1$ ).
- El caso general; cuando se tiene una fracción de nuevas bacterias fenotípicamente diferenciadas de las silvestres sensibles al inhibidor y otra fracción de las mismas que son resistentes ( $\gamma, \beta \neq 0, 1$ ).

Considerando en cada caso, los subcasos: (i) la función de consumo es la misma para los tres tipos de bacterias (debido a que tienen el mismo origen biológico) y, (ii) la función de consumo es distinta (debido a las diferencias que el inhibidor genera al actuar sobre cada una de las bacterias). Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla comparativa:

	$\gamma = 1$	$\gamma = 0$	$\gamma, \beta \neq 0, 1$
<b>Funciones de consumo iguales</b>	Existe exclusión competitiva siendo la bacteria mutante la única que sobrevive en el medio.	No existe exclusión competitiva, la bacteria que sobrevive en el medio es una de las resistentes al inhibidor pero dependiendo del tiempo de observación se determina cuál de las dos es.	Existe exclusión competitiva siendo la bacteria mutante la única que sobrevive en el medio.
<b>Funciones de consumo distintas</b>	-Existe persistencia de las tres bacterias. -Con una buena elección de parámetros se tiene exclusión competitiva siendo la bacteria mutante la que sobrevive.	Existe exclusión competitiva pero la bacteria que sobrevive en el medio está determinada por la elección de los parámetros.	-Es posible la persistencia de las tres bacterias. -Con una buena elección de parámetros se tiene exclusión competitiva siendo la bacteria mutante la que sobrevive.

A partir de la tabla anterior se puede observar que, excepto por los dos casos en los que la persistencia de las tres bacterias es posible, en todos los casos se tiene la eliminación de la bacteria silvestre (denotada por  $u$  en el modelo), lo cual es un resultado deseable en problemas de biorremediación y en el área de la medicina para la aplicación de tratamientos contra alguna enfermedad.

También debe observarse que, excepto para el caso  $\gamma = 0$ , cuando se tiene exclusión competitiva, la bacteria que sobrevive en el medio es la que surge de la silvestre como consecuencia de una mutación. Este resultado coincide con el experimento realizado por Miller [6]. Para el caso  $\gamma = 0$  esta última afirmación es cierta cuando se consideran las funciones de consumo distintas y si se hace una correcta elección de los parámetros. En caso contrario se tendrá exclusión competitiva pero la bacteria que sobrevive en el medio será la fenotípicamente diferenciada de la silvestre y entonces los resultados coinciden con el experimento de Balaban [18].

Así, se puede concluir que, independientemente de si las funciones de consumo son iguales o distintas o de cuál sea la fracción de nuevas bacterias fenotípicamente diferenciadas de las sensibles que nacen sensibles al inhibidor (y en consecuencia la fracción de aquellas que nacen resistentes); el modelo presentado en este trabajo es capaz de reproducir (ya sea con una adecuada elección de los parámetros o porque no es posible tener la persistencia de las tres bacterias) los resultados obtenidos de manera experimental.

# Apéndice

## A.1. Algunas definiciones, lemas y teoremas importantes.

**Teorema de Markus.-** Una ecuación diferencial ordinaria en  $\mathfrak{R}^n$ ,  $\dot{x} = f(t, x)$  es llamada asintóticamente autónoma con ecuación límite  $\dot{y} = g(y)$ , si  $f(t, x) \rightarrow g(x)$  cuando  $t \rightarrow \infty$  localmente uniformemente en  $x \in \mathfrak{R}^n$ . Supóngase que  $e$  es un equilibrio localmente asintóticamente estable de  $\dot{y} = g(y)$  y  $\omega$  es el conjunto  $\omega$ -límite de una solución acotada  $x$  de  $\dot{x} = f(t, x)$ . Si  $\omega$  contiene un punto  $y_0$  tal que la solución de  $\dot{y} = g(y)$  a través de  $(0, y_0)$  converge a  $e$  para  $t \rightarrow \infty$ , entonces  $\omega = e$ , es decir  $x \rightarrow e$  cuando  $t \rightarrow \infty$  [25], [24], [17].

**Lema de Fluctuaciones.-** Sea  $f$  acotada y diferenciable. Si  $f$  no tiene límite para  $t \rightarrow \infty$  entonces existen sucesiones  $S_n, T_n \rightarrow \infty$  tales que  $f(S_n) \rightarrow f_\infty$  y  $f(T_n) \rightarrow f^\infty$  cuando  $n \rightarrow \infty$  y además  $f'(S_n) = f'(T_n) = 0 \forall n \in \mathfrak{N}$ . En este caso  $f_\infty$  y  $f^\infty$  se refieren a los límites inferior y superior, respectivamente, de  $f$  cuando  $t \rightarrow \infty$  [26].

**Demostración** Se considerará únicamente el caso concerniente al límite superior. Para el otro caso, se considera la función  $-f$ .

**Paso 1.-** Para cada  $r > a$  y cada  $\alpha \in (f_\infty, f^\infty)$  existe alguna  $t > r$  tal que  $f(t) \geq \alpha$ ;  $f'(t) = 0$ . Si  $f$  es doblemente diferenciable entonces se puede obtener también que  $f''(t) \leq 0$ . También existe  $t > r$  tal que  $f'(t) < 0$  y algún  $t > r$  tal que  $f'(t) > 0$ .

Ciertamente, ya que  $f_\infty < \alpha < f^\infty$  se pueden hallar  $s, u$  tales que  $u > s > r$  y  $f(s) = \alpha = f(u)$  y  $f(t) > \alpha$  para toda  $t \in [s, u]$ . Por lo tanto  $f$  tiene un máximo en algún punto  $t \in (s, u)$  y se tiene que

$$f(t) > \alpha, \quad f'(t) = 0, \quad f''(t) \leq 0$$

donde la última propiedad se cumple si  $f$  es doblemente diferenciable.

**Paso 2.-** Finalmente, se elige una sucesión  $\alpha_n \in (f_\infty, f^\infty)$  tal que  $\alpha_n \rightarrow f^\infty$ . Por el paso 1 se pueden hallar números  $t_n \rightarrow \infty$  cuando  $n \rightarrow \infty$  tales que

$$f(t_n) > \alpha_n, \quad f'(t_n) = 0, \quad f''(t_n) \leq 0$$

con la última propiedad si es que  $f$  es doblemente diferenciable. Cómo  $t_n \rightarrow \infty$ , se sigue, de la definición de límite superior que

$$\limsup_{n \rightarrow \infty} f(t_n) \leq f^\infty$$

Además, como  $f(t_n) > \alpha_n \rightarrow f^\infty$ , se tiene que  $f(t_n) \rightarrow f^\infty$  cuando  $n \rightarrow \infty$ .

Es claro que del paso 1 se puede lograr que  $f'(t_n) < 0$  para toda  $n \in \mathbb{N}$  o  $f'(t_n) > 0$  para toda  $n \in \mathbb{N}$ . ■

**Lema de Butler-McGehee.**- Sea  $P$  un punto hiperbólico aislado en el conjunto  $\Omega(X)$  de una órbita  $O(X)$ . Entonces  $\Omega(X) = P$  o bien existen puntos  $Q^+$ ,  $Q^-$  en  $\Omega(X)$  con  $Q^+ \in M^+(P)$  y  $Q^- \in M^-(P)$ , donde  $M^+(P)$  y  $M^-(P)$  son las variedades estables e inestables, respectivamente, para  $P$  [7].

## A.2. Existencia y estabilidad del punto $E_2$ ( $m_1 = m_2$ , $\mu = 0$ , modelo (2.1)).

El modelo que resulta de (2.1) cuando  $\mu = 0$  está dado por

$$\begin{aligned} S' &= 1 - S - \frac{Sm}{a+S}(u\phi(Q) + v_1 + v_0) \\ u' &= \frac{Sm}{a+S}(u\phi(Q) + v_1) - (1 + \alpha(1 - \phi(Q)))u \\ v_0' &= v_0 \left( \frac{Sm}{a+S} - 1 \right) \\ v_1' &= \alpha(1 - \phi(Q))u - v_1 \\ Q' &= 1 - Q - \frac{hQ}{g+Q}(v_0 + v_1) \end{aligned}$$

De la ceroclinas para  $Q$  y considerando que  $v_0 = 0$  (si  $v_0 \neq 0$  se tiene el punto de equilibrio  $E_1$ ) se obtiene  $v_1$  en función de  $Q$ . Denótese mediante  $f_1$  a dicha función

$$F_1 = \frac{(1-Q)(g+Q)}{hQ}$$

Del resto de las ceroclinas, se obtiene nuevamente una expresión para  $v_1$ . Denótese esta por  $F_2$

$$F_2 = \frac{\alpha(1-\phi)(1-S)}{1+\alpha(1-\phi)}$$

donde

$$S = \frac{a[1+\alpha(1-\phi)]}{m[\phi+\alpha(1-\phi)]-[1+\alpha(1-\phi)]}$$

La expresión para  $S$  tendrá sentido biológico si y sólo si

$$G(\phi) < \min\left\{m, \frac{m}{\alpha+1}\right\}$$

donde

$$G(\phi) = \frac{1+\alpha(1-\phi)}{\phi+\alpha(1-\phi)}$$

La expresión para  $v_0 + v_1$  dada por  $F_1$  siempre tendrá sentido biológico pues  $1 > Q > 0$  mientras que, la expresión dada por  $F_2$  tendrá sentido biológico siempre que  $S$  lo tenga.

Por otro lado, se tiene que :

$$F_1(0) = \infty; \quad F_1(1) = 0; \quad F_1'(Q) < 0$$

es decir,  $F_1$  es monótona decreciente en  $[0, 1]$ . Además

$$F_2(0) = 0; \quad F_2(1) = \frac{\alpha_1}{1+\alpha_1} \left[ 1 - \frac{a(1+\alpha_1)}{m(e^{-\lambda} + \alpha_1) - (1+\alpha_1)} \right]; \quad \alpha_1 = \alpha(1 - e^{-\lambda})$$

Así, si  $F_2(1) > 0$  se tendrá que  $F_2$  se intersecta con  $F_1$  en al menos un punto. Pero,  $F_2(1) > 0$  si

$$\frac{m}{a+1} > \frac{1+\alpha_1}{e^{-\lambda} + \alpha_1}$$

Por lo tanto, la condición anterior junto con el hecho de que  $S$  tenga sentido biológico, garantizan que las funciones  $F_1(Q)$  y  $F_2(Q)$  tengan al menos una intersección en  $(0, 1)$  y de esta manera se tiene la existencia del punto de equilibrio dado por  $E_2 = (S_2^*, u_2^*, 0, v_{1_2}^*, Q_2^*)$ .

Ahora, el polinomio característico asociado al punto  $E_2$  está dado por:

$$(1+x) \left( \frac{S_2^* m}{a+S_2^*} - 1 - x \right) (x^3 + Ax^2 + Bx + C) = 0$$

donde

$$\begin{aligned} A &= 2 + \frac{S_2^* m}{a+S_2^*} \alpha(1-\phi) + \frac{ghv_{1_2}^*}{(g+Q_2^*)^2} + \frac{am}{(a+S_2^*)^2} (u_2^* \phi + v_{1_2}^*) > 0 \\ B &= \left( 1 + \frac{ghv_{1_2}^*}{(g+Q_2^*)^2} \right) \left( 1 + \frac{S_2^* m}{a+S_2^*} \alpha(1-\phi) + \frac{am}{(a+S_2^*)^2} (u_2^* \phi + v_{1_2}^*) \right) \\ &+ \frac{am}{(a+S_2^*)} (u_2^* \phi + v_{1_2}^*) (1 + \alpha(1-\phi)) + \frac{hQ_2^* \lambda \phi \alpha}{g+Q_2^*} u_2^* > 0 \\ C &= \left( 1 + \frac{ghv_{1_2}^*}{(g+Q_2^*)^2} \right) \frac{am}{(a+S_2^*)^2} (u_2^* \phi + v_{1_2}^*) (1 + \alpha(1-\phi)) - \frac{hQ_2^*}{g+Q_2^*} u_2^* \lambda \phi \alpha \left( \frac{S_2^{*2} (m-1) - a}{S_2^* (a+S_2^*)} \right) > 0 \end{aligned}$$

Obsérvese que  $C > 0$  pues  $0 < S_2^{*2} \equiv S_2^{*2}(\phi) = S_2^{*2}(e^{-\lambda Q_2^*}) < S(e^{-\lambda Q_2^*}) < S(1) = \frac{a}{m-1}$  ya que  $S$  (como función de  $Q$ ) es creciente, y dado que  $e^{-\lambda Q_2^*} < 1$  y  $S(\phi) < 1$ . Además se tiene que  $AB - C > 0$ , así, por el criterio de Routh-Hurwitz el polinomio cúbico  $x^3 + Ax^2 + Bx + C$  tiene sus raíces con parte real negativa. Sin embargo, del segundo término en el polinomio característico se tiene que:

$$x = \frac{S_2^* m}{a+S_2^*} - 1 = \frac{1+\alpha(1-\phi)}{\phi+\alpha(1-\phi)} - 1 = \frac{1-\phi}{\phi+\alpha(1-\phi)} > 0$$

Por lo tanto, el punto de equilibrio expresado por  $E_2$  es inestable. La simulación numérica que representa la intersección entre  $F_1$  y  $F_2$  puede verse en la figura (8).

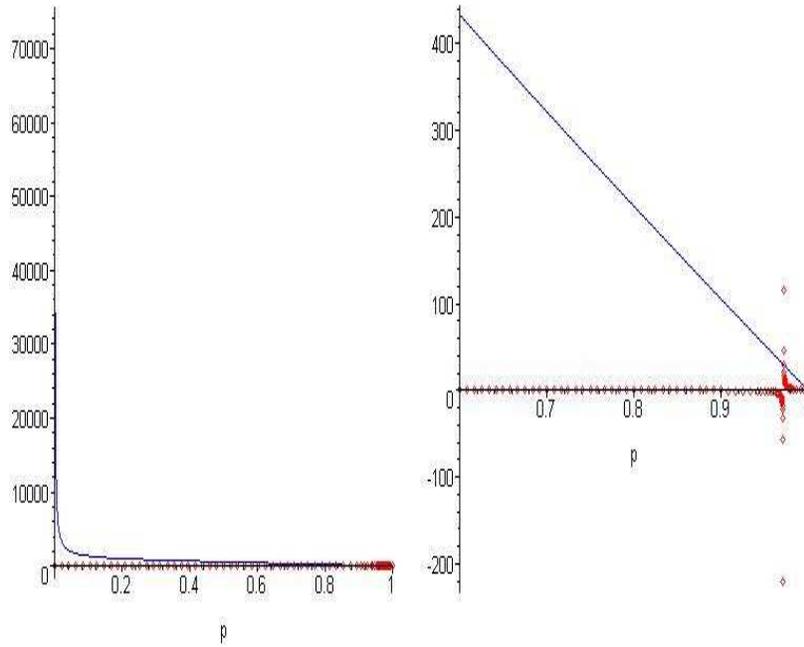


Figura 8: Simulación numérica de la intersección entre  $F_1$  (línea sólida en azul) y  $F_2$  (puntos en rojo) para determinar la existencia de al menos un punto de equilibrio no trivial en el caso  $m_1 = m_2$ , para el caso particular  $\mu = 0$  del modelo (2.1). Los parámetros utilizados son  $m = 1.1$ ,  $a = 0.03$ ,  $h = 0.001$ ,  $g = 0.05$ ,  $\alpha = 0.2$  y  $\lambda = .1$

### A.3. Estabilidad de los puntos $E_1$ , $E_3$ y $E_5$ ( $m_1 = m_2$ , $\mu = \lambda = 0$ , modelo (2.1)).

Para el caso en que se tiene que  $\mu = \lambda = 0$  el modelo resultante a partir de (2.1) está dado por:

$$\begin{aligned} S' &= 1 - S - \frac{Sm}{a+S}(u + v_1 + v_0) \\ u' &= \frac{Sm}{a+S}(u + v_1) - u \\ v_0' &= v_0 \left( \frac{Sm}{a+S} - 1 \right) \\ v_1' &= -v_1 \\ Q' &= 1 - Q - \frac{hQ}{g+Q}(v_0 + v_1) \end{aligned}$$

Pero entonces, al resolver la ecuación para  $v_1$  se tiene que  $v_1 \rightarrow 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Aplicando la

teoría de sistemas asintóticamente autónomos a  $v_1$  se tiene que el sistema puede ser reducido a

$$\begin{aligned} S' &= 1 - S - \frac{Sm}{a+S}(u+v_0) \\ u' &= u\left(\frac{Sm}{a+S} - 1\right) \\ v_0' &= v_0\left(\frac{Sm}{a+S} - 1\right) \\ Q' &= 1 - Q - \frac{hQ}{g+Q}v_0 \end{aligned}$$

Y entonces se puede observar que para  $u$  y  $v_0$  la dinámica que se sigue es la misma y sólo cambia el hecho de que  $v_0$  es resistente a  $Q$  y esto se refleja en la ecuación correspondiente a  $Q$ . Así, las soluciones tenderán a los puntos de equilibrio dados por  $E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q^*)$ ,  $E_3 = (\lambda_0, 1 - \lambda_0, 0, 0, 1)$  y  $E_5 = (\lambda_0, 1 - \lambda_0 - v_0, v_0, 0, Q_5^*)$  dependiendo de la condición inicial que se tome. Es decir, estos puntos son atractores tri-estables. Se debe notar que los puntos  $E_1$  y  $E_3$  surgen de las ecuaciones para  $u$  y  $v_0$  cuando  $u = 0$  y  $v_0 = 0$  respectivamente; mientras que la colección de puntos  $E_5$  surge del hecho de que  $S = \lambda_0$  hace que dichas ecuaciones sean iguales a cero.

#### A.4. Existencia y estabilidad del punto $E_4$ ( $m_1 \neq m_2$ , $\mu = 0$ , modelo (3.1)).

Se puede ver que, para el modelo (3.1), en el caso particular  $\mu = 0$ , la condición de existencia del punto de equilibrio  $E_4$  es equivalente a la obtenida en el apéndice A.2 reemplazando  $m$  por  $m_1$  y  $a$  por  $a_1$ . Es decir, la condición que garantiza la existencia del punto de equilibrio  $E_4$  está dada por

$$\frac{m_1}{a_1 + 1} > \frac{1 + \alpha_1}{e^{-\lambda} + \alpha_1}$$

ver apéndice A.2.

Obsérvese que la existencia del punto  $E_4 = (S_4^*, u_4^*, 0, v_{1_4}^*, Q_4^*)$  en el modelo (3.1), no garantiza la coexistencia con el punto  $E_1 = (\lambda_2, 0, 1 - \lambda_2, 0, Q^*)$  pues  $\frac{\lambda_2 m_2}{a_2 + \lambda_2} = 1$  y no se sabe si  $0 < S_4^* < 1$  implica que  $0 < \lambda_2 < 1$ . Por otro lado, y debido a que la condición para la existencia de  $E_4$  sólo involucra los parámetros  $a_1$  y  $m_1$ , el estudio y resultado para la estabilidad es el mismo que para el punto  $E_2$  en el apéndice A.2.

#### A.5. Estabilidad del punto $E_5$ ( $m_1 \neq m_2$ , $\mu = 0$ , modelo (3.1)).

El punto de equilibrio  $E_5$  está dado por  $E_5 = (\lambda_2, u_5^*, v_{0_5}^*, v_{1_5}^*, Q_5^*)$ . Al sustituir este punto en la matriz Jacobiana asociada al modelo (3.1) se obtiene el polinomio característico

$$f(x) = (x + 1)(x^4 + Ax^3 + Bx^2 + Cx + D)$$

donde

$$\begin{aligned}
A &= -F_4 + F_1 + F_2 + \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \alpha (1 - \phi(Q_5^*)) + 1 > 0 \\
B &= -F_4 \left( 1 + F_1 + F_2 + \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \alpha (1 - \phi(Q_5^*)) \right) + \frac{hQ\alpha u_5^* \lambda \phi(Q_5^*)}{g + Q_5^*} + F_1 (1 + \alpha (1 - \phi(Q_5^*))) \\
&\quad + F_2 \left( 1 + \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \alpha (1 - \phi(Q_5^*)) \right) > 0 \\
C &= -\frac{hQ\alpha u_5^* \lambda \phi(Q_5^*)}{g + Q_5^*} \left[ \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} - 1 \right] + \frac{hQ u_5^* \lambda \phi(Q_5^*)}{g + Q_5^*} \left[ \left( \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} + \alpha \right) F_2 + \alpha F_1 \right] \\
&\quad - F_4 F_1 (1 + \alpha (1 - \phi)) + F_2 \left( 1 + \alpha (1 - \phi) \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \right) \\
D &= \frac{hQ u_5^* \lambda \phi(Q_5^*)}{g + Q_5^*} \left( \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} + \alpha \left( 1 - \frac{\lambda_2 m_1}{a_1 + \lambda_2} \right) \right) F_2 > 0
\end{aligned}$$

donde el signo de  $D$  se debe a la existencia del punto  $E_5$  (ver tabla 3.2) y además se tiene que,

$$\begin{aligned}
F_1 &= \frac{a_1 m_1}{(a_1 + \lambda_2)^2} (u_5^* \phi(Q_5^*) + v_{15}^*) > 0 \\
F_2 &= \frac{a_2 m_2}{(a_2 + \lambda_2)^2} v_{05}^* > 0 \\
F_4 &= -1 - \frac{gh}{(g + Q_5^*)^2} (v_{05}^* + v_{15}^*) < 0
\end{aligned}$$

Obsérvese que el signo de los coeficientes del polinomio  $x^4 + Ax^3 + Bx^2 + Cx + D$  pudo determinarse excepto para  $C$ . Así, de acuerdo con el criterio de Routh-Hurwitz, el punto de equilibrio  $E_5$  será localmente asintóticamente estable si y sólo si  $C > 0$  y además  $ABC - C^3 - A^2D > 0$  donde  $A$ ,  $B$ ,  $C$  y  $D$  están definidos arriba.

## A.6. Estabilidad de los puntos $E_1$ , $E_2$ y $E_3$ $\left( m_1 = m_2, \text{ modelo (4.1)} \right)$ .

Se puede observar que los puntos de equilibrio  $E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^+)$ ,  $E_2 = (\lambda_0, 0, 0, 1 - \lambda_0, Q_2^+)$  y  $E_3 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0 - v_{13}^*, v_{13}^*, Q_3^+)$  del modelo (4.1) tienen en común que la coordenada correspondiente a la variable  $u$  es cero. Así, usando el teorema de Markus [25] se puede considerar  $u = 0$  en

(4.1) obteniendo el sistema

$$\begin{aligned} S' &= 1 - S - \frac{Sm}{a+S}(v_1 + v_0) \\ v_0' &= v_0 \left( \frac{Sm}{a+S} - 1 \right) \\ v_1' &= v_1 \left( \frac{Sm}{a+S} - 1 \right) \\ Q' &= 1 - Q - \frac{hQ}{g+Q}(v_0 + v_1) \end{aligned}$$

La dinámica que se sigue para  $v_0$  y  $v_1$  es la misma. Así, las soluciones tenderán a los puntos de equilibrio  $E_1 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0, 0, Q_1^+)$ ,  $E_2 = (\lambda_0, 0, 0, 1 - \lambda_0, Q_2^+)$  y  $E_3 = (\lambda_0, 0, 1 - \lambda_0 - v_{1_3}^*, v_{1_3}^*, Q_3^+)$  con  $v_{1_3}^*$  fija; dependiendo de la condición inicial que se tome. Es decir, estos puntos son atractores tri-estables.

## A.7. Existencia del punto no trivial ( $m_1 = m_2$ , $\mu = 0$ , modelo (6.1)).

De la ceroclina para la ecuación  $v_0$  se tiene el caso en que  $S = \lambda_0$  o  $v_0 = 0$ . El primer caso origina el punto de equilibrio dado por  $E_1$ , así, el caso que origina el punto  $E_3$  es  $v_0 = 0$ .

A partir de la ceroclina para la ecuación  $Q$ , se tiene una expresión,  $G_1$ , para  $v_1$  en función de  $Q$ , dada por

$$G_1 = \frac{(1-Q)(g+Q)}{hQ}$$

Por otra parte, a partir de (6.1b) y (6.1d) se obtiene que

$$v_1 \left[ \left( \frac{Sm}{a+S} \phi - 1 \right) \left( \frac{Sm}{a+S} \beta - 1 \right) - \left( \frac{Sm_1}{a_1+S} - 1 \right) \alpha (1 - \phi) \right] = 0$$

Debido a que  $v_1 = 0$  da origen a los puntos de equilibrio  $E_1$  y  $E_0$ , se considerará que  $v_1 \neq 0$ . Así, se obtiene un polinomio de grado dos en la variable  $\xi := \frac{Sm}{a+S}$  dado por:

$$\xi^2 \phi \beta - \left( \beta + \phi + \alpha(1 - \phi) \right) \xi + \left( 1 + \alpha(1 - \phi) \right) = 0 \quad (14)$$

Se puede ver que el discriminante del polinomio (14) y el coeficiente del término independiente son positivos; además, como el coeficiente del término lineal es negativo se tiene que el polinomio (14) tiene sus dos raíces positivas, las cuales serán funciones de  $\phi(Q)$ . Así, es posible determinar, a partir de estas raíces y las ceroclinas para las ecuaciones de  $u$ ,  $v_0$  y  $v_1$ , dos expresiones,  $G_2$  y  $G_3$ , para  $v_1$  en función de  $\phi(Q)$ :

$$\begin{aligned} G_2 &= \frac{\alpha(1 - \phi)(m - A_1 - A_1 a)}{A_1(m - A_1)[\alpha(1 - \phi) - A_1 \beta \phi + \phi]} \\ G_3 &= \frac{\alpha(1 - \phi)(m - A_2 - A_2 a)}{A_2(m - A_2)[\alpha(1 - \phi) - A_2 \beta \phi + \phi]} \end{aligned}$$

donde  $A_1$  y  $A_2$  son, las raíces de (14).

Así, la existencia de un punto de equilibrio no trivial para el modelo (6.1) se limita a determinar la existencia de una intersección biológicamente aceptable (positiva y en el intervalo  $(0, 1)$ ) entre  $G_1$  y  $G_2$  y  $G_1$  y  $G_3$ . Debido a lo complicado de los cálculos para obtener dicha intersección, se consideraron los parámetros  $m = 1.1$ ,  $a = 0.03$ ,  $h = 0.001$ ,  $g = 0.05$ ,  $\alpha = 0.2$ ,  $\lambda = 0.1$  y  $\beta = \gamma = 0.5$  obteniendo las simulaciones de las figuras (9) y (10).

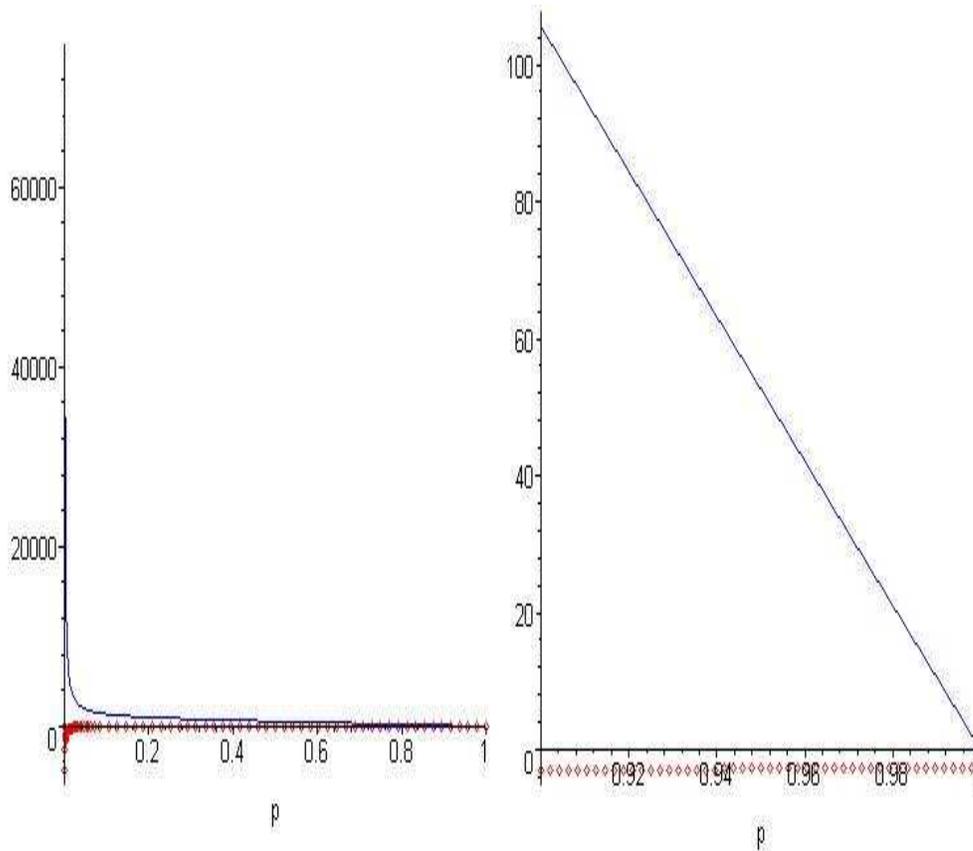


Figura 9: Simulación numérica de la intersección entre  $G_1$  (línea sólida en azul) y  $G_2$  (puntos en rojo) para determinar la existencia de al menos un punto de equilibrio no trivial en el caso  $m_1 = m_2$ , para el caso particular  $\mu = 0$  del modelo (6.1).

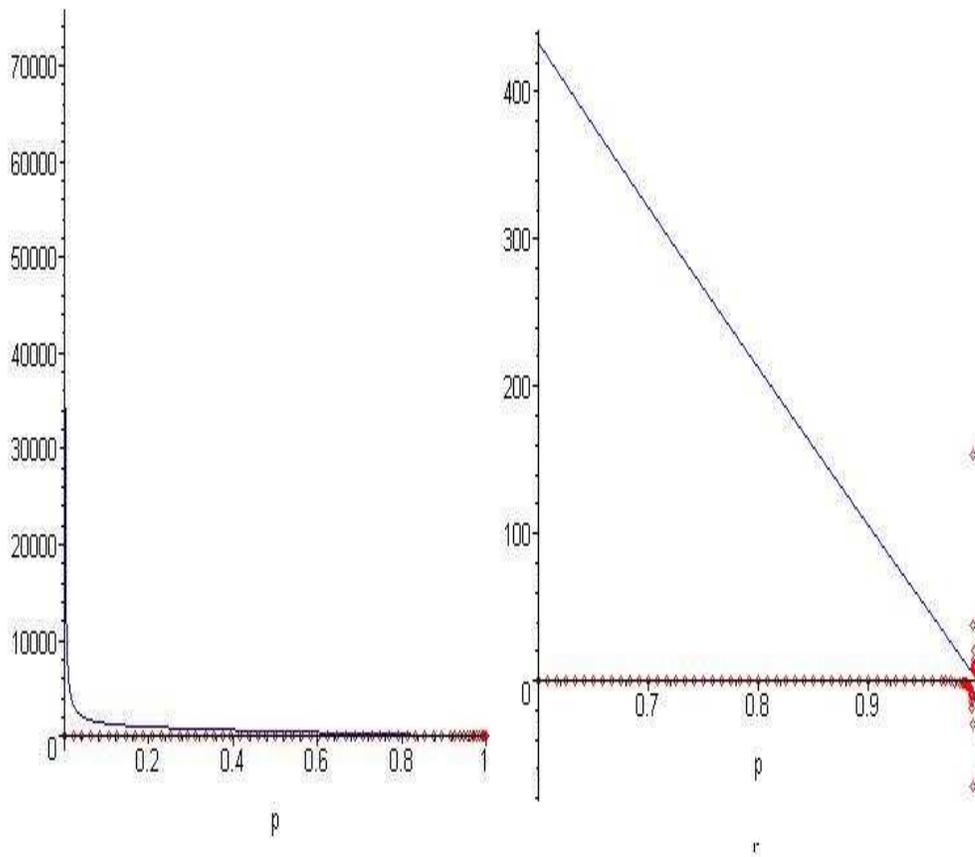


Figura 10: Simulación numérica de la intersección entre  $G_1$  (línea sólida en azul) y  $G_3$  (puntos en rojo) para determinar la existencia de al menos un punto de equilibrio no trivial en el caso  $m_1 = m_2$ , para el caso particular  $\mu = 0$  del modelo (6.1).

### A.8. Estabilidad del punto $E_3$ ( $m_1 \neq m_2, \phi = 1$ , modelo (7.1)).

El polinomio característico asociado al punto de equilibrio  $E_3 = (\lambda_1^+, u_3^*, v_{0_3}^*, v_{1_3}^*, Q_3^*)$  donde  $\frac{m_1 \lambda_1^+}{a_1 + \lambda_1^+} = \frac{1}{\beta}$ , está dado por

$$\left(1 + \frac{gh(v_{0_3}^* + v_{1_3}^*)}{(g + Q_3^*)^2} + x\right) (x^4 + Ax^3 + Bx^2 + Cx + D) = 0$$

donde

$$\begin{aligned}
A &= \frac{1}{\beta} + \mu + 3 - \frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2 + \lambda_1^+} + \frac{a_1 m_1}{(a_1 + \lambda_1^+)^2} (u_3^* + v_{13}^*) + \frac{a_2 m_2}{(a_2 + \lambda_1^+)^2} v_{03}^* \\
B &= \left(1 - \frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2 + \lambda_1^+}\right) \left(\frac{1}{\beta} + \mu + 2\right) + \left(\frac{2}{\beta} + \mu + 2 - \frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2 + \lambda_1^+}\right) \left(\frac{a_1 m_1}{(a_1 + \lambda_1^+)^2} (u_3^* + v_{13}^*)\right) + \\
&\quad \frac{1}{\beta} + \mu + 1 + \frac{a_2 m_2}{(a_2 + \lambda_1^+)^2} v_{03}^* \left(\frac{1}{\beta} + \mu + 2\right) \\
C &= \left(1 - \frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2 + \lambda_1^+}\right) \left(\frac{1}{\beta} + \mu + 1\right) + \left(\frac{a_1 m_1}{(a_1 + \lambda_1^+)^2} u_3^*\right) \left(\left(\frac{2}{\beta} + 1\right) \left(1 - \frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2 + \lambda_1^+}\right) + \mu\right) + \\
&\quad \frac{a_2 m_2}{(a_2 + \lambda_1^+)^2} v_{03}^* \left(\frac{1}{\beta} + \mu + 1\right) + \left(\frac{a_1 m_1}{(a_1 + \lambda_1^+)^2} v_{13}^*\right) \left(\left(\frac{2}{\beta} + \mu\beta\right) \left(1 - \frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2 + \lambda_1^+}\right) + \mu(1 - \beta)\right) \\
D &= \frac{a_1 m_1}{(a_1 + \lambda_1^+)^2} v_{13}^* \left(\left(\frac{2}{\beta} + \mu\beta\right) \left(1 - \frac{\lambda_1^+ m_2}{a_2 + \lambda_1^+}\right) + \mu(1 - \beta)\right)
\end{aligned}$$

Obsérvese que si  $\lambda_2 > \lambda_1^+$  entonces  $A, B, C, D > 0$  y así sólo restaría pedir que  $ABC - C^3 - A^2D > 0$  para garantizar que el polinomio de grado 4 tenga todas sus raíces con parte real negativa y en consecuencia tener que el punto  $E_3$  sea localmente estable.

## A.9. Estabilidad del punto $E_4$ $\left(m_1 \neq m_2, \phi = 0, \text{modelo (7.1)}\right)$ .

El polinomio característico asociado al punto de equilibrio  $E_4 = (\lambda_3, u_4^*, v_{04}^*, v_{14}^*, Q_4^*)$  donde  $\frac{m_1 \lambda_3}{a_1 + \lambda_3} = \frac{1 + \mu + \alpha}{\beta(1 + \mu) + \alpha}$ , está dado por

$$\left(1 + \frac{gh(v_{04}^* + v_{14}^*)}{(g + Q_4^*)^2} + x\right) (x^4 + Ax^3 + Bx^2 + Cx + D) = 0$$

donde

$$\begin{aligned}
A &= \mu + 3 + \alpha - \frac{\lambda_3 m_2}{a_2 + \lambda_3} + \frac{a_1 m_1}{(a_1 + \lambda_3)^2} v_{14}^* + \frac{a_2 m_2}{(a_2 + \lambda_3)^2} v_{04}^* + \frac{\alpha(1 - \beta)}{\beta(1 + \mu) + \alpha} \\
B &= \left(1 - \frac{\lambda_3 m_2}{a_2 + \lambda_3} + \frac{a_2 m_2}{(a_2 + \lambda_3)^2} v_{04}^*\right) \left(\alpha + \mu + 2 + \frac{\alpha(1 - \beta)}{\beta(1 + \mu) + \alpha}\right) + 1 + \mu + \alpha + \frac{\alpha(1 - \beta)}{\beta(1 + \mu) + \alpha} + \\
&\quad \frac{a_1 m_1}{(a_1 + \lambda_3)^2} v_{14}^* \left(3 + \mu + \alpha - \frac{\lambda_3 m_2}{a_2 + \lambda_3}\right) \\
C &= \left(1 - \frac{\lambda_3 m_2}{a_2 + \lambda_3} + \frac{a_2 m_2}{(a_2 + \lambda_3)^2} v_{04}^*\right) \left(1 + \mu + \alpha + \frac{\alpha(1 - \beta)}{\beta(1 + \mu) + \alpha}\right) + \\
&\quad \left(\frac{a_1 m_1}{(a_1 + \lambda_3)^2} v_{14}^*\right) \left(1 + \alpha + \mu(2 - \beta) + (2 + \alpha + \mu\beta) \left(1 - \frac{m_2 \lambda_3}{a_2 + \lambda_3}\right)\right) \\
D &= \frac{a_1 m_1}{(a_1 + \lambda_3)^2} v_{14}^* \left(\left(1 + \mu\beta + \alpha\right) \left(1 - \frac{\lambda_3 m_2}{a_2 + \lambda_3}\right) + \mu(1 - \beta)\right)
\end{aligned}$$

Obsérvese que si  $\lambda_2 > \lambda_3$  entonces  $A, B, C, D > 0$  y así sólo restaría pedir que  $ABC - C^3 - A^2D > 0$  para garantizar que el polinomio de grado 4 tenga todas sus raíces con parte real negativa y en consecuencia tener que el punto  $E_4$  sea localmente estable.

### A.10. Existencia del punto no trivial $(m_1 \neq m_2, \mu = 0, \text{modelo (7.1)})$ .

Se puede ver que para el modelo (7.1), en el caso particular  $\mu = 0$ , se obtiene un polinomio similar a (14) sólo que ahora la variable  $\xi = \frac{Sm_1}{a_1+5}$  (ver apéndice A.7). Y, dado que todas las expresiones quedarán en términos de  $a_1$  y  $m_1$ ; las simulaciones numéricas que se hicieron en el apéndice A.7 ejemplifican lo que ocurre para este caso.

### A.11. Estabilidad del punto $E_5$ $(m_1 \neq m_2, \mu = 0, \text{modelo (7.1)})$ .

El polinomio característico asociado al punto de equilibrio  $E_5 = (\lambda_2, u_5^*, v_{0_5}^*, v_{1_5}^*, Q_5^*)$  donde  $\frac{m_2\lambda_2}{a_2+\lambda_2} = 1$ , está dado por

$$(1+x)(x^4 + Ax^3 + Bx^2 + Cx + D) = 0$$

donde

$$\begin{aligned} A &= 3 + \alpha(1 - \phi) + \frac{gh}{(g + Q_5^*)^2}(v_{0_5}^* + v_{1_5}^*) + \frac{a_1m_1}{(a_1 + \lambda_2)^2}(u_5^*\phi + v_{1_5}^*) + \frac{a_2m_2}{(a_2 + \lambda_2)^2}v_{0_5}^* - \frac{\lambda_1m_2}{a_2 + \lambda_1}(\phi + \beta) \\ B &= \frac{a_2m_2}{(a_2 + \lambda_2)^2}v_{0_5}^* \left( 3 + \alpha(1 - \phi) + \frac{gh}{(g + Q_5^*)^2}(v_{0_5}^* + v_{1_5}^*) - \frac{\lambda_1m_2}{a_2 + \lambda_1}(\beta + \phi) \right) + \\ &\quad \frac{a_1m_1}{(a_1 + \lambda_2)^2}v_{1_5}^* \left( 2 + \alpha(1 - \phi) + \frac{gh}{(g + Q_5^*)^2}(v_{0_5}^* + v_{1_5}^*) - \frac{\lambda_1m_2}{a_2 + \lambda_1}\phi\beta \right) \\ &\quad \frac{a_1m_1}{(a_1 + \lambda_2)^2}u_5^*\phi \left( 2 + \alpha(1 - \phi) + \frac{gh}{(g + Q_5^*)^2}(v_{0_5}^* + v_{1_5}^*) - \frac{\lambda_1m_2}{a_2 + \lambda_1}\beta \right) \\ &\quad + \left( \frac{gh}{(g + Q_5^*)^2}(v_{0_5}^* + v_{1_5}^*) + 1 \right) \left( 2 + \alpha(1 - \phi) - \frac{\lambda_1m_2}{a_2 + \lambda_1}(\beta + \phi) \right) + \frac{hQ_5^*\lambda\alpha}{g + Q_5^*}\phi u_5^* \\ &\quad \left( \frac{\lambda_1m_2}{a_2 + \lambda_1}\phi - 1 \right) \left( \frac{\lambda_1m_2}{a_2 + \lambda_1}\beta - 1 \right) - \alpha(1 - \phi) \left( \frac{\lambda_1m_2}{a_2 + \lambda_1} - 1 \right) \end{aligned}$$

Las expresiones para  $C$  y  $D$  son aún mas complicadas que las de  $A$  y  $B$ , por ello no se escribirán. En este caso, la condición de existencia del punto  $E_5$  no es suficiente para determinar los signos de  $A$  y  $B$  (de igual forma tampoco determina el signo de  $C$  y  $D$ ). Así, para garantizar que el polinomio de grado 4 tenga todas sus raíces con parte real negativa y en consecuencia tener que el punto  $E_5$  sea localmente estable se deben satisfacer todas las condiciones del criterio de Routh-Hurwitz, es decir  $A, B, C, D > 0$  y  $ABC - C^3 - A^2D > 0$ .

## A.12. Existencia del punto no trivial ( $m_1 \neq m_2$ , caso general, modelo (7.1)).

A partir de la ceroquina para la ecuación  $Q$ , se tiene una expresión,  $G_1$ , para  $v_1 + v_0$  en función de  $Q$ , dada por

$$G_1 = \frac{(1-Q)(g+Q)}{hQ}$$

Por otra parte, a partir de (7.1b) y (7.1d) se obtiene que

$$v_1 \left[ \left( \frac{Sm}{a+S} \phi - (1 + \mu + \alpha(1 - \phi(Q))) \right) \left( \frac{Sm}{a+S} \beta - 1 \right) - \frac{Sm_1}{a_1+S} \gamma \alpha (1 - \phi) \right] = 0$$

Debido a que  $v_1 = 0$  da origen a los puntos de equilibrio  $E_1$  y  $E_0$ , se considerará que  $v_1 \neq 0$ . Así, se obtiene un polinomio de grado dos en la variable  $\xi := \frac{Sm_1}{a_1+S}$  dado por:

$$\xi^2 \phi \beta - \left( \beta(1 + \mu + \alpha(1 - \phi)) + \phi + \gamma \alpha (1 - \phi) \right) \xi + (1 + \mu + \alpha(1 - \phi)) = 0 \quad (15)$$

Se puede ver que el discriminante del polinomio (15) y el coeficiente del término independiente son positivos; además, como el coeficiente del término lineal es negativo se tiene que el polinomio (15) tiene sus dos raíces son positivas, las cuales serán funciones de  $\phi(Q)$ . Así, es posible determinar, a partir de estas raíces y las ceroquinas para las ecuaciones de  $u$ ,  $v_0$  y  $v_1$  dos expresiones,  $G_2$  y  $G_3$ , para  $v_1$  en función de  $\phi(Q)$ :

$$G_2 = (1 - r_1) \frac{\mu(A_1 - \kappa_1) + (\kappa_1 - 1)(A_1 \phi - 1)}{\mu(A_1 - \kappa_1) + A_1(\kappa_1 - 1)(\phi - 1)}$$

$$G_3 = (1 - r_2) \frac{\mu(A_2 - \kappa_2) + (\kappa_2 - 1)(A_2 \phi - 1)}{\mu(A_2 - \kappa_2) + A_2(\kappa_2 - 1)(\phi - 1)}$$

donde  $A_1$  y  $A_2$  son, las raíces de (15),  $r_1$ ,  $r_2$ ,  $\kappa_1$  y  $\kappa_2$  satisfacen  $f_1(r_i) = A_i$  y  $f_2(r_i) = \kappa_i$  y  $f_1(S) = \frac{Sm_1}{a_1+S}$  y  $f_2(S) = \frac{Sm_2}{a_2+S}$  para  $i = 1, 2$ .

Así, la existencia de un punto de equilibrio no trivial para el modelo (7.1) se limita a determinar la existencia de una intersección biológicamente aceptable (en el intervalo  $(0, 1)$ ) entre  $G_1$  y  $G_2$  y  $G_1$  y  $G_3$ . Debido a lo complicado de los cálculos para obtener dicha intersección, se consideraron los parámetros  $m_1 = 1.1$ ,  $m_2 = 1.6$ ,  $a_1 = 0.1$ ,  $a_2 = 0.5$ ,  $h = 0.001$ ,  $g = 0.05$ ,  $\alpha = 0.2$ ,  $\lambda = 0.1$ ,  $\mu = 0.07$  y  $\beta = \gamma = 0.5$  obteniendo las simulaciones de las figuras (11) y (12). A partir de dichas simulaciones se puede observar que sólo en el caso de la raíz  $A_2$  (la que tiene el signo  $-$  precediendo la raíz cuadrada), se tiene la posibilidad de un punto de equilibrio no trivial.

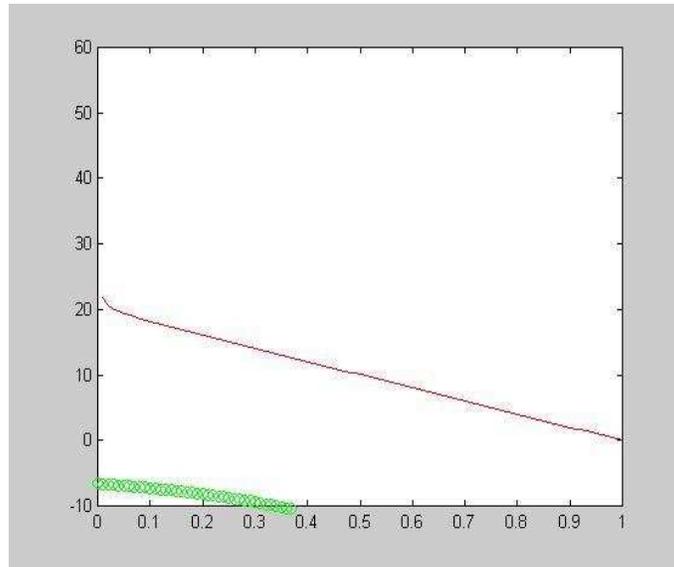


Figura 11: Simulación numérica de la intersección entre  $G_1$  (línea sólida en azul) y  $G_2$  (puntos en verde) para determinar la existencia de al menos un punto de equilibrio no trivial en el caso  $m_1 \neq m_2$ , para el caso general del modelo (7.1).

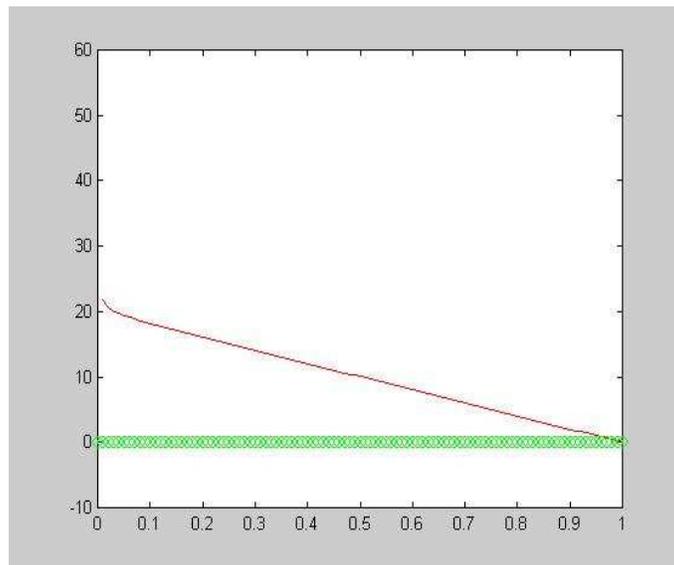


Figura 12: Simulación numérica de la intersección entre  $G_1$  (línea sólida en azul) y  $G_3$  (puntos en verde) para determinar la existencia de al menos un punto de equilibrio no trivial en el caso  $m_1 \neq m_2$ , para el caso general del modelo (7.1).



# Bibliografía

- [1] El ciclo del azufre. <http://www.monografias.com/trabajos4/azufre/azufre.shtml>.
- [2] J. P. Braselton and P. Waltman. A competition model with dynamically allocated inhibitor production. *Mathematical Biosciences*, 173:55–84, 2001.
- [3] D. Brown and P. Rothery. *Models in Biology: Mathematics, Statistics and Computing*. Oxford, 1994.
- [4] L. Chao and B. R. Levin. Structured habitats and the evolution of anti-competitor toxins in bacteria. *Proc. nat. Acad. Sci*, 75:6324, 1981.
- [5] Hristo V. Kojouharov Don A. Jones, Dung Le and Hal L. Smith. The freter model: A simple model of biofilm formation. *Journal of Mathematical Biology*, 47(2):137–152, 2003.
- [6] Christine Miller *et al.* Sos response induction by  $\beta$ -lactams and bacterial defense against antibiotic lethality. *Science*, 305:1629–1631, 2004.
- [7] H. I. Freedman and P. Waltman. Persistence in models of three interacting predator-prey populations. *Mathematical Biosciences*, 68:213–231, 1984.
- [8] Khalil H. *Nonlinear Systems*. Prentice-Hall, 1996.
- [9] S. B. Hsu and P. Waltman. Analysis of a model of two competitors in a chemostat with an external inhibitor. *Journal of Applied Mathematics*, 52:528–540, 1992.
- [10] S. B. Hsu and P. Waltman. Competition in the chemostat when one competitor produces a toxin. *Japanese Journal of Industrial Applied Mathematics*, 15:471, 1998.
- [11] Mecanismos de resistencia. [www.virtual.unal.edu.co/cursos/odontologia/2005205](http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/odontologia/2005205).
- [12] Patrick De Leenheer and Hal. L. Smith. Feedback control for the chemostat. *Journal of Mathematical Biology*, 46:48–70, 2003.
- [13] R. E. Lenski and S. Hattingh. Coexistence of two competitors one resource and one inhibitor: a chemostat model based on bacteria and antibiotics. *Journal of Theoretical Biology*, 122:83–93, 1986.
- [14] B. R. Levin. Frequency-dependent selection in bacterial populations. *Phil. Trans. R. Soc. London*, 319:459, 1988.
- [15] B. R. Levin. Noninherited resistance to antibiotics. *Science*, 305:1578–1579, 2004.

- 
- [16] Bingtuan Li and Hal. L. Smith. How many species can two essential resources support?. *Journal of Applied Mathematics*, 62(1):336–366, 2001.
- [17] L. Markus. Asymptotically autonomous differential systems. *Contributions to the theory of Nonlinear Oscillations*, 3:17–29, 1953.
- [18] Jack Merrin *et al.* Nathalie Q. Balaban. *Bacterial persistence as a phenotypic switch*. *Science*, 305:1622–1625, 2004.
- [19] Bigtuan Li Patrick De Leenheer and Hal. L. Smith. *Competition in the chemostat: Some remarks*. *Canadian Applied Mathematics Quarterly*, 11(3), 2003.
- [20] Lee A. Segel. *Biological Kinetics*. Cambridge University Press, 1992.
- [21] Lee A. Segel and Marshall Slemrod. *The quasi-steady state assumption: A case study in perturbation*. *SIAM Review*, 31(3):446–477, 1989.
- [22] Hal L. Smith and P. Waltman. *The theory of the chemostat. Dynamics of microbial competition*. Cambridge University Press, 1995.
- [23] Eric D. Stemmons and Hal. L. Smith. *Competition in a chemostat with wall attachment*. *Journal of Applied Mathematics*, 61(2):567–595, 2000.
- [24] Horst R. Thieme. *Convergence results and a poincaé-bendixon trichotomy for asytmotically autonomous differential equations*. *Journal of Mathematical Biology*, 30:755–763, 1992.
- [25] Horst R. Thieme. *Asymptotically autonomous differential equations in the plane*. *Rocky Mountain Journal of Mathematics*, 24:351–380, 1994.
- [26] Horst R. Thieme. *Mathematics in Population Biology*. Princeton University Press, 2003.
- [27] Paul Waltman. *Competition in the presence of a lethal external inhibitor*. *Mathematical Biosciences*, 167:177–199, 2000.
- [28] Paul Waltman. *A survey of mathematical models of competition with an inhibitor*. *Mathematical Biosciences*, 187:53–91, 2004.
- [29] D. G. White and P. F. McDermott. *Emergence and transfer of antibacterial resistance*. *J. Dairy Science*, 84:E151–E155, 2001.