

ΜΗ ΓΡΑΜΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΥΝΗΘΩΝ ΔΙΑΦΟΡΙΚΩΝ
ΕΞΙΣΩΣΕΩΝ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ
ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ

Χανή Μαριάννα

Επιβλέπων Καθηγητής: Νικόλαος Καραχάλιος

2026

Περιεχόμενα

Περίληψη	3
Abstract	3
Συμβολισμοί και συντομογραφίες	3
1 Κεφάλαιο 1	4
1.1 Το βιολογικό πρόβλημα	4
1.2 Κύτταρα που συμμετέχουν στην αντικαρκινική απόκριση	4
1.2.1 Κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα	4
1.2.2 Κύτταρα φυσικοί καταστροφείς	4
1.2.3 Κυτταρομεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα	4
1.3 Φαινόμενα που καλείται να επεξηγήσει το μοντέλο	4
1.3.1 Κατάσταση αδράνειας του όγκου	4
1.3.2 Διαφυγή όγκου	5
1.3.3 Sneaking through	5
1.4 Σκοπός και μεθοδολογία της εργασίας	5
1.5 Δομή των επόμενων κεφαλαίων	5
2 Μαθηματικό μοντέλο αλληλεπίδρασης όγκου-ανοσίας	6
2.1 Βασικές υποθέσεις	6
2.2 Μεταβλητές του πλήρους συστήματος	6
2.3 Κινητικό σχήμα της αλληλεπίδρασης	6
2.4 Σύστημα διαφορικών εξισώσεων	7
2.5 Ερμηνεία της εξίσωσης των κυττάρων-τελεστών	7
2.6 Συσσώρευση κυττάρων-τελεστών και χορεσμός	8
2.7 Οι μεταβλητές E^* και T^* ως εξαρτημένες	8
2.8 Προσέγγιση σχεδόν στάσιμης κατάστασης	8
2.9 Αναλυτική σύμπτυξη της εξίσωσης των κυττάρων τελεστών	9
2.10 Αναλυτική σύμπτυξη της εξίσωσης του όγκου	9
2.11 Τελικό δισδιάστατο σύστημα	10
2.12 Εκτιμήσεις παραμέτρων από το σύστημα BCL1	10
3 Το αδιάστατο σύστημα	11
3.1 Γιατί γίνεται η μετατροπή του συστήματος σε αδιάστατο	11
3.2 Χαρακτηριστικές κλίμακες και νέες μεταβλητές	11
3.3 Μετασχηματισμός της εξίσωσης των κυττάρων-τελεστών	11
3.4 Μετασχηματισμός της εξίσωσης του όγκου	12
3.5 Αδιάστατες παράμετροι	12
3.6 Τελικό αδιάστατο σύστημα	12
4 Στοιχεία ανάλυσης ευστάθειας του αδιάστατου συστήματος	13
3.7 Καμπύλες μηδενικής κλίσης	13
3.8 Καταστάσεις ισορροπίας χωρίς όγκο	13
3.9 Καταστάσεις ισορροπίας με θετικό πληθυσμό του όγκου	13
3.10 Ιακωβιανός πίνακας του συστήματος	14
3.11 Ανάλυση ευστάθειας της κατάστασης ισορροπίας χωρίς όγκο	15
3.12 Ανάλυση ευστάθειας κατάστασης ισορροπίας με θετικό πληθυσμό όγκου	15

5	Αποκλεισμός της ύπαρξης οριακών κύκλων για το αδιάστατο σύστημα	17
5.1	Βασικές έννοιες για τους οριακούς κύκλους	17
5.2	Αποκλεισμός διακλάδωσης Hopf	17
5.3	Αποκλεισμός περιοδικών τροχιών μέσω του θεωρήματος Bendixson-Dulac	19
5.4	Η διαφορά μεταξύ των θεωρημάτων 5.2 και 5.4	22
6	Ανάλυση του παραδείγματος των παραμέτρων του πίνακα 3 και αριθμητικές προ- σομοιώσεις	24
6.1	Σημεία ισορροπίας	24
6.2	Γραμμικοποίηση και Ανάλυση Ευστάθειας	25
	Αναφορές	29

Περίληψη

Αυτή η εργασία διερευνά ένα μη γραμμικό σύστημα συνήθων διαφορικών εξισώσεων που περιγράφει την αλληλεπίδραση μεταξύ ενός ανοσογονικού όγκου και των κυτταροτοξικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Ένα σημαντικό σημείο αναφοράς είναι το Μοντέλο των Kuznetsov, Makalkin, Taylor και Perelson [1], στο οποίο η εξέλιξη του όγκου εξαρτάται όχι μόνο από τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων αλλά και από τη στρατολόγηση, τη χρήση και την πιθανή απενεργοποίηση των δραστικών κυττάρων.

Η μαθηματική διατύπωση ξεκινά με ένα σύστημα πέντε μεταβλητών: ενεργά κύτταρα-τελεστές, καρκινικά κύτταρα, σύμπλοκα καρκινο-ανοσολογικών κυττάρων, απενεργοποιημένα κύτταρα-τελεστές και καρκινικά κύτταρα που έχουν υποστεί θανατηφόρο πλήγμα. Χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση σχεδόν σταθερής κατάστασης για τα σύμπλοκα, το αρχικό σύστημα ανάγεται σε ένα δισδιάστατο μη γραμμικό σύστημα. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται αναγωγή διαστάσεων, προσδιορίζονται οι μηδενικές κλίσεις και τα σημεία ισορροπίας, υπολογίζεται ο Ιακωβιανός πίνακας και διερευνάται η τοπική σταθερότητα των ισορροπιών.

Η ανάλυση υπογραμμίζει τον κεντρικό ρόλο της μη γραμμικότητας. Ανάλογα με τις παραμέτρους και τις αρχικές συνθήκες, το ίδιο μοντέλο μπορεί να περιγράψει ένα χαμηλό και ελεγχόμενο φορτίο όγκου, μια μακροχρόνια κατάσταση αδρανοποίησης του όγκου, αποφυγή της ανοσολογικής επιτήρησης από τον όγκο ή υψηλή ευαισθησία με μικρές αλλαγές. Έτσι, φαινομενικά αντιφατικά βιολογικά φαινόμενα μπορούν να ερμηνευθούν ως αποτέλεσμα του ίδιου μη γραμμικού συστήματος.

Λέξεις-κλειδιά: Μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις, μαθηματική ογκολογία, ανοσολογική απόκριση, σημεία ισορροπίας, ευστάθεια, διακλάδωση, κατάσταση αδράνειας όγκου.

Abstract

This thesis investigates a nonlinear system of ordinary differential equations for the interaction between an immunogenic tumor and cytotoxic immune cells. Starting from a five variable kinetic model, a quasisteady-state approximation is applied to the effector-tumor complexes, leading to a reduced two-dimensional system. The reduced model is dimensioned and analyzed in terms of its null clines, stationary states, the Jacobi matrix, and local stability conditions. The resulting dynamics can explain tumor dormancy, tumor escape, multiple stationary states, and sensitivity to initial conditions. The analysis shows how seemingly contradictory biological results can arise naturally from the nonlinear structure of a single mathematical model.

Συμβολισμοί και συντομογραφίες

Σύμβολο	Ερμηνεία
E	Πληθυσμός ενεργών κυττάρων τελεστών (effector cells)
T	Πληθυσμός ελεύθερων καρκινικών κυττάρων (tumor cells)
C	Πληθυσμός συμπλεγμάτων κυττάρου-τελεστή και καρκινικού κυττάρου
E^*	Πληθυσμός αδρανοποιημένων κυττάρων-τελεστών
T^*	Πληθυσμός καρκινικών κυττάρων που έχουν δεχθεί θανατηφόρο πλήγμα
x, y	Αδιάστατοι πληθυσμοί κυττάρων-τελεστών και καρκινικών κυττάρων
CTL	Κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (Cytotoxic T-Lymphocyte)
NK	Κύτταρο φυσικός καταστροφέας (Natural killer cells)
EC-TC	Αλληλεπίδραση κυττάρου-τελεστή και καρκινικού κυττάρου
QSSA	Προσέγγιση οιονεί μόνιμης κατάστασης (quasi-steady-state approximation)

1 Κεφάλαιο 1

1.1 Το βιολογικό πρόβλημα

Η ανάπτυξη του όγκου είναι αποτέλεσμα πολλών αλληλεπιδρώντων μηχανισμών. Τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται, ανταγωνίζονται για θρεπτικά συστατικά και χώρο, αλληλεπιδρούν με το μικροπεριβάλλον του όγκου και ταυτόχρονα βρίσκονται υπό πίεση από το ανοσοποιητικό σύστημα. Σε μικρούς κυτταρικούς πληθυσμούς, η ανάπτυξη μπορεί να είναι εκθετική, ενώ σε μεγαλύτερους πληθυσμούς επιβραδύνεται λόγω της περιορισμένης χωρητικότητας του περιβάλλοντος. Αυτή η μετάβαση περιγράφεται συχνά από το λογιστικό μοντέλο.

Το ανοσοποιητικό σύστημα δεν λειτουργεί ως ένας απλός εξωτερικός παράγοντας που μειώνει σταθερά τον πληθυσμό των καρκινικών κυττάρων. Η ανοσολογική απόκριση αλλάζει με την πάροδο του χρόνου, εξαρτάται από την παρουσία και τον αριθμό των καρκινικών κυττάρων και μπορεί να αποδυναμωθεί από την απενεργοποίηση των ίδιων των κυττάρων-τελεστών. Επομένως, ο όγκος και η ανοσία πρέπει να θεωρηθούν δύο δυναμικοί πληθυσμοί που αλληλεπιδρούν και επηρεάζουν ο ένας τον άλλον.

Κεντρική ιδέα

Το αποτέλεσμα δεν εξαρτάται αποκλειστικά από το αν ο όγκος είναι «ισχυρός» ή το ανοσοποιητικό σύστημα είναι «αποτελεσματικό». Αντίθετα, εξαρτάται από τη θέση του συστήματος στον χώρο φάσεων, από τις αρχικές συνθήκες και από τις τιμές των παραμέτρων που ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ τους.

1.2 Κύτταρα που συμμετέχουν στην αντικαρκινική απόκριση

1.2.1 Κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα

Τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (CTLs) προέρχονται από τα CD8+ T κύτταρα. Ενεργοποιούνται όταν ο υποδοχέας τους αναγνωρίζει πεπτιδικά αντιγόνα που παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης 1 στην επιφάνεια ενός κυττάρου-στόχου. Μετά την αναγνώριση, μπορούν να προσκολληθούν στο κύτταρο-στόχο και να ενεργοποιήσουν μηχανισμούς κυτταρικού θανάτου.

1.2.2 Κύτταρα φυσικοί καταστροφείς

Τα φυσικά κύτταρα καταστροφείς (NK) αποτελούν μέρος του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Μπορούν να αναγνωρίσουν κύτταρα με μειωμένη ή ανώμαλη έκφραση μορίων MHC 1 και να τα καταστρέψουν χωρίς προηγούμενη ειδική ανοσοποίηση. Στο μαθηματικό μοντέλο, τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (CTLs) και τα κύτταρα NK δεν θεωρούνται ξεχωριστές μεταβλητές, αλλά περιλαμβάνονται μαζί στον πληθυσμό των κυττάρων-τελεστών.

1.2.3 Κυτταρομεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα

Η κυτταροτοξικότητα που προκαλείται από κύτταρα του έμφυτου ή επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος αναγνωρίζουν, συνδέονται με και καταστρέφουν τα κύτταρα στόχους. Αυτή η διαδικασία δεν είναι άμεση. Πρώτον, σχηματίζεται ένα σύμπλοκο μεταξύ του ανοσοποιητικού κυττάρου και του καρκινικού κυττάρου. Αυτό το σύμπλοκο μπορεί στη συνέχεια να διασπαστεί άθικτο, σκοτώνοντας το καρκινικό κύτταρο ή απενεργοποιώντας το κύτταρο-τελεστή.

1.3 Φαινόμενα που καλείται να επεξηγήσει το μοντέλο

1.3.1 Κατάσταση αδράνειας του όγκου

Ο όρος tumor dormancy περιγράφει μια κατάσταση στην οποία δυνητικά θανατηφόρα καρκινικά κύτταρα παραμένουν στο σώμα για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς ο πληθυσμός τους να αλλάζει αισθητά. Αυτό μπορεί να συμβεί

με δύο τρόπους: είτε τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται πολύ αργά, είτε πολλαπλασιάζονται αλλά εξουδετερώνονται από το ανοσοποιητικό σύστημα περίπου με τον ίδιο ρυθμό. Στη δεύτερη περίπτωση, η αδράνεια είναι μια δυναμική ισορροπίας και όχι πλήρης απουσία βιολογικής δραστηριότητας.

1.3.2 Διαφυγή όγκου

Το tumor escape αναφέρεται στην κατάσταση κατά την οποία ένας όγκος διαφεύγει της ανοσολογικής επιτήρησης και αναπτύσσεται ταχέως. Σε αυτό το μοντέλο, δεν απαιτείται απαραίτητα η πλήρης απουσία ανοσολογικής απόκρισης. Μπορεί να συμβεί επειδή η ανάπτυξη του όγκου υπερβαίνει την ικανότητα στρατολόγησης και ενεργοποίησης των κυττάρων-τελεστών ή επειδή ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των κυττάρων είναι απενεργοποιημένο.

1.3.3 Sneaking through

Το φαινόμενο sneaking through περιγράφει τη μη μονοτονική σχέση μεταξύ του αρχικού αριθμού καρκινικών κυττάρων και του τελικού αποτελέσματος. Πειραματικά, έχει παρατηρηθεί ότι μια πολύ χαμηλή δόση μπορεί να μην ενεργοποιήσει επαρκώς το ανοσοποιητικό σύστημα, επιτρέποντας στο όγκο να αναπτυχθεί. Μια μέτρια δόση μπορεί να προκαλέσει μια αποτελεσματική ανοσολογική απόκριση και απόρριψη. Αντίθετα, μια πολύ υψηλή δόση μπορεί να υπερνικήσει την άμυνα του οργανισμού. Αυτή η συμπεριφορά δεν προκαλεί έκπληξη όταν το σύστημα έχει πολλαπλούς ελκυστές και μια καμπύλη διαχωρισμού μεταξύ των ωρών έλξης τους.

1.4 Σκοπός και μεθοδολογία της εργασίας

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση και η ποιοτική ανάλυση του μοντέλου αλληλεπίδρασης μεταξύ ανοσογόνων όγκων και του ανοσοποιητικού συστήματος. Η μελέτη χωρίζεται σε τέσσερα κύρια βήματα:

1. Διαμόρφωση του πλήρους κινητικού μοντέλου με πέντε μεταβλητές,
2. Αναγωγή σε διδιάστατο σύστημα χρησιμοποιώντας την προσέγγιση σχεδόν σταθερής κατάστασης,
3. Αδιάστατη κατάσταση και ερμηνεία των νέων παραμέτρων,
4. Προσδιορισμός καταστάσεων ισορροπίας και διερεύνηση της τοπικής ευστάθειας.

Η ανάλυση έχει θεωρητικό χαρακτήρα και εστιάζει στην έννοια κάθε μεταβλητής, όρου και μαθηματικής πράξης. Στόχος δεν είναι μόνο να παρουσιαστεί το τελικό αποτέλεσμα αλλά και να καταδειχθεί πως η βιολογική περιγραφή μετασχηματίζεται σε διαφορικές εξισώσεις και πως αυτές οι εξισώσεις οδηγούν σε συγκεκριμένα βιολογικά συμπεράσματα.

1.5 Δομή των επόμενων κεφαλαίων

Το Κεφάλαιο 2 παρουσιάζει την κατασκευή του πλήρους μοντέλου, την ερμηνεία των μεταβλητών και των παραμέτρων του, και την αναγωγή του σε δύο διαστάσεις. Το κεφάλαιο 3 καλύπτει την αναγωγή των διαστάσεων, των σημείων ισορροπίας και του Ιακωβιανού πίνακα, καθώς και τη διερεύνηση των τοπικών συνθηκών ευστάθειας. Η ανάλυση θα ολοκληρωθεί με μια αριθμητική εφαρμογή των παραμέτρων από το άρθρο και μια βιολογική ερμηνεία των διαφορετικών ισορροπιών.

2 Μαθηματικό μοντέλο αλληλεπίδρασης όγκου-ανοσίας

2.1 Βασικές υποθέσεις

Εξετάζουμε έναν ανοσογόνο όγκο, δηλαδή έναν όγκο του οποίου τα κύτταρα μπορούν να αναγνωριστούν και να προσβληθούν από κυτταροτοξικά κύτταρα-τελεστές. Το μοντέλο βασίζεται στον πληθυσμό: δεν παρακολουθεί κάθε μεμονωμένο κύτταρο, αλλά μάλλον τον συνολικό αριθμό κυττάρων κάθε κατηγορίας εντός της περιοχής του όγκου. Γίνονται οι ακόλουθες υποθέσεις:

- Ο όγκος δεν κάνει μετάσταση κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης.
- Τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται εκθετικά.
- Τα κύτταρα-τελεστές εισέρχονται κανονικά στον όγκο και στρατολογούνται από την παρουσία τους.
- Η κυτταροτοξική επίδραση απαιτεί τον σχηματισμό ενός συμπλόκου EC-TC.
- Ένα τέτοιο σύμπλεγμα μπορεί να διασπαστεί χωρίς να προκαλέσει βλάβη, να οδηγήσει στον θάνατο των καρκινικών κυττάρων ή να απενεργοποιήσει το κύτταρο-τελεστή.
- Οι πληθυσμοί θεωρούνται συνεχείς μεταβλητές του χρόνου.

★ Αυτές οι υποθέσεις απλοποιούν την βιολογική πραγματικότητα, αλλά διατηρούν τους μηχανισμούς που είναι απαραίτητοι για την διερεύνηση της αδράνειας, της διαφυγής και της εξάρτησης από τις αρχικές συνθήκες.

Πίνακας 2.1 Μεταβλητές του πλήρους μοντέλου

Μεταβλητές	Βιολογική σημασία
$E(t)$	Ενεργά, ελεύθερα κύτταρα-τελεστές στην περιοχή του όγκου
$T(t)$	Ελεύθερα καρκινικά κύτταρα που δεν έχουν δεχθεί θανατηφόρο πλήγμα
$C(t)$	Συμπλέγματα ενεργού κυττάρου-τελεστή και καρκινικού κυττάρου
$E^*(t)$	Κύτταρα-τελεστές που έχουν αδρανοποιηθεί μετά την αλληλεπίδραση
$T^*(t)$	Καρκινικά κύτταρα που πεθαίνουν

2.2 Μεταβλητές του πλήρους συστήματος

Ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων που δεν έχουν δεχθεί θανατηφόρο πλήγμα είναι:

$$T_{\text{tot}} = T + C \quad (1)$$

Η παρουσία του C στην παραπάνω εξίσωση είναι απαραίτητη επειδή ένα καρκινικό κύτταρο που συμμετέχει προσωρινά σε μια συστάδα κυττάρων δεν ανήκει στον ελεύθερο πληθυσμό T εκείνη τη στιγμή, αλλά είναι ακόμα ζωντανό.

2.3 Κινητικό σχήμα της αλληλεπίδρασης

Η αλληλεπίδραση μεταξύ ενός κυττάρου-τελεστή και ενός καρκινικού κυττάρου δίνεται από τον τύπο:





Ο ρυθμός k_1 αναφέρεται στο σχηματισμό του συμπλόκου, ενώ το k_{-1} περιγράφει την αποσύνθεση χωρίς μόνιμη βλάβη. Με ρυθμό k_2 , το καρκινικό κύτταρο υφίσταται ένα θανατηφόρο πλήγμα και το κύτταρο τελεστής απελευθερώνεται. Με ρυθμό k_3 , συμβαίνει το αντίθετο αποτέλεσμα: το κύτταρο-τελεστής απενεργοποιείται και το καρκινικό κύτταρο επιστρέφει στο ελεύθερο πληθυσμό. Όλες οι κινητικές σταθερές θεωρούνται μη αρνητικές.

2.4 Σύστημα διαφορικών εξισώσεων

Με βάση το κινητικό σχήμα, το πλήρες μοντέλο γράφεται:

$$\frac{dE}{dt} = s + F(C, T) - d_1 E - k_1 ET + (k_{-1} + k_2)C, \quad (5)$$

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT_{\text{tot}}) - k_1 ET + (k_{-1} + k_3)C, \quad (6)$$

$$\frac{dC}{dt} = k_1 ET - (k_{-1} + k_2 + k_3)C, \quad (7)$$

$$\frac{dE^*}{dt} = k_3 C - d_2 E^*, \quad (8)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = k_2 C - d_3 T^*. \quad (9)$$

Το σύστημα είναι μη γραμμικό εξαιτίας των όρων γινομένου ET , του λογιστικού όρου και της κορεσμένης συνάρτησης $F(C, T)$.

2.5 Ερμηνεία της εξίσωσης των κυττάρων-τελεστών

Η εξίσωση (5) περιλαμβάνει πέντε μηχανισμούς:

$$\frac{dE}{dt} = s + F(C, T) - d_1 E - k_1 ET + (k_{-1} + k_2)C.$$

Όρος	Μηχανισμός
s	Βασική εισροή κυττάρων-τελεστών
$F(C, T)$	Επαγόμενη συσσώρευση λόγω όγκου
$-d_1 E$	Φυσική απομάκρυνση ενεργών κυττάρων
$-k_1 ET$	Σύνδεση ελεύθερων κυττάρων σε σύμπλεγμα
$(k_{-1} + k_2)C$	Επιστροφή ενεργών κυττάρων-τελεστών

Ο όρος s περιγράφει φυσιολογική διείσδυση ώριμων κυττάρων τελεστών στην περιοχή του όγκου, ακόμη και χωρίς συγκεκριμένη διέγερση. Η συνάρτηση $F(C, T)$ περιγράφει την πρόσθετη συσσώρευση που προκαλείται από την παρουσία του όγκου. Ο όρος $-d_1 E$ περιγράφει τον φυσικό κυτταρικό θάνατο ή μετανάστευση από την περιοχή του όγκου. Ο όρος $-k_1 ET$ απομακρύνει τα ελεύθερα κύτταρα-τελεστές μόλις σχηματίσουν ένα σύμπλεγμα. Τέλος, οι οδοί k_{-1} και k_2 επιστρέφουν ενεργά κύτταρα-τελεστές στον ελεύθερο πληθυσμό. Η οδός k_3 δεν εμφανίζεται στον θετικό όρο επειδή, σε αυτή την περίπτωση, το κύτταρο τελεστής απενεργοποιείται και μεταφέρεται στον πληθυσμό E^* .

Η εξίσωση (6) περιέχει τον λογιστικό όρο

$$aT(1 - bT_{\text{tot}}).$$

Για έναν μικρό συνολικό πληθυσμό, το γινόμενο bT_{tot} είναι μικρό και η ανάπτυξη προχωρά σχεδόν εκθετικά με ρυθμό a . Καθώς ο πληθυσμός πλησιάζει το όριο φέρουσας ικανότητας $1/b$, ο παράγοντας $1 - bT_{\text{tot}}$ πλησιάζει το μηδέν και η ανάπτυξη επιβραδύνεται.

Ο όρος $-k_1 ET$ απομακρύνει τα ελεύθερα καρκινικά κύτταρα κατά τη διάρκεια του σχηματισμού των συμπλόκων. Ο όρος $(k_{-1} + k_3)C$ τα αποκαθιστά αν το σύμπλεγμα αποσυντεθεί χωρίς θανατηφόρο αποτέλεσμα ή εάν το κύτταρο τελεστής απενεργοποιηθεί. Η οδός k_2 δεν επιστρέφει ένα κύτταρο στο T , καθώς το καρκινικό κύτταρο μεταφέρεται στον πληθυσμό T^* .

2.6 Συσσώρευση κυττάρων-τελεστών και κορεσμός

Η επαγόμενη συσσώρευση κυττάρων-τελεστών δίνεται από:

$$F(C, T) = \frac{fC}{g + T} \quad f, g > 0 \quad (6)$$

Η εξάρτηση από το C δίνει την ιδέα ότι η ανοσολογική ενεργοποίηση συνδέεται με σήματα που παράγονται κατά την πραγματική επαφή μεταξύ των δύο κυτταρικών τύπων. Ο παρονομαστής $g + T$ οδηγεί σε κορεσμό. Μετά την αναγωγή του C , ο όρος γίνεται ανάλογος του

$$\frac{ET}{g + T} \quad (7)$$

Για σταθερό E , η επίδραση της αύξησης του δεν αυξάνεται επ' αόριστον, αλλά προσεγγίζει μια μέγιστη τιμή. Βιολογικά, αυτό οδηγεί σε περιορισμούς στην μετανάστευση των κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος, τόσο κατά την έξοδο από τα αιμοφόρα αγγεία όσο και κατά τη διείσδυση στο ιστό του όγκου.

2.7 Οι μεταβλητές E^* και T^* ως εξαρτημένες

Οι εξισώσεις (8) και (9) αντλούν πληροφορίες από το C , ωστόσο, οι μεταβλητές E^* και T^* δεν εμφανίζονται στις εξισώσεις E, T και C . Επομένως, δεν συμβάλουν στην δυναμική του βασικού συστήματος. Μόλις υπολογιστούν οι E, T και C , οι δύο τελευταίες εξισώσεις μπορούν να λυθούν ανεξάρτητα. Για αυτό τον λόγο, αναφέρονται ως εξαρτημένες ή «παθητικές» μεταβλητές του συστήματος.

2.8 Προσέγγιση σχεδόν στάσιμης κατάστασης

Ο σχηματισμός και η διάσπαση των συμπλεγμάτων συμβαίνουν σε σημαντικά μικρότερο χρονικό διάστημα από τον πολλαπλασιασμό του όγκου και τη μαζική εισροή ανοσοκυττάρων. Αυτή η διαφορά επιτρέπει να γίνει η υπόθεση ότι η C προσαρμόζεται σχεδόν αμέσως στις πιο αργές αλλαγές των E και T . Επομένως υποθέτουμε:

$$\frac{dC}{dt} \approx 0 \quad (8)$$

Και έτσι από την εξίσωση (7) προκύπτει

$$0 = k_1 ET - (k_{-1} + k_2 + k_3)C, \quad (9)$$

$$(k_{-1} + k_2 + k_3)C = k_1 ET, \quad (10)$$

$$C = \frac{k_1}{k_{-1} + k_2 + k_3} ET. \quad (11)$$

Ορίζουμε

$$K = \frac{k_1}{k_{-1} + k_2 + k_3}, \quad (12)$$

επομένως,

$$C \approx KET. \quad (13)$$

Πειραματικά, τα σύμπλοκα αποτελούν μόνο ένα μικρό κλάσμα του συνολικού αριθμού κυττάρων. Συνεπώς, σύμφωνα με την εξίσωση (1), η προσέγγιση:

$$T_{\text{tot}} = T + C \approx T \quad (14)$$

2.9 Αναλυτική σύμπτυξη της εξίσωσης των κυττάρων τελεστών

Αντικαθιστούμε $C = KET$ στο σημείο που περιγράφει την δέσμευση και την επιστροφή των ενεργών κυττάρων-τελεστών:

$$-k_1 ET + (k_{-1} + k_2)C = -k_1 ET + (k_{-1} + k_2)KET \quad (15)$$

$$= \left[-k_1 + \frac{k_1(k_{-1} + k_2)}{k_{-1} + k_2 + k_3} \right] ET \quad (16)$$

$$= \frac{-k_1 k_3}{k_{-1} + k_2 + k_3} ET \quad (17)$$

$$= -Kk_3 ET \quad (18)$$

Επιπλέον,

$$F(C, T) = \frac{fKET}{g + T} \quad (19)$$

Θέτουμε

$$p = fK, \quad m = Kk_3, \quad d = d_1 \quad (20)$$

Η εξίσωση των κυττάρων τελεστών γίνεται

$$\frac{dE}{dt} = s + \frac{pET}{g + T} - mET - dE \quad (21)$$

2.10 Αναλυτική σύμπτυξη της εξίσωσης του όγκου

Με τον ίδιο τρόπο,

$$-k_1 ET + (k_{-1} + k_3)C = -k_1 ET + (k_{-1} + k_3)KET \quad (22)$$

$$= -\frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2 + k_3} ET \quad (23)$$

$$= -Kk_2 ET \quad (24)$$

Θέτουμε

$$n = Kk_2 \quad (25)$$

Με την προσέγγιση $T_{\text{tot}} \approx T$, η εξίσωση του όγκου γίνεται

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - nET \quad (26)$$

2.11 Τελικό δισδιάστατο σύστημα

Συνολικά, το πλήρες σύστημα ανάγεται στο

$$\frac{dE}{dt} = s + \frac{pET}{g+T} - mET - dE, \quad (27)$$

$$\frac{dT}{dt} = aT(1-bT) - nET \quad (28)$$

Το σύστημα (27)–(28) παρουσιάζει την δομή θηρευτή-θηράματος, αλλά διαφέρει από το κλασσικό μοντέλο Volterra-Lotka. Ο όγκος αναπτύσσεται λογαριθμικά, τα κύτταρα τελεστές βιώνουν μια συνεχή εισροή και αποβάλλονται φυσικά, η στρατολόγηση ανοσοκυττάρων είναι κορεσμένη και η επαφή μπορεί να απενεργοποιήσει ένα μέρος του ανοσοποιητικού πληθυσμού.

2.12 Εκτιμήσεις παραμέτρων από το σύστημα BCL1

Το άρθρο [1] χρησιμοποίησε δεδομένα από τα λεμφώματα Β-κυττάρων BCL1 σε ποντίκια για την αξιολόγηση του μοντέλου. Έλλειψι αποτελεσματικής ανοσολογικής απόκρισης, η εξίσωση του όγκου ανάγεται στη λογιστική μορφή

$$\frac{dT}{dt} = aT(1-bT). \quad (28)$$

Πίνακας 2.2 Ερμηνεία των παραμέτρων του απλοποιημένου συστήματος

Παράμετρος	Ερμηνεία
s	Φυσιολογικός ρυθμός εισροής ενεργών κυττάρων-τελεστών
p	Ένταση της επαγόμενης συσσώρευσης κυττάρων-τελεστών
g	Κλίμακα κορεσμού ως προς τον πληθυσμό του όγκου
m	Αποτελεσματικός ρυθμός αδρανοποίησης κυττάρων-τελεστών λόγω επαφής
d	Ρυθμός φυσικής απομάκρυνσης ενεργών κυττάρων-τελεστών
a	Μέγιστος καθαρός ρυθμός αύξησης του όγκου
b	Αντίστροφο της φέρουσας ικανότητας του όγκου
n	Αποτελεσματικός ρυθμός εξουδετέρωσης καρκινικών κυττάρων

Οι εκτιμήσεις των παραμέτρων που αναφέρονται στην εργασία [1] είναι:

$$\begin{aligned} a &= 0.18 \text{ day}^{-1}, & b &= 2.0 \times 10^{-9} \text{ cell}^{-1}, \\ s &= 1.3 \times 10^4 \text{ cells day}^{-1}, & p &= 0.1245 \text{ day}^{-1}, \\ g &= 2.019 \times 10^7 \text{ cells}, & d &= 0.0412 \text{ day}^{-1}, \\ m &= 3.422 \times 10^{-10} \text{ day}^{-1} \text{ cell}^{-1}, & n &= 1.101 \times 10^{-7} \text{ day}^{-1} \text{ cell}^{-1}. \end{aligned}$$

Αυτές οι τιμές θα πρέπει να νοούνται ως εκτιμήσεις για το αντίστοιχο πειραματικό σύστημα και όχι ως καθολικές βιολογικές σταθερές. Η χρησιμότητα τους έγκειται στη σύνδεση της θεωρητικής ανάλυσης με συγκεκριμένη δυναμική συμπεριφορά και στην ανάδειξη της ευαισθησίας του συστήματος κοντά σε οριακές τιμές.

3 Το αδιάστατο σύστημα

3.1 Γιατί γίνεται η μετατροπή του συστήματος σε αδιάστατο

Το μειωμένο σύστημα περιέχει μεταβλητές με μονάδες κυττάρων και χρόνο σε ημέρες, καθώς και παραμέτρους διαφορετικών διαστάσεων. Μέσω της μείωσης των διαστάσεων οι μεταβλητές αντικαθίστανται από αναλογίες προς χαρακτηριστικές κλίμακες. Αυτό επιτυγχάνει τα εξής:

- Ο αριθμός των ανεξάρτητων παραμέτρων μειώνεται,
- η σύγκριση διαφορετικών βιολογικών συστημάτων διευκολύνεται,
- γίνεται σαφέστερο ποιοι συνδυασμοί παραμέτρων ελέγχουν τη δυναμική,
- η γεωμετρική και αριθμητική ανάλυση πραγματοποιείται σε πιο φυσικές κλίμακες.

3.2 Χαρακτηριστικές κλίμακες και νέες μεταβλητές

Επιλέγουμε χαρακτηριστικούς πληθυσμούς

$$E_0 = T_0 = 10^6 \text{ κύτταρα.} \quad (29)$$

Ορίζουμε τις αδιάστατες μεταβλητές

$$x = \frac{E}{E_0}, \quad y = \frac{T}{T_0}. \quad (30)$$

Επειδή $E_0 = T_0$, η αδιάστατη χρονική μεταβλητή μπορεί να γραφεί ισοδύναμα ως

$$\tau = nE_0 t = nT_0 t \quad (31)$$

Άρα

$$\frac{d}{dt} = nE_0 \frac{d}{d\tau} \quad (32)$$

3.3 Μετασχηματισμός της εξίσωσης των κυττάρων-τελεστών

Από $E = E_0 x$ και $T = T_0 y$ έχουμε

$$\frac{dE}{dt} = nE_0^2 \frac{dx}{d\tau}. \quad (33)$$

Αντικαθιστώντας στην εξίσωση (21),

$$nE_0^2 \frac{dx}{d\tau} = s + \frac{pE_0 T_0 xy}{g + T_0 y} - mE_0 T_0 xy - dE_0 x \quad (34)$$

Επειδή $g + T_0 y = T_0(g/T_0 + y)$ και $E_0 = T_0$, μετά τη διαίρεση με nE_0^2 προκύπτει

$$\frac{dx}{d\tau} = \frac{s}{nE_0 T_0} + \frac{p}{nT_0} \frac{xy}{g/T_0 + y} - \frac{m}{n} xy - \frac{d}{nT_0} x. \quad (35)$$

3.4 Μετασχηματισμός της εξίσωσης του όγκου

Αντίστοιχα,

$$\frac{dT}{dt} = nE_0T_0 \frac{dy}{d\tau}. \quad (36)$$

Η εξίσωση (26) θα γίνει

$$nE_0T_0 \frac{dy}{d\tau} = aT_0y(1 - bT_0y) - xy. \quad (37)$$

Επειδή $E_0 = T_0$, ο συντελεστής $a/(nE_0)$ είναι ίσος με $a/(nT_0)$.

3.5 Αδιάστατες παράμετροι

Ορίζουμε

$$\begin{aligned} \sigma &= \frac{s}{nE_0T_0}, & \rho &= \frac{p}{nT_0}, & \eta &= \frac{g}{T_0}, \\ \mu &= \frac{m}{n}, & \delta &= \frac{d}{nT_0}, & \alpha &= \frac{a}{nT_0}, & \beta &= bT_0. \end{aligned} \quad (38)$$

Πίνακας 3. Αδιάστατοι παράμετροι και αριθμητικές τιμές του άρθρου [1].

Παράμετρος	Ορισμός	Τιμή	Ερμηνεία
σ	$s/(nE_0T_0)$	0.1181	Σχετική βασική εισροή κυττάρων-τελεστών
ρ	$p/(nT_0)$	1.131	Σχετική ένταση ανοσολογικής στρατολόγησης
η	g/T_0	20.19	Αδιάστατη κλίμακα κορεσμού
μ	m/n	0.00311	Σχετική αδρανοποίηση κυττάρων-τελεστών
δ	$d/(nT_0)$	0.3743	Σχετική φυσική απομάκρυνση κυττάρων-τελεστών
α	$a/(nT_0)$	1.636	Σχετικός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου
β	bT_0	2.0×10^{-3}	Αντίστροφη αδιάστατη φέρουσα ικανότητα

3.6 Τελικό αδιάστατο σύστημα.

Με τους παραπάνω ορισμούς, το μοντέλο γράφεται ως

$$\frac{dx}{d\tau} = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x \quad (39)$$

$$\frac{dy}{d\tau} = \alpha y(1 - \beta y) - xy. \quad (40)$$

Η μεταβλητή x αντιπροσωπεύει τον πληθυσμό των κυττάρων-τελεστών σε μονάδες των 10^6 κυττάρων και y το πληθυσμό του όγκου στην ίδια κλίμακα. Το σύστημα είναι αυτόνομο και βιολογικά καθορισμένο στο πρώτο τεταρτημόριο:

$$\Omega = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : x \geq 0, y \geq 0\}. \quad (41)$$

4 Στοιχεία ανάλυσης ευστάθειας του αδιάστατου συστήματος

Ξεκινάμε την ανάλυση του αδιάστατου συστήματος (39)-(40) με την ακόλουθη σημαντική παρατήρηση. Στα όρια του πρώτου τεταρτημορίου, το διανυσματικό πεδίο δεν οδηγεί σε αρνητικούς πληθυσμούς: για $x = 0$, $\frac{dx}{dt} = \sigma > 0$, ενώ για $y = 0$ έχουμε $\frac{dy}{dt} = 0$. Επομένως, το βιολογικά αποδεκτό χωρίο Ω είναι αναλλοίωτο. Κάθε λύση που ξεκινά από αρχική συνθήκη εντός του Ω , παραμένει στο Ω για όλους τους χρόνους.

3.7 Καμπύλες μηδενικής κλίσης

Τα σημεία ισορροπίας βρίσκονται στα σημεία όπου οι καμπύλες μηδενικής κλίσης τέμνονται και οι δύο παράγωγοι μηδενίζονται.

Από την εξίσωση (40),

$$0 = \alpha y(1 - \beta y) - xy \quad (42)$$

$$= y[\alpha(1 - \beta y) - x]. \quad (43)$$

Άρα οι y -καμπύλες μηδενικής κλίσης είναι

$$y = 0 \quad \text{ή} \quad x = \alpha(1 - \beta y). \quad (44)$$

Από την εξίσωση (39):

$$0 = \sigma + x \left(\frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta \right). \quad (45)$$

Εφόσον ο παρονομαστής είναι μη μηδενικός, η x -καμπύλη μηδενικής κλίσης είναι:

$$x = \frac{\sigma}{\delta + \mu y - \frac{\rho y}{\eta + y}} \quad (46)$$

3.8 Καταστάσεις ισορροπίας χωρίς όγκο

Για $y = 0$, η πρώτη εξίσωση γίνεται:

$$0 = \sigma - \delta x \quad (47)$$

Επομένως,

$$P_0 = \left(\frac{\sigma}{\delta}, 0 \right) \quad (48)$$

Αυτό το σημείο περιγράφει την απουσία καρκινικών κυττάρων και μια ισορροπία μεταξύ της βασικής εισροής σ και την φυσική απομάκρυνση δx των κυττάρων τελεστών.

3.9 Καταστάσεις ισορροπίας με θετικό πληθυσμό του όγκου

Για $y > 0$, από την δεύτερη εξίσωση έχουμε

$$x = \alpha(1 - \beta y) \quad (49)$$

Για να είναι $x \geq 0$ πρέπει:

$$0 < y \leq \frac{1}{\beta}. \quad (50)$$

Αντικαθιστούμε την σχέση (49) στην πρώτη εξίσωση:

$$\sigma + \alpha(1 - \beta y) \left(\frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta \right) = 0 \quad (51)$$

Πολλαπλασιάζοντας με $\eta + y$ έχουμε:

$$\sigma(\eta + y) + \alpha(1 - \beta y)[\rho y - \mu y(\eta + y) - \delta(\eta + y)] = 0 \quad (52)$$

Με πλήρη ανάπτυξη προκύπτει η κυβική εξίσωση

$$0 = \alpha\beta\mu y^3 + \alpha[-\mu - \beta\rho + \beta\mu\eta + \beta\delta]y^2 + [\sigma + \alpha(\rho - \mu\eta - \delta + \beta\delta\eta)]y + \sigma\eta - \alpha\delta\eta. \quad (53)$$

Κάθε, λοιπόν, πραγματική ρίζα y_i^* της (53) που ικανοποιεί $0 < y_i^* \leq 1/\beta$ δίνει ένα βιολογικά αποδεκτό σημείο ισορροπίας

$$P_i = (\alpha(1 - \beta y_i^*), y_i^*). \quad (54)$$

Δεδομένου ότι η εξίσωση είναι κυβική, υπάρχουν το πολύ τρεις καταστάσεις ισορροπιών με θετικό όγκο. Μαζί με το P_0 , το σύστημα μπορεί αλγεβρικά να έχει έως και τέσσερα πραγματικά σημεία ισορροπίας. Ο πραγματικός αριθμός βιολογικά αποδεκτών καταστάσεων ισορροπίας μπορεί να είναι μικρότερος, καθώς απαιτούνται μη αρνητικοί πληθυσμοί.

3.10 Ιακωβιανός πίνακας του συστήματος

Θέτουμε

$$f(x, y) = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x \quad (55)$$

και

$$g(x, y) = \alpha y(1 - \beta y) - xy. \quad (56)$$

Οι μερικές παράγωγοι είναι

$$f_x = \frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta, \quad (57)$$

$$f_y = \frac{\rho x \eta}{(\eta + y)^2} - \mu x, \quad (58)$$

$$g_x = -y, \quad (59)$$

$$g_y = \alpha(1 - 2\beta y) - x. \quad (60)$$

Άρα

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} \frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta & \frac{\rho x \eta}{(\eta + y)^2} - \mu x \\ -y & \alpha(1 - 2\beta y) - x \end{pmatrix}. \quad (61)$$

3.11 Ανάλυση ευστάθειας της κατάστασης ισορροπίας χωρίς όγκο

Στο

$$P_0 = \left(\frac{\sigma}{\delta}, 0 \right)$$

ο Ιακωβιανός είναι

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -\delta & \frac{\sigma}{\delta} \left(\frac{\rho}{\eta} - \mu \right) \\ 0 & \alpha - \frac{\sigma}{\delta} \end{pmatrix}. \quad (62)$$

Ο πίνακας είναι άνω τριγωνικός, επομένως οι ιδιοτιμές είναι

$$\lambda_1 = -\delta, \quad \lambda_2 = \alpha - \frac{\sigma}{\delta}. \quad (63)$$

Επειδή $\delta > 0$, ισχύει πάντοτε $\lambda_1 < 0$. Η δεύτερη ιδιοτιμή θα καθοριστεί από την τοπική συμπεριφορά:

- Αν $\alpha > \frac{\sigma}{\delta}$, τότε $\lambda_2 > 0$ και το P_0 είναι σαγματικό.
- Αν $\alpha < \frac{\sigma}{\delta}$, τότε και οι δύο ιδιοτιμές είναι αρνητικές και το P_0 είναι τοπικά ασυμπτωτικά ευσταθές.
- Αν $\alpha = \frac{\sigma}{\delta}$, τότε η ιδιοτιμή είναι ίση με το μηδέν και η γραμμικοποίηση δεν αρκεί για τον χαρακτηρισμό.

Η τιμή σ/δ αντιπροσωπεύει την αναλογία των κυττάρων-τελεστών όταν δεν υπάρχει όγκος. Εάν αυτή η φυσιολογική τιμή υπερβαίνει τον σχετικό ρυθμό ανάπτυξης α του όγκου, μια μικρή εισροή καρκινικών κυττάρων εξουδετερώνεται. Διαφορετικά, η κατάσταση χωρίς όγκο είναι ασταθής ενόψει μικρών διαταραχών στον πληθυσμό του όγκου.

3.12 Ανάλυση ευστάθειας κατάστασης ισορροπίας με θετικό πληθυσμό όγκου

Έστω

$$P^* = (x^*, y^*), \quad x^* = \alpha(1 - \beta y^*), \quad y^* > 0. \quad (64)$$

Από τη σχέση για το x^* ,

$$g_y(P^*) = \alpha(1 - 2\beta y^*) - x^* = -\alpha\beta y^*. \quad (65)$$

Θέτουμε

$$c = \frac{\rho y^*}{\eta + y^*} - \mu y^* - \delta, \quad q = x^* \left[\frac{\rho \eta}{(\eta + y^*)^2} - \mu \right]. \quad (66)$$

Τότε

$$J(P^*) = \begin{pmatrix} c & q \\ -y^* & -\alpha\beta y^* \end{pmatrix}. \quad (67)$$

Το ίχνος και η ορίζουσά του είναι

$$T = \text{tr } J = c - \alpha\beta y^*, \quad D = \det J = y^*(q - \alpha\beta c). \quad (68)$$

Οι ιδιοτιμές θα είναι ρίζες του χαρακτηριστικού πολυωνύμου

$$\lambda^2 - T\lambda + D = 0. \quad (69)$$

Συνοπτικά, ο χαρακτηρισμός είναι ο εξής:

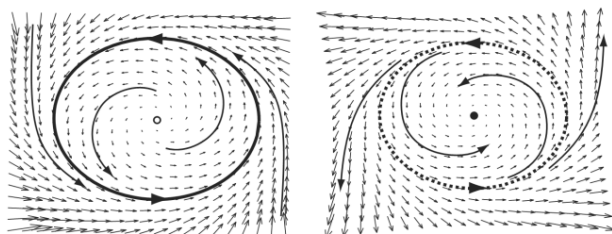
- Αν $D < 0$, είναι σαγματικό.
- Αν $D > 0$, $T < 0$ και $T^2 - 4D > 0$, είναι ασυμπτωματικά ευσταθής κόμβος.
- Αν $D > 0$, $T < 0$ και $T^2 - 4D < 0$, είναι ασυμπτωματικά ευσταθής εστία.
- Αν $D > 0$ και $T > 0$, είναι ασταθής κόμβος ή ασταθής εστία, ανάλογα με το πρόσημο της διακρίνουσας.
- Αν $T = 0$ και $D > 0$, η γραμμικοποίηση δίνει καθαρά φανταστικές ιδιοτιμές. Ωστόσο, αυτό από μόνο του δεν επαρκεί για να αποδειχθεί ότι το μη γραμμικό σύστημα έχει κέντρο. Απαιτείται ανάλυση ανώτερης τάξης και μπορεί να προκύψει μια συνθήκη διακλάδωσης Hopf.

5 Αποκλεισμός της ύπαρξης οριακών κύκλων για το αδιάστατο σύστημα

Με τα βασικά στοιχεία της ανάλυσης ευστάθειας της κατάστασης ισορροπίας με θετικό πληθυσμό όγκου, καταλήξαμε στο ενδεχόμενο η γραμμικοποίηση του συστήματος (39)–(40) να δίνει καθαρά φανταστικές ιδιοτιμές. Όπως αναφέραμε, αυτό το ενδεχόμενο συνδέεται με την περίπτωση της διακλάδωσης Hopf, δηλαδή τη δυνατότητα εμφάνισης περιοδικής λύσης με τη μορφή οριακού κύκλου. Στο κεφάλαιο αυτό θα αποκλείσουμε αυτό το ενδεχόμενο, αποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχουν περιοδικές λύσεις για το σύστημα.

5.1 Βασικές έννοιες για τους οριακούς κύκλους

Ένας οριακός κύκλος είναι μια απομονωμένη κλειστή τροχιά. Απομονωμένη με την έννοια ότι οι γειτονικές τροχιές δεν είναι κλειστές, αλλά περιστρέφονται είτε προς είτε μακριά από τον οριακό κύκλο.



Σχήμα 4.1: Αριστερά ένας ευσταθής οριακός κύκλος και δεξιά ένας ασταθής (ο οποίος λέγεται ότι παρουσιάζει ημieuστάθεια).

Αν όλες οι γειτονικές τροχιές πλησιάζουν τον οριακό κύκλο, τότε λέμε πως ο οριακός κύκλος είναι ευσταθής ή ελκυστής. Διαφορετικά, ο οριακός κύκλος ονομάζεται ασταθής. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η αστάθεια εκδηλώνεται όπως στα δεξιά του Σχήματος 4.1: Από το εσωτερικό (ή το εξωτερικό) του οριακού κύκλου οι τροχιές συγκλίνουν, ενώ από το εξωτερικό (εσωτερικό) αποκλίνουν. Αυτή η αστάθεια ονομάζεται ημieuστάθεια.

Οι ευσταθείς οριακοί κύκλοι έχουν μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον, διότι μοντελοποιούν συστήματα των οποίων η μακρόχρονη συμπεριφορά καταλήγει σε μη γραμμικές ταλαντώσεις. Τα συστήματα αυτά ταλαντώνονται ακόμη και χωρίς την άσκηση εξωτερικής περιοδικής δύναμης. Από τα αμέτρητα παραδείγματα που μπορούν να δοθούν, αναφέρονται ορισμένα: ο χτύπος της καρδιάς, η περιοδική πυροδότηση ενός βηματικού νευρώνα, καθημερινοί ρυθμοί στη θερμοκρασία του ανθρώπινου σώματος και στην έκκριση ορμονών, χημικές αντιδράσεις που ταλαντεύονται τυχαία και επικίνδυνες δονήσεις σε γέφυρες και στα φτερά των αεροπλάνων. Κάθε περίπτωση χαρακτηρίζεται από μια συγκεκριμένη ταλάντωση ορισμένης περιόδου και πλάτους. Αν το σύστημα διαταραχθεί ελάχιστα, επιστρέφει πάντα στον οριακό κύκλο.

Οι οριακοί κύκλοι είναι μη γραμμικά φαινόμενα και εμφανίζονται μόνο σε μη γραμμικά συστήματα. Δεν εμφανίζονται σε γραμμικά συστήματα. Φυσικά, ένα γραμμικό σύστημα $\dot{x} = Ax$ μπορεί να έχει κλειστές τροχιές, αλλά αυτές δεν θα είναι απομονωμένες. Αντίθετα, οι ταλαντώσεις που περιγράφονται από οριακούς κύκλους καθορίζονται από τη δομή του ίδιου του συστήματος και είναι ανεξάρτητες των αρχικών συνθηκών, καθώς ο ευσταθής οριακός κύκλος έλκει όλες τις τροχιές που ξεκινούν από διαφορετικές αρχικές συνθήκες.

5.2 Αποκλεισμός διακλάδωσης Hopf

Οι σημαντικές αλλαγές στη συμπεριφορά ενός συστήματος, για συγκεκριμένες τιμές των παραμέτρων που μπορεί να υπάρχουν στο σύστημα, ονομάζονται φαινόμενα διακλάδωσης.

Θα διατυπώσουμε ένα σημαντικό θεώρημα, το οποίο εξασφαλίζει, υπό συνθήκες, την ύπαρξη φαινομένου διακλάδωσης και τη μετάβαση της συμπεριφοράς του συστήματος σε περιοδική. Το θεώρημα αυτό είναι το λεγόμενο θεώρημα διακλάδωσης Hopf και η επιβεβαίωσή του αποτελεί μια σημαντική μέθοδο για την απόδειξη της ύπαρξης περιοδικών λύσεων και οριακών κύκλων για δυναμικά συστήματα στο επίπεδο.

Ειδικότερα, το θεώρημα διακλάδωσης Hopf παρέχει αναγκαίες συνθήκες για την εμφάνιση περιοδικών λύσεων του συστήματος ΣΔΕ της μορφής

$$\frac{d\bar{x}}{dt} = F(\bar{x}, \lambda), \quad \bar{x} \in \mathbb{R}^2, \quad \lambda \in \mathbb{R}, \quad F: \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R} \longrightarrow \mathbb{R}^2, \quad (70)$$

όπου $\lambda \in \mathbb{R}$ είναι η παράμετρος διακλάδωσης.

Η διακλάδωση Hopf σχετίζεται με την απώλεια της ευστάθειας ενός σημείου ισορροπίας όταν οι παράμετροι του συστήματος λάβουν κάποια συγκεκριμένη τιμή. Η αστάθεια του σημείου ισορροπίας οδηγεί με τη σειρά της στην εμφάνιση περιοδικών τροχιών. Αφορά δηλαδή τη μετάβαση από μια κατάσταση ευσταθούς ισορροπίας, την οποία μπορεί να απολαμβάνει ένα σύστημα για ένα συγκεκριμένο εύρος τιμών των παραμέτρων, σε περιοδική συμπεριφορά, καθώς οι παράμετροι αυτές λαμβάνουν και ξεπερνούν κάποια συγκεκριμένη κατωφλική τιμή.

Με βάση το θεώρημα Hopf, στην κατωφλική αυτή τιμή των παραμέτρων, το γραμμικοποιημένο σύστημα στο συγκεκριμένο σημείο ισορροπίας αποδίδει καθαρά φανταστικές ιδιοτιμές. Δηλαδή, η συμπεριφορά του μη γραμμικού συστήματος δεν μπορεί να καθοριστεί από το θεώρημα Γραμμικοποίησης.

Οι συνθήκες για την εμφάνιση αυτής της διακλάδωσης περιγράφονται στο ακόλουθο θεώρημα, το οποίο θα διατυπώσουμε χωρίς απόδειξη [2, 3, 4].

Θεώρημα 5.1 (Θεώρημα διακλάδωσης Hopf) Θεωρούμε το σύστημα (70). Υποθέτουμε ότι η πραγματική παράμετρος $\lambda \in (-\lambda_0, \lambda_0)$, $\lambda_0 > 0$, και

$$F \in C^2(D \times (-\lambda_0, \lambda_0), \mathbb{R}^2),$$

όπου D είναι μια ανοικτή περιοχή του $\mathbb{R}^2$, και ότι το σύστημα (70) έχει μοναδικό σημείο ισορροπίας για κάθε λ , δηλαδή,

$$F(\bar{x}, \lambda) = 0 \implies \bar{x} = \bar{\alpha}(\lambda). \quad (71)$$

Συμβολίζουμε με $A(\lambda)$ τον πίνακα του γραμμικοποιημένου συστήματος (70) στο σημείο ισορροπίας $\bar{\alpha}(\lambda)$, δηλαδή,

$$A(\lambda) = [\nabla_{\bar{x}} F(\bar{x}, \lambda)]_{\bar{x}=\bar{\alpha}(\lambda)}. \quad (72)$$

Αν ο πίνακας $A(0)$ έχει καθαρά φανταστικές ιδιοτιμές $\pm i\omega$, $\omega \neq 0$, δηλαδή,

$$\text{tr } A(0) = 0, \quad \det A(0) > 0, \quad (73)$$

και ο πίνακας $B(\lambda)$, που ορίζεται από τη σχέση

$$A(\lambda) = A(0) + \lambda B(\lambda), \quad (74)$$

είναι τέτοιος ώστε

$$\text{tr } B(0) \neq 0, \quad (75)$$

τότε υπάρχει περιοδική λύση για το σύστημα (70), για τιμές της παραμέτρου λ σε μια περιοχή του $\lambda = 0$ και $\bar{x}$ σε μια περιοχή του $\bar{\alpha}$, με προσεγγιστική περίοδο

$$T = \frac{2\pi}{\omega}.$$

Στο επόμενο θεώρημα αποδεικνύουμε ότι το θεώρημα 5.1 δεν ισχύει για το αδιάστατο σύστημα (39)–(40).

Θεώρημα 5.2 (Αποκλεισμός διακλάδωσης Hopf για το σύστημα (39)–(40)) Το σύστημα (39)–(40) δεν μπορεί να εμφανίσει φαινόμενο διακλάδωσης Hopf για καμία τιμή των παραμέτρων.

Απόδειξη: Έστω ένα σημείο ισορροπίας $(x^*, y^*) \in \Omega$, δηλαδή με αυστηρά θετικές συντεταγμένες $x^* > 0$ και $y^* > 0$. Από την εξίσωση του ρυθμού μεταβολής του όγκου (40), στο σημείο ισορροπίας ($\frac{dy}{dt} = 0$) ισχύει:

$$ay^*(1 - \beta y^*) - x^*y^* = 0 \implies x^* = a(1 - \beta y^*). \quad (76)$$

Από την εξίσωση των κυττάρων (39), στο σημείο ισορροπίας ($\frac{dx}{dt} = 0$) ισχύει:

$$\sigma + x^* \left(\frac{\rho y^*}{\eta + y^*} - \mu y^* - \delta \right) = 0 \implies \frac{\rho y^*}{\eta + y^*} - \mu y^* - \delta = -\frac{\sigma}{x^*}.$$

Τώρα, ας εξετάσουμε τα διαγώνια στοιχεία του Ιακωβιανού πίνακα στο σημείο (x^*, y^*) . Το στοιχείο J_{11} , δηλαδή η μερική παράγωγος της πρώτης εξίσωσης ως προς x , ισούται ακριβώς με:

$$J_{11} = \frac{\rho y^*}{\eta + y^*} - \mu y^* - \delta = -\frac{\sigma}{x^*}.$$

Το στοιχείο J_{22} , δηλαδή η μερική παράγωγος της δεύτερης εξίσωσης ως προς y , είναι:

$$J_{22} = a - 2a\beta y^* - x^*.$$

Αντικαθιστώντας τη σχέση (76), λαμβάνουμε:

$$J_{22} = a - 2a\beta y^* - a + a\beta y^* = -a\beta y^*.$$

Με βάση το θεώρημα 5.1, για να έχουμε διακλάδωση Hopf, το ίχνος του Ιακωβιανού πίνακα $\text{Tr}(J^*)$ πρέπει να μηδενίζεται σε μια κρίσιμη τιμή των παραμέτρων. Υπολογίζουμε το ίχνος:

$$\text{Tr}(J^*) = J_{11} + J_{22} = -\frac{\sigma}{x^*} - a\beta y^*.$$

Όμως, όλες οι παράμετροι του μοντέλου (σ, a, β) είναι αυστηρά θετικές, όπως και οι πληθυσμοί στο εσωτερικό σημείο ισορροπίας $x^* > 0, y^* > 0$. Επομένως, παρατηρούμε ότι:

$$\text{Tr}(J^*) = \underbrace{-\frac{\sigma}{x^*}}_{<0} - \underbrace{a\beta y^*}_{<0} < 0. \quad (77)$$

Άρα, το ίχνος του πίνακα είναι πάντα αυστηρά αρνητικό για κάθε επιτρεπτή τιμή των παραμέτρων. Επειδή το $\text{Tr}(J^*)$ δεν μπορεί ποτέ να γίνει ίσο με το μηδέν, οι ιδιοτιμές δεν μπορούν ποτέ να γίνουν αμιγώς φανταστικές. Συνεπώς, δεν μπορεί να προκύψει διακλάδωση Hopf και δεν δημιουργείται οριακός κύκλος μέσω αυτού του μηχανισμού στο συγκεκριμένο σύστημα. $\square$

5.3 Αποκλεισμός περιοδικών τροχιών μέσω του θεωρήματος Bendixson-Dulac

Με την ανάλυση ίχνους που πραγματοποιήσαμε στο θεώρημα 5.2, αποκλείσαμε την εμφάνιση οριακού κύκλου μέσω της διακλάδωσης Hopf. Αποκλείσαμε, δηλαδή, την ύπαρξη κλειστών τροχιών γύρω από τα σημεία ισορροπίας. Αρχικά, αυτό φαίνεται να είναι ένα τοπικό αποτέλεσμα, δηλαδή δεν φαίνεται να αποκλείει την ύπαρξη κλειστών τροχιών οπουδήποτε στο Ω , αλλά τοπικά, δηλαδή μόνο γύρω από τα σημεία ισορροπίας.

Εναλλακτικά, μπορούμε να δοκιμάσουμε να αποκλείσουμε την ύπαρξη περιοδικών τροχιών με εφαρμογή του θεωρήματος Bendixson-Dulac. Το θεώρημα Bendixson-Dulac αποτελεί ένα από τα πιο κλασικά και ισχυρά θεωρήματα για τη μελέτη της ολικής δυναμικής αυτόνομων συστημάτων στο επίπεδο, καθώς παρέχει ικανές συνθήκες για τον αποκλεισμό της ύπαρξης περιοδικών λύσεων. Διατυπώνουμε το θεώρημα με την απόδειξή του [2, 3, 4].

Θεώρημα 5.3 (Bendixson-Dulac) Έστω ένα δισδιάστατο αυτόνομο δυναμικό σύστημα της μορφής:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y), \quad (78)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x, y), \quad (79)$$

όπου οι συναρτήσεις $f(x, y)$ και $g(x, y)$ είναι τουλάχιστον $C^1(D)$ σε ένα απλά συνεκτικό χωρίο $D \subseteq \mathbb{R}^2$. Αν υπάρχει μια $C^1(D)$ -συνάρτηση $B(x, y)$ τέτοια ώστε η ποσότητα

$$\Delta(x, y) = \frac{\partial(B(x, y)f(x, y))}{\partial x} + \frac{\partial(B(x, y)g(x, y))}{\partial y} \quad (80)$$

να διατηρεί σταθερό πρόσημο (είναι δηλαδή είτε $\Delta(x, y) \geq 0$ είτε $\Delta(x, y) \leq 0$) στο D , και επιπλέον δεν μηδενίζεται ταυτοτικά σε καμία ανοικτή υποπεριοχή του D , τότε το σύστημα (78)–(79) δεν έχει καμία κλειστή περιοδική τροχιά, η οποία να βρίσκεται εξ ολοκλήρου μέσα στο χωρίο D .

Απόδειξη: Υποθέτουμε, προς απαγωγή σε άτοπο, ότι υπάρχει μια κλειστή περιοδική τροχιά Γ του συστήματος (78)–(79) με περίοδο $T > 0$, η οποία περιβάλλει ένα χωρίο $S \subset D$. Θεωρούμε το επικαμπύλιο ολοκλήρωμα κατά μήκος της κλειστής τροχιάς Γ ,

$$I = \oint_{\Gamma} B(x, y) (f(x, y) dy - g(x, y) dx).$$

Επειδή η καμπύλη Γ αποτελεί τροχιά του αυτόνομου συστήματος, σε κάθε σημείο της ισχύει $dx = f(x, y) dt$ και $dy = g(x, y) dt$. Αντικαθιστώντας τις διαφορικές αυτές σχέσεις στο ολοκλήρωμα, λαμβάνουμε:

$$I = \int_0^T B(x(t), y(t)) (f(x(t), y(t))g(x(t), y(t)) - g(x(t), y(t))f(x(t), y(t))) dt = 0.$$

Από το θεώρημα του Green στο επίπεδο, για τις $C^1(D)$ συναρτήσεις $L(x, y) = -B(x, y)g(x, y)$ και $M(x, y) = B(x, y)f(x, y)$, ισχύει:

$$\oint_{\Gamma} (L dx + M dy) = \iint_S \left(\frac{\partial M}{\partial x} - \frac{\partial L}{\partial y} \right) dx dy.$$

Αντικαθιστώντας τις συναρτήσεις L και M , το ολοκλήρωμα I γράφεται ως:

$$I = \iint_S \left(\frac{\partial(B(x, y)f(x, y))}{\partial x} + \frac{\partial(B(x, y)g(x, y))}{\partial y} \right) dx dy = \iint_S \Delta(x, y) dx dy.$$

Από την υπόθεση του θεωρήματος, η συνάρτηση $\Delta(x, y)$ διατηρεί σταθερό πρόσημο στο D (και συνεπώς στο S) χωρίς να μηδενίζεται ταυτοτικά σε καμία ανοικτή υποπεριοχή του S . Επομένως:

$$\iint_S \Delta(x, y) dx dy \neq 0.$$

Συνδυάζοντας τα παραπάνω αποτελέσματα, οδηγούμαστε στη σχέση:

$$0 = I = \iint_S \Delta(x, y) dx dy \neq 0,$$

που αποτελεί άτοπο. Συνεπώς, η αρχική υπόθεση είναι εσφαλμένη και δεν υπάρχει καμία κλειστή περιοδική τροχιά εξ ολοκλήρου μέσα στο χωρίο D . $\square$

Η προηγούμενη ανάλυση του ίχνους αποκλείει τη δημιουργία οριακού κύκλου τοπικά, μέσω διακλάδωσης Hopf. Μπορούμε να ενισχύσουμε αυτό το συμπέρασμα και να αποκλείσουμε την ύπαρξη οποιασδήποτε κλειστής περιοδικής τροχιάς σε ολόκληρο το Ω , εφαρμόζοντας το θεώρημα 5.3. Από την εφαρμογή θα προκύψουν ενδι-αφέρουσες παρατηρήσεις.

Θεώρημα 5.4 (Αποκλεισμός περιοδικών τροχιών στο Ω) Δεν υπάρχουν περιοδικές λύσεις, δηλαδή κλειστές τροχιές, για το σύστημα (39)–(40) στο Ω .

Απόδειξη: Ας θυμηθούμε πάλι τη μορφή του συστήματος (39)–(40):

$$\frac{dx}{d\tau} = f(x, y) = \sigma + x \left(\frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta \right), \quad (81)$$

$$\frac{dy}{d\tau} = g(x, y) = ay(1 - \beta y) - xy. \quad (82)$$

Το πεδίο ορισμού που μας ενδιαφέρει είναι το εσωτερικό του πρώτου τεταρτημορίου $\Omega = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 \mid x > 0, y > 0\} \equiv D$, το οποίο είναι προφανώς απλά συνεκτικό. Θεωρούμε στη συνέχεια τη συνάρτηση που προτείνεται στο άρθρο [1],

$$B(x, y) = \frac{1}{xy}. \quad (83)$$

Πολλαπλασιάζοντας τις συνιστώσες του διανυσματικού πεδίου (81)–(82) με την $B(x, y)$, λαμβάνουμε:

$$\begin{aligned} B(x, y)f(x, y) &= \frac{\sigma}{xy} + \frac{1}{y} \left(\frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta \right) = \frac{\sigma}{xy} + \frac{\rho}{\eta + y} - \mu - \frac{\delta}{y}, \\ B(x, y)g(x, y) &= \frac{ay(1 - \beta y) - xy}{xy} = \frac{a(1 - \beta y)}{x} - 1 = \frac{a}{x} - \frac{a\beta y}{x} - 1. \end{aligned}$$

Στη συνέχεια, υπολογίζουμε τις αντίστοιχες μερικές παραγώγους:

$$\begin{aligned} \frac{\partial(Bf)}{\partial x} &= -\frac{\sigma}{x^2 y}, \\ \frac{\partial(Bg)}{\partial y} &= -\frac{a\beta}{x}. \end{aligned}$$

Προσθέτοντας τις παραπάνω σχέσεις, προκύπτει η ποσότητα $\Delta(x, y)$:

$$\Delta(x, y) = \frac{\partial(Bf)}{\partial x} + \frac{\partial(Bg)}{\partial y} = -\frac{\sigma}{x^2 y} - \frac{a\beta}{x} = -\frac{1}{x} \left(\frac{\sigma}{xy} + a\beta \right). \quad (84)$$

Δεδομένου ότι οι παράμετροι του συστήματος σ, a, β υποτίθενται αυστηρά θετικές, συμπεραίνουμε ότι για κάθε $(x, y) \in \Omega \equiv D$ ισχύει:

$$\Delta(x, y) < 0. \quad (85)$$

Εφόσον η $\Delta(x, y)$ διατηρεί αυστηρά αρνητικό πρόσημο και δεν μηδενίζεται σε καμία ανοικτή υποπεριοχή του D , το κριτήριο Bendixson-Dulac ικανοποιείται πλήρως. Αποδεικνύεται, συνεπώς, ότι το σύστημα (81)–(82) δεν δέχεται καμία κλειστή περιοδική τροχιά που να βρίσκεται εξ ολοκλήρου στο εσωτερικό του $\Omega \equiv D$. $\square$

Παρατήρηση 5.5 (Η επιλογή της $B(x, y)$) Το θεώρημα 5.3 αποτελεί γενίκευση του θεωρήματος Bendixson, το οποίο χρησιμοποιεί τη συνάρτηση $B(x, y) = 1$. Θα μπορούσε κανείς να εξετάσει τη δυνατότητα χρήσης αυτής της επιλογής. Με αυτή την επιλογή, υπολογίζουμε ξανά την ποσότητα $\Delta(x, y)$:

$$\begin{aligned} \Delta(x, y) &= \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial g}{\partial y} \\ &= \left(\frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta \right) + (a - 2a\beta y - x) \\ &= \frac{\rho y}{\eta + y} - (\mu + 2a\beta)y - x + (a - \delta). \end{aligned} \quad (86)$$

Προκειμένου να εφαρμοστεί το θεώρημα 5.3, η ποσότητα $\Delta(x, y)$ θα πρέπει να διατηρεί σταθερό πρόσημο στο Ω . Ωστόσο, παρατηρούμε ότι ο όρος $-x$ λαμβάνει αυθαίρετα μεγάλες αρνητικές τιμές καθώς το $x \rightarrow \infty$, ενώ ο όρος $\frac{\rho y}{\eta + y}$ παραμένει αυστηρά θετικός. Επιπλέον, το πρόσημο της σταθεράς $a - \delta$ εξαρτάται από τις τιμές των παραμέτρων του μοντέλου. Συνεπώς, η $\Delta(x, y)$ δεν διατηρεί σταθερό πρόσημο στο Ω , καθιστώντας την επιλογή $B(x, y) = 1$ ακατάλληλη για την εφαρμογή του θεωρήματος 5.3.

5.4 Η διαφορά μεταξύ των θεωρημάτων 5.2 και 5.4

Παρατηρούμε από τη σχέση (86) ότι η επιλογή $B(x, y) = 1$ για την εφαρμογή του θεωρήματος 5.3 στην ουσία οδηγεί στη συνάρτηση $\Delta(x, y) = \text{Tr}(J)$, δηλαδή στο ίχνος του Ιακωβιανού πίνακα σε κάθε σημείο του Ω . Στο θεώρημα 5.2, ο αποκλεισμός των κλειστών τροχιών έγινε τοπικά γύρω από σημεία ισορροπίας $(x^*, y^*) \in \Omega$, αποκλείοντας την εμφάνιση διακλάδωσης Hopf, καθώς το ίχνος του Ιακωβιανού πίνακα υπολογισμένο στα σημεία ισορροπίας, $\text{Tr}(J^*)$, δεν μπορεί να γίνει ποτέ μηδέν λόγω της (77). Όμως, όπως εξηγήσαμε και στην Παρατήρηση 5.5, για την επιλογή $B(x, y) = 1$, που οδηγεί στη μελέτη του ίχνους $\Delta(x, y) = \text{Tr}(J)$ σε κάθε σημείο του Ω και όχι μόνο σε σημεία ισορροπίας, δεν είναι δυνατή η απόδειξη της διατήρησης προσήμου του. Έτσι, ο αποκλεισμός της ύπαρξης κλειστών τροχιών στο Ω έγινε με χρήση της συνάρτησης $B(x, y) = 1/xy$.

Τελικά, θα δείξουμε ότι το θεώρημα 5.2 αρκεί για τον αποκλεισμό της ύπαρξης κλειστών τροχιών στο Ω . Υπενθυμίζουμε το παρακάτω θεμελιώδες αποτέλεσμα [2, 3, 4].

Θεώρημα 5.6 Θεωρούμε ένα σύστημα της μορφής (78)–(79), όπου οι συναρτήσεις $f(x, y)$ και $g(x, y)$ είναι τουλάχιστον $C^1(D)$ σε ένα απλά συνεκτικό χωρίο $D \subseteq \mathbb{R}^2$. Μια κλειστή περιοδική τροχιά Γ του συστήματος (78)–(79), αν υπάρχει, πρέπει να περιέχει στο εσωτερικό της τουλάχιστον ένα σημείο ισορροπίας.

Συνεπώς, δεν μπορεί να υπάρχει κλειστή τροχιά η οποία δεν περιλαμβάνει σημείο ισορροπίας. Άρα, το τοπικό αποτέλεσμα του θεωρήματος 5.2, το οποίο αποκλείει την ύπαρξη κλειστών τροχιών γύρω από τα σημεία ισορροπίας $(x^*, y^*) \in \Omega$, αποκλείει, λόγω και του θεωρήματος 5.6, την ύπαρξη οποιασδήποτε κλειστής τροχιάς στο Ω .

Το αποτέλεσμα αυτό αποδεικνύει ότι το σύστημα δεν παρουσιάζει περιοδική συμπεριφορά, αλλά αντίθετα η δυναμική του οδηγεί στην ασυμπτωτική σύγκλιση προς τα ευσταθή σημεία ισορροπίας του.

Παρατήρηση 5.7 (Βιολογική Ερμηνεία) Σε αντίθεση με άλλα σημαντικά συστήματα, όπως το Lotka-Volterra ή το σύστημα Brusselator, όπου οι πληθυσμοί μπορούν να ταλαντώνονται, στο μοντέλο (39)–(40) η παρουσία της σταθερής εισροής ανοσοκυττάρων σ και του περιορισμού χωρητικότητας του όγκου β λειτουργούν ως ισχυροί παράγοντες «απόσβεσης». Αν το σημείο ισορροπίας είναι τοπικά ευσταθές, δηλαδή αν η ορίζουσα $\text{Det}(J^*) > 0$, το σύστημα θα τείνει ασυμπτωτικά σε αυτό, ως ευσταθής κόμβος ή ευσταθής εστία, δηλαδή με φθίνουσες ταλαντώσεις που τελικά μηδενίζονται. Δεν θα εμφανίσει ποτέ περιοδική συμπεριφορά.

Είναι εύλογο να διερωτηθεί κανείς, αφού τελικά η δυναμική πρέπει να καθορίζεται από τη σύγκλιση στην ισορροπία, αν το σύστημα (39)–(40) είναι δυναμικό σύστημα κλίσης.

Υπενθυμίζουμε ότι ένα αυτόνομο δυναμικό σύστημα της μορφής $\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x})$, με $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$, καλείται σύστημα κλίσης (gradient system) εάν υπάρχει μια βαθμωτή συνάρτηση $V(\mathbf{x}) \in C^2(\mathbb{R}^n, \mathbb{R})$, η οποία ονομάζεται συνάρτηση δυναμικού, τέτοια ώστε $f(\mathbf{x}) = -\nabla V(\mathbf{x})$. Συνεπώς, η εξίσωση του συστήματος γράφεται ως:

$$\dot{\mathbf{x}} = -\nabla V(\mathbf{x}). \quad (87)$$

Τα σημεία ισορροπίας $\mathbf{x}^*$ του συστήματος αντιστοιχούν προφανώς στα κρίσιμα σημεία της V , όπου $\nabla V(\mathbf{x}^*) = \mathbf{0}$. Το κριτήριο ευστάθειας για τα συστήματα κλίσης βασίζεται άμεσα στη φύση αυτών των κρίσιμων σημείων. Επειδή η παράγωγος της V κατά μήκος των τροχιών του συστήματος ικανοποιεί τη σχέση

$$\dot{V}(\mathbf{x}) = \nabla V(\mathbf{x}) \cdot \dot{\mathbf{x}} = -\|\nabla V(\mathbf{x})\|^2 \leq 0,$$

η V λειτουργεί αυστηρά ως συνάρτηση Lyapunov (η ενέργεια του συστήματος φθίνει διαρκώς). Βάσει αυτού, ένα σημείο ισορροπίας $\mathbf{x}^*$ είναι ασυμπτωτικά ευσταθές εάν και μόνο εάν αποτελεί τοπικό ελάχιστο της συνάρτησης δυναμικού V . Αντιθέτως, εάν το $\mathbf{x}^*$ δεν είναι τοπικό ελάχιστο (δηλαδή είναι τοπικό μέγιστο ή σαγματικό σημείο), τότε το σημείο ισορροπίας είναι ασταθές. Η ευστάθεια μπορεί να ελεγχθεί μέσω του Εσσιανού πίνακα (Hessian matrix) $\mathcal{H}_V(\mathbf{x}^*)$: αν ο $\mathcal{H}_V(\mathbf{x}^*)$ είναι θετικά ορισμένος, το $\mathbf{x}^*$ είναι ασυμπτωτικά ευσταθές, ενώ αν διαθέτει έστω και μία αρνητική ιδιοτιμή, το σημείο καθίσταται ασταθές.

Η απάντηση στο ερώτημα αν το σύστημα (39)–(40) είναι δυναμικό σύστημα κλίσης είναι αρνητική.

Θεώρημα 5.8 Το δυναμικό σύστημα (39)–(40) δεν αποτελεί σύστημα κλίσης.

Απόδειξη: Έστω το διανυσματικό πεδίο που ορίζεται από το δεξιό μέλος του συστήματος (39)–(40), με συνιστώσες:

$$\begin{aligned}f(x, y) &= \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x, \\g(x, y) &= \alpha y(1 - \beta y) - xy.\end{aligned}$$

Για να είναι το παραπάνω σύστημα ένα σύστημα κλίσης, πρέπει να υπάρχει μια βαθμωτή συνάρτηση δυναμικού $V(x, y)$ τέτοια ώστε:

$$f(x, y) = -\frac{\partial V}{\partial x} \quad \text{και} \quad g(x, y) = -\frac{\partial V}{\partial y}.$$

Μια αναγκαία συνθήκη για να ισχύει αυτό, εφόσον οι συναρτήσεις είναι ομαλές, είναι η ισότητα των μεικτών παραγώγων:

$$\frac{\partial f}{\partial y} = \frac{\partial g}{\partial x}.$$

Υπολογίζουμε τις αντίστοιχες μερικές παραγώγους για το σύστημα. Παραγωγίζοντας την $f(x, y)$ ως προς y , λαμβάνουμε:

$$\frac{\partial f}{\partial y} = \rho x \left[\frac{(\eta + y) - y}{(\eta + y)^2} \right] - \mu x = \frac{\rho \eta x}{(\eta + y)^2} - \mu x.$$

Παραγωγίζοντας την $g(x, y)$ ως προς x , λαμβάνουμε:

$$\frac{\partial g}{\partial x} = -y.$$

Συγκρίνοντας τις δύο μερικές παραγώγους, είναι προφανές ότι

$$\frac{\rho \eta x}{(\eta + y)^2} - \mu x \neq -y,$$

καθώς η ισότητα δεν ικανοποιείται ταυτοτικά στο πεδίο ορισμού του συστήματος, παρά μόνο, ενδεχομένως, πάνω σε συγκεκριμένες καμπύλες του επιπέδου. Εφόσον $\frac{\partial f}{\partial y} \neq \frac{\partial g}{\partial x}$, η αναγκαία συνθήκη παραβιάζεται, και συνεπώς το σύστημα (39)–(40) δεν αποτελεί σύστημα κλίσης. $\square$

Επομένως, το σύστημα δεν είναι δυναμικό σύστημα κλίσης, αλλά η δυναμική του πρέπει να καθορίζεται αυστηρά από τη σύγκλιση στην ισορροπία. Στο τελευταίο κεφάλαιο θα αναλύσουμε τη δυναμική για τις τιμές των παραμέτρων του Πίνακα 3, παρουσιάζοντας τη δυναμική με αριθμητικές προσομοιώσεις.

6 Ανάλυση του παραδείγματος των παραμέτρων του πίνακα 3 και αριθμητικές προσομοιώσεις

Ολοκληρώνουμε τη διπλωματική εργασία αναλύοντας τη δυναμική του συστήματος (39)–(40) για το παράδειγμα των παραμέτρων του Πίνακα 3. Επίσης παρουσιάζονται αποτελέσματα αριθμητικών προσομοιώσεων οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό PPLANE [5]. Το λογισμικό PPLANE παρέχει τη δυνατότητα άμεσου υπολογισμού των ιδιοτιμών του Ιακωβιανού πίνακα και χαρακτηρισμού της ευστάθειας, μαζί με άλλες δυνατότητες για τον σχεδιασμό τροχιών.

6.1 Σημεία ισορροπίας

Υπενθυμίζουμε ότι τα σημεία ισορροπίας του συστήματος (39)–(40) προκύπτουν από τη λύση του αλγεβρικού συστήματος:

$$\sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x = 0, \quad (88)$$

$$\alpha(y(1 - \beta y) - x) = 0. \quad (89)$$

Από την (89) διακρίνουμε δύο περιπτώσεις.

Περίπτωση 1: Απουσία Όγκου $y = 0$. Αντικαθιστώντας στην (88), λαμβάνουμε $\sigma - \delta x = 0 \implies x = \sigma/\delta$. Χρησιμοποιώντας τις τιμές των παραμέτρων του πίνακα 3, υπολογίζουμε ότι το πρώτο σημείο ισορροπίας είναι το E_0 :

$$E_0 = \left(\frac{\sigma}{\delta}, 0\right) = \left(\frac{0.1181}{0.3743}, 0\right) \approx (0.3155, 0). \quad (90)$$

Περίπτωση 2: Παρουσία Όγκου $y > 0$. Σε αυτή την περίπτωση, $x = \alpha(1 - \beta y)$. Αντικαθιστώντας το x στην (88) και πολλαπλασιάζοντας με $(\eta + y)$, καταλήγουμε μετά από αλγεβρικές πράξεις στο πολυώνυμο τρίτου βαθμού ως προς y :

$$Ay^3 + By^2 + Cy + D = 0. \quad (91)$$

Οι συντελεστές της εξίσωσης (91) υπολογίζονται με βάση τις αριθμητικές τιμές του πίνακα 3. Συγκεκριμένα, έχουμε:

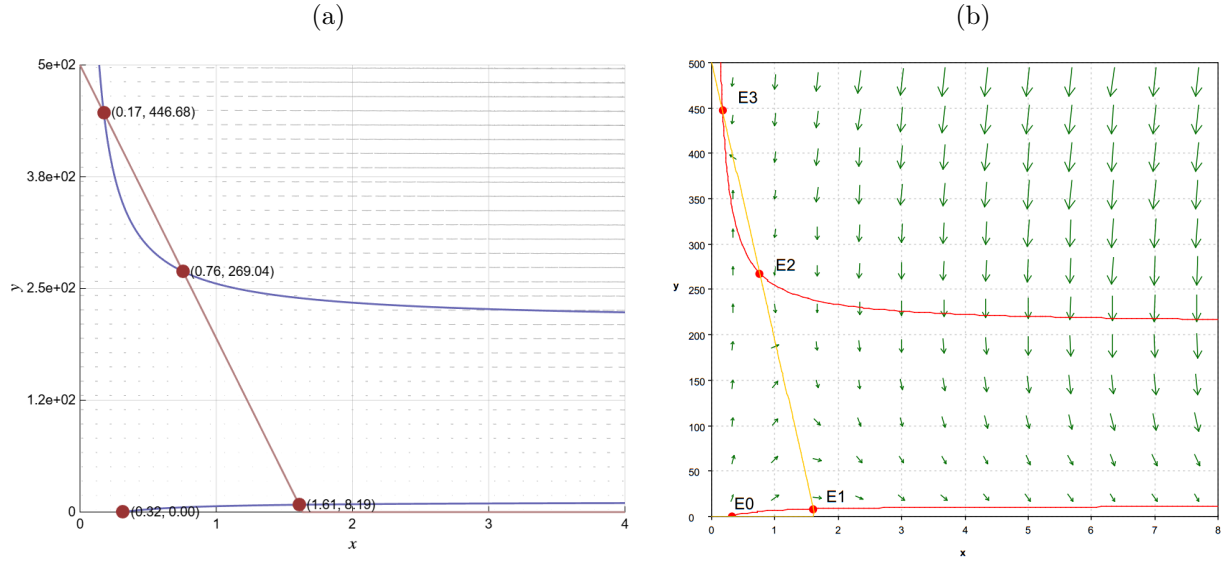
$$\begin{aligned} A &= \alpha\beta\mu \approx 1.018 \times 10^{-5}, \\ B &= -\alpha\beta(\rho - \mu\eta - \delta) - \alpha\mu \approx -7.358 \times 10^{-3}, \\ C &= \sigma + \alpha(\rho - \mu\eta - \delta) - \alpha\beta\delta\eta \approx 1.278, \\ D &= \sigma\eta - \alpha\delta\eta \approx -9.979. \end{aligned}$$

Η επίλυση της κυβικής εξίσωσης $1.018 \cdot 10^{-5}y^3 - 7.358 \cdot 10^{-3}y^2 + 1.278y - 9.979 = 0$ δίνει τρεις θετικές πραγματικές ρίζες. Αντικαθιστώντας κάθε ρίζα y_i στη σχέση $x_i = \alpha(1 - \beta y_i)$, προκύπτουν τα ακόλουθα τρία εσωτερικά σημεία ισορροπίας:

$$E_1 = (1.6092, 8.190), \quad (92)$$

$$E_2 = (0.7598, 267.807), \quad (93)$$

$$E_3 = (0.1731, 447.103). \quad (94)$$



Σχήμα 4.2: (a) Τα σημεία ισορροπίας E_i , $i = 0, 1, 2, 3$. Είναι τα σημεία τομής των καμπυλών μηδενικής κλίσης. Έξοδος από το PPLANE μέσω MATLAB. (b) Τα σημεία ισορροπίας E_i , $i = 0, 1, 2, 3$ και το διανυσματικό πεδίο $(f(x, y), g(x, y))$. Έξοδος από το PPLANE μέσω Java.

6.2 Γραμμικοποίηση και Ανάλυση Ευστάθειας

Υπενθυμίζουμε ότι ο Ιακωβιανός πίνακας $J(x, y)$ του συστήματος είναι:

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta & \frac{\rho \eta x}{(\eta + y)^2} - \mu x \\ -y & \alpha - 2\alpha\beta y - x \end{pmatrix}. \quad (95)$$

Υπολογίσαμε τον Ιακωβιανό πίνακα (95) και τις ιδιοτιμές του $\lambda_{1,2}$ σε κάθε σημείο ισορροπίας με τη βοήθεια του PPLANE. Τα αποτελέσματα είναι τα ακόλουθα:

1. Χαρακτηρισμός $E_0(0.3155, 0)$: Ο Ιακωβιανός πίνακας είναι ο

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -0.3743 & 0.0167 \\ 0 & 1.3205 \end{pmatrix}. \quad (96)$$

Το ίχνος του είναι $T \approx 0.9462 > 0$ και η ορίζουσα $D \approx -0.49 < 0$. Η διακρίνουσα του χαρακτηριστικού πολυωνύμου είναι $\Delta_d = T^2 - 4D \approx 2.872 > 0$. Οι ιδιοτιμές του είναι $\lambda_1 \approx -0.3743$ και $\lambda_2 \approx 1.3205$. Εφόσον υπάρχει μία θετική ιδιοτιμή, το E_0 είναι ένα ασταθές σαγματικό σημείο (*saddle point*).

2. Χαρακτηρισμός $E_1(1.6092, 8.190)$: Ο Ιακωβιανός πίνακας είναι ο

$$J(E_1) \approx \begin{pmatrix} -0.0734 & 0.0406 \\ -8.190 & -0.0268 \end{pmatrix}. \quad (97)$$

Το ίχνος του είναι $T \approx -0.1002 < 0$ και η ορίζουσα $D \approx 0.3345 > 0$. Η διακρίνουσα του χαρακτηριστικού πολυωνύμου είναι $\Delta_d = T^2 - 4D \approx -1.328 < 0$. Οι ιδιοτιμές είναι μιγαδικές με αρνητικό πραγματικό μέρος,

$$\lambda_{1,2} \approx -0.0501 \pm 0.576i.$$

Συνεπώς, το E_1 είναι μία ασυμπτωτικά ευσταθής εστία (*stable focus*).

3. Χαρακτηρισμός $E_2(0.7598, 267.807)$: Ο Ιακωβιανός πίνακας είναι ο

$$J(E_2) \approx \begin{pmatrix} -0.1555 & -0.00215 \\ -267.807 & -0.8763 \end{pmatrix}. \quad (98)$$

Το ίχνος είναι $T \approx -1.0318$ και η ορίζουσα $D \approx -0.4395 < 0$. Η διακρίνουσα του χαρακτηριστικού πολυωνύμου είναι $\Delta_d = T^2 - 4D \approx 2.8226 > 0$. Επειδή η ορίζουσα είναι αρνητική, οι ιδιοτιμές είναι πραγματικές και ετερόσημες,

$$\lambda_1 \approx 0.324, \quad \lambda_2 \approx -1.356.$$

Συνεπώς, το E_2 είναι ασταθές σαγματικό σημείο (*saddle point*).

4. Χαρακτηρισμός $E_3(0.1731, 447.103)$:

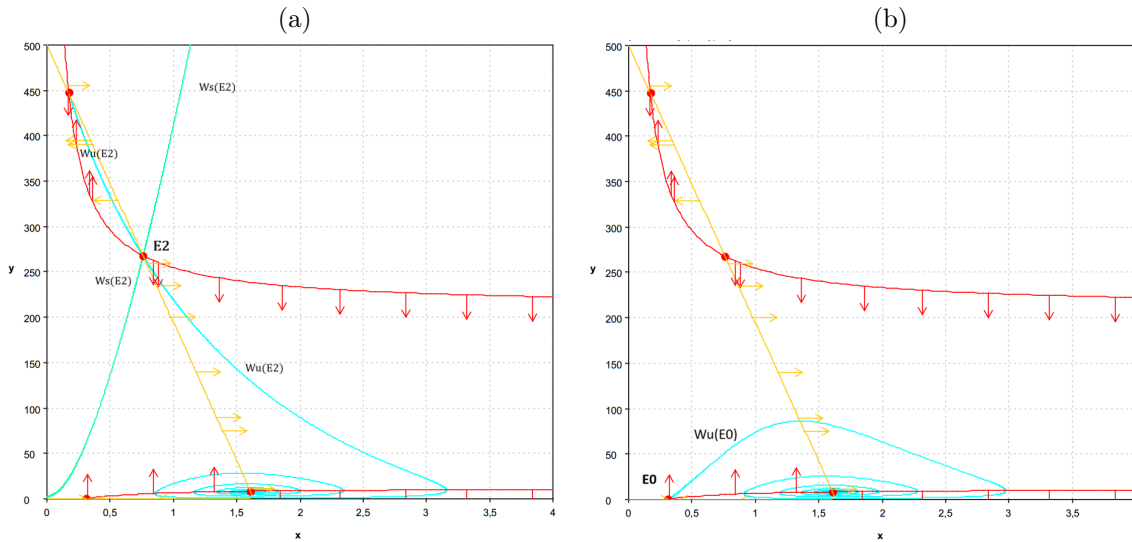
$$J(E_3) \approx \begin{pmatrix} -0.6827 & -0.00052 \\ -447.103 & -1.4629 \end{pmatrix}. \quad (99)$$

Το ίχνος είναι $T \approx -2.1456 < 0$ και η ορίζουσα $D \approx 0.7662 > 0$. Η διακρίνουσα είναι $\Delta_d \approx 1.538 > 0$, που σημαίνει ότι οι ιδιοτιμές είναι πραγματικές και αρνητικές,

$$\lambda_1 \approx -0.452, \quad \lambda_2 \approx -1.693.$$

Άρα, το E_3 αποτελεί έναν ασυμπτωτικά ευσταθή κόμβο (*stable node*).

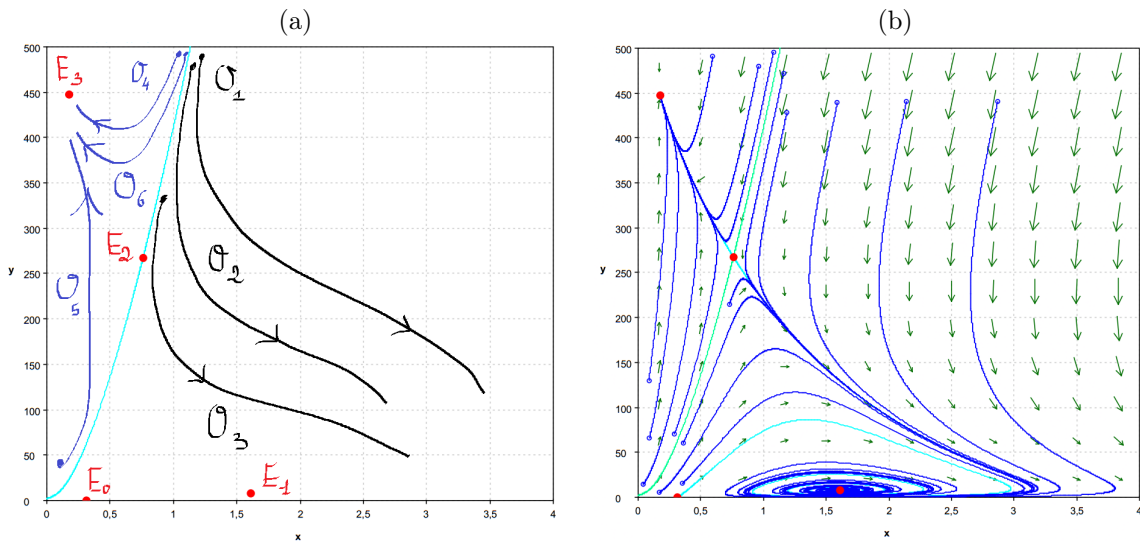
Συμπεραίνουμε ότι το σύστημα παρουσιάζει δι-ευστάθεια (*bistability*) μεταξύ των σημείων ισορροπίας E_1 , το οποίο αναφέρεται σε χαμηλό φορτίο όγκου, και E_3 , το οποίο αναφέρεται σε υψηλό φορτίο όγκου, ενώ τα E_0 και E_2 λειτουργούν ως ασταθή σαγματικά σημεία που διαμορφώνουν τα πεδία έλξης των ευσταθών σημείων ισορροπίας. Το πεδίο έλξης ενός ασυμπτωτικά ευσταθούς σημείου ισορροπίας είναι η περιοχή του χώρου φάσεων με την ιδιότητα οι αρχικές συνθήκες που ανήκουν σε αυτή την περιοχή να ορίζουν τροχιές που συγκλίνουν στο σημείο ισορροπίας.



Σχήμα 4.3: (a) Η ευσταθής πολλαπλότητα $W_s(E_2)$ του σαγματικού σημείου E_2 είναι η πράσινη καμπύλη. Η ασταθής πολλαπλότητα $W_u(E_2)$ του E_2 είναι η καμπύλη με ανοικτό γαλάζιο χρώμα. Παρατηρούμε ότι είναι τελικά μια σπειροειδής τροχιά που συγκλίνει στην ασυμπτωτικά ευσταθή εστία E_1 . (b) Μέρος της ασταθούς πολλαπλότητας $W_u(E_0)$ του E_0 είναι η καμπύλη με ανοικτό γαλάζιο χρώμα, η οποία είναι επίσης μια σπειροειδής τροχιά που συγκλίνει στην ασυμπτωτικά ευσταθή εστία E_1 . Τα γραφήματα έχουν παραχθεί από το PPLANE μέσω Java.

Γενικά, ο αναλυτικός προσδιορισμός των πεδίων έλξης πολλαπλών ευσταθών σημείων ισορροπίας είναι ένα απαιτητικό μαθηματικό πρόβλημα. Ωστόσο, με τον σχεδιασμό των καμπυλών μηδενικής κλίσης, τις κατευθύνσεις του διανυσματικού πεδίου στις διάφορες υποπεριοχές που αυτές ορίζουν, μαζί με τον σχεδιασμό των ευσταθών και των ασταθών πολλαπλοτήτων των σαγματικών σημείων, μπορούμε να έχουμε μια εικόνα για τα πεδία έλξης.

Ας κάνουμε μια σύντομη αναφορά στην ευσταθή πολλαπλότητα $W_s(\mathbf{x}^*)$ και την ασταθή πολλαπλότητα $W_u(\mathbf{x}^*)$ ενός σημείου ισορροπίας $\mathbf{x}^*$. Η $W_s(\mathbf{x}^*)$ είναι τροχιά η οποία εφάπτεται στο ιδιοδιάνυσμα της αρνητικής ιδιοτιμής του Ιακωβιανού πίνακα του $\mathbf{x}^*$. Αρχικές συνθήκες που βρίσκονται πάνω στην $W_s(\mathbf{x}^*)$ συγκλίνουν στο $\mathbf{x}^*$ καθώς $t \rightarrow +\infty$. Αντίστοιχα, η $W_u(\mathbf{x}^*)$ είναι τροχιά η οποία εφάπτεται στο ιδιοδιάνυσμα της θετικής ιδιοτιμής του Ιακωβιανού πίνακα του $\mathbf{x}^*$. Αρχικές συνθήκες που βρίσκονται πάνω στην $W_u(\mathbf{x}^*)$ αποκλίνουν από το $\mathbf{x}^*$ (υπό την έννοια ότι συγκλίνουν στο $\mathbf{x}^*$ καθώς $t \rightarrow -\infty$).



Σχήμα 4.4: (a) Η ευσταθής πολλαπλότητα $W_s(E_2)$ διαχωρίζει το επίπεδο σε δύο περιοχές, δεξιά και αριστερά της. Η περιοχή δεξιά της είναι το πεδίο έλξης του E_1 . Η περιοχή αριστερά της είναι το πεδίο έλξης του E_3 . (b) Τροχιές στα δεξιά της $W_s(E_2)$ συγκλίνουν στο E_1 . Τροχιές στα αριστερά της $W_s(E_2)$ συγκλίνουν στο E_3 .

Μάλιστα, δεδομένων των ευσταθών και των ασταθών πολλαπλοτήτων και των θέσεων των σημείων ισορροπίας, μπορούμε να έχουμε μια αυστηρή γεωμετρική απόδειξη για τα πεδία έλξης, χρησιμοποιώντας το θεώρημα Poincaré-Bendixson [2, 3, 4]. Το διατυπώνουμε πριν αποδείξουμε το δικό μας θεώρημα.

Θεώρημα 6.1 (Poincaré-Bendixson) Θεωρούμε το διδιάστατο αυτόνομο δυναμικό σύστημα της μορφής (78)-(79). Κάθε φραγμένη λύση του είτε συγκλίνει σε σημείο ισορροπίας, είτε σε οριακό κύκλο, είτε είναι η ίδια περιοδική.

Αποδεικνύουμε τώρα το θεώρημα προσδιορισμού των πεδίων έλξης.

Θεώρημα 6.2 Το πεδίο έλξης του E_1 βρίσκεται στα δεξιά της $W_s(E_2)$ και το πεδίο έλξης του E_3 είναι στα αριστερά της $W_s(E_2)$.

Απόδειξη: Ας επικεντρωθούμε στην ευσταθή πολλαπλότητα $W_s(E_2)$ του σαγματικού σημείου E_2 . Εστιάζουμε την προσοχή μας στο Σχήμα 4.4 (a). Θεωρούμε για παράδειγμα τροχιές $O_1, O_2, O_3, \dots$, οι οποίες ξεκινούν στην περιοχή δεξιά της $W_s(E_2)$, η οποία έχει σχεδιαστεί με ανοικτό γαλάζιο χρώμα. Καμία από τις τροχιές $O_1, O_2, O_3, \dots$ δεν μπορεί να τέμνει την άλλη, ούτε τον εαυτό της, διότι αν συνέβαινε αυτό, θα είχαμε παραβίαση του θεωρήματος ύπαρξης και μοναδικότητας λύσεων. Για τον ίδιο λόγο, οι τροχιές $O_2, O_3, \dots$ δεν μπορούν να τέμνουν την $W_s(E_2)$. Άρα είναι αδύνατον να περάσουν στην περιοχή στα αριστερά της $W_s(E_2)$ και επομένως

να κατευθυνθούν προς το E_3 . Επίσης, οι τροχιές $\mathcal{O}_1, \mathcal{O}_2, \mathcal{O}_3, \dots$ δεν μπορούν να είναι περιοδικές, ούτε να συγκλίνουν σε οριακό κύκλο, καθώς το ενδεχόμενο αυτό έχει αποκλειστεί από τα θεωρήματα 5.2 και 5.4. Άρα λόγω του θεωρήματος 6.1, θα πρέπει να συγκλίνουν σε ένα από τα σημεία ισορροπίας E_0 ή E_1 . Καθώς το σημείο E_0 είναι ασταθές, η μοναδική δυνατότητα για να συγκλίνουν σε αυτό είναι να ξεκινούν από την $W_s(E_0)$. Επειδή το ιδιοδιάνυσμα της ιδιοτιμής $\lambda_1 \approx -0.3743$ της γραμμικοποίησης του E_0 είναι το $\xi = (0, 1)$, η $W_s(E_0)$ εφάπτεται στο διάνυσμα που είναι κάθετο στον οριζόντιο άξονα και διέρχεται από το E_0 . Όμως η $W_s(E_0)$ δεν μπορεί να τέμνει την $W_s(E_2)$. Άρα και αυτές οι τροχιές βρίσκονται στα δεξιά της $W_s(E_0)$. Αν οι αρχικές συνθήκες των $\mathcal{O}_1, \mathcal{O}_2, \mathcal{O}_3, \dots$ δεν ανήκουν στην $W_s(E_0)$, τότε θα πρέπει αναγκαστικά να συγκλίνουν στο E_1 . Άρα το πεδίο έλξης του E_1 είναι το ημιεπίπεδο δεξιά της $W_s(E_2)$.

Ανάλογα σκεφτόμαστε για τις τροχιές $\mathcal{O}_4, \mathcal{O}_5, \mathcal{O}_6, \dots$, οι οποίες ξεκινούν στα αριστερά της $W_s(E_2)$. Αυτές δεν μπορούν να τέμνουν ποτέ τον εαυτό τους ούτε την $W_s(E_2)$. Για αυτές επίσης δεν υπάρχει καμία δυνατότητα να συγκλίνουν στο E_0 , αφού θα έπρεπε και πάλι να τέμνουν την $W_s(E_2)$. Επομένως, η μόνη δυνατότητα που έχουν λόγω του Θεωρήματος 6.1 είναι να συγκλίνουν στο E_3 . $\square$

Με τα θεωρήματα 5.2, 5.4 και 6.2, έχουμε κατανοήσει πλήρως τη δυναμική του συστήματος (39)–(40) για το παράδειγμα των παραμέτρων του πίνακα 3. Λόγω του σημαντικού πλήθους παραμέτρων, το σύστημα μπορεί να υποστεί διακλαδώσεις, αλλάζοντας τον αριθμό, τη θέση και την ευστάθεια των σημείων ισορροπίας. Όμως θεμελιώδη χαρακτηριστικά παραμένουν αναλλοίωτα, όπως η απουσία περιοδικών τροχιών, και κατά συνέπεια η δυναμική του συστήματος κυριαρχείται από τη σύγκλιση σε ευσταθή κατάσταση ισορροπίας. Είναι βέβαιο ότι η εργασία [1] απαιτεί περαιτέρω μελέτη, η οποία ξεφεύγει από το πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής, αλλά μπορεί να πραγματοποιηθεί σε επόμενες εργασίες.

Αναφορές

- [1] V. A. Kuznetsov, I. A. Makalkin, M. A. Taylor and A. S. Perelson, *Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis*, Bulletin of Mathematical Biology **56** (2), 295-321, (1994).
- [2] M. Hirsch, S. Smale and R. Devaney. *Differential Equations, Dynamical Systems and an Introduction to Chaos*, Elsevier, 2004.
- [3] J. K. Hale and H. Koçak, *Dynamics and Bifurcations*, Springer-Verlag, New-York, 1991.
- [4] S. Wiggins, *Introduction to applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*, Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, 1990.
- [5] Η εφαρμογή PPlane εκτελείται μέσω της MATLAB. Αποτελεί όμως ελεύθερο λογισμικό το οποίο εκτελείται πολύ απλά μέσω Java και μπορεί να βρεθεί στην διασύνδεση <http://alun.math.ncsu.edu/pplane/>