Revista Integración
Escuela de Matemáticas
Universidad Industrial de Santander
Vol. 23, No. 1, 2005, pág. 1–9

Una condición necesaria y suficiente de oscilabilidad con aplicación a un modelo de la Anemia Drepanocítica

Sandy Sánchez* Antonio I. Ruiz*
Adolfo Fernández**

Resumen. En el presente trabajo se demuestra una condición necesaria y suficiente de oscilabilidad de todas las soluciones de una ecuación de segundo orden que contiene como caso particular la ecuación de Liénard, muy difundida en la literatura especializada. Además, se hallan condiciones para la oscilabilidad de las trayectorias de un sistema que modela la Anemia Drepanocítica.

Introducción

Sea dada la ecuación diferencial

$$x'' + g(x)x' + a(t)f(x) = 0, \tag{1}$$

en donde las funciones a, g y f son continuas para todos los valores de sus argumentos.

Son múltiples los resultados publicados con respecto a la oscilabilidad de una ecuación de este tipo, entre los que se pueden incluir [2, 3, 4, 5, 6, 8], donde los autores hacen uso de una condición necesaria y suficiente similar de oscilabilidad.

En [1] se obtiene una condición suficiente de oscilabilidad, tanto para el caso de signo positivo como variable de la fricción.

En [9] se investiga la oscilabilidad de una ecuación del tipo

$$x'' + f(t, x) = 0$$

Palabras y frases claves: Algoritmo, sistema de ecuaciones diferenciales, polimerización, hemoglobina, aplicación médica.
MSC2000: Primaria: 92C50. Secundaria: 34K06, 34K60.
* Facultad de Matemática y Computación, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba 90500, Cuba. *e-mail*: sandys@csd.uo.edu.cu, iruiz@csd.uo.edu.cu.
** Centro de Biofísica Médica, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba 90500, Cuba. *e-mail*: adolfo@cbm.uo.edu.cu.

haciendo uso de un acotamiento de la función f mediante el producto de dos funciones. En [7] se demuestra otra condición necesaria y suficiente de oscilabilidad.

1. Resultados preliminares

Los resultados que a continuación se exponen facilitarán la demostración del resultado fundamental. Condidérese el sistema de ecuaciones

$$\begin{cases} x' = y - G(x), \\ y' = -a(t)f(x), \end{cases} \tag{2}$$

equivalente a la ecuación (1), donde $G(x) = \int_0^x g(s)ds$, y supóngase que se satisfacen las siguientes condiciones:

A_0) $a(t) > 0$ para todo $t > 0$.

G_0) $\limsup_{x\to+\infty} G(x) > -\infty$, $\liminf_{x\to-\infty} G(x) < +\infty$ y $g(0) < 0$.

F_0) $xf(x)$ mantiene su signo para todo x.

Lema 1.1. *Si se satisfacen (A_0) y (F_0), entonces todas las soluciones del sistema* (2) *son oscilantes sólo si se cumple*

F_1) $xf(x) > 0$ para todo $x \neq 0$.

Observación 1.2. Si (F_0) no se cumple, existen sistemas que satisfacen el resto de las condiciones y no son oscilantes.

Ejemplo 1.3. El sistema

$$\begin{cases} x' = y - x^3 + x, \\ y' = -3x^3 + 2x, \end{cases}$$

tiene la solución no oscilante $x = e^{-t}$, $y = e^{-3t} - 2e^{-t}$.

Demostración del Lema 1.1. Sea $(x(t), y(t))$ una solución del sistema (2) tal que $x(t_0) = x_0 > 0$, $y(t_0) = y_0 > 0$. Si (F_1) no se cumple, de (A_0) y (F_0) se deduce que $y'(t) > 0$, por tanto $y(t) > y_0 > 0$ para todo $t > t_0$, y así la trayectoria nunca interseca el eje de las abscisas. Sean dadas las funciones

$$\Omega_+(x) = \int_0^x a\left(\frac{r}{k} + t_0\right) f(r)dr$$

y

$$\Omega_-(x) = \int_0^x a(-\frac{r}{k} + t_0)f(r)dr,$$

donde $k > 0$, $t_0 \geq 0$ son reales, y defínanse:

$$b(t) = \exp\left[-\int_0^t \frac{a'(s)^-}{a(s)}ds\right]$$

y

$$c(t) = a(0)\exp\left[-\int_0^{-t} \frac{a'(s)^+}{a(s)}ds\right],$$

donde: $a'(t)^+ = \text{máx}[a'(t), 0]$ y $a'(t)^- = \text{máx}[-a'(t), 0]$. ☑

Lema 1.4. *Si se satisface la condición*

A_1) $\quad a(t) > 0$ *para* $t \geq 0$ *y* $\displaystyle\int_0^\infty \frac{a'(t)^-}{a(t)}dt < \infty$

entonces la trayectoria $(x(t),\ y(t))$ *del sistema* (2) *es tal que* $x(t_0) = 0$, $y(t_0) = A > 0$ *interseca la curva* $y = G(x)$ *con* $x > 0$ *sólo si*

$$\limsup_{t\to+\infty}[\Omega_+(x) + G(x)] = +\infty. \tag{3}$$

Demostración. Supóngase que la condición (3) no se cumple; entonces existe un $M > 0$ finito tal que $\Omega_+(x) \leq M$ y $G(x) \leq M$ para todo $x \geq 0$. Para la solución referida en el lema se supondrá inicialmente que $A > K + M$ siempre que $y(t) \geq K + M$, $x'(t) \geq K$, y por consiguiente $x(t) \geq K(t - t_0)$ y existe $x^{-1}(s) \leq \dfrac{s}{K} + t_0$.

De (A_1) se deduce que $0 < b_1 \leq b(t) \leq 1$, y por consiguiente

$$\int_0^{x(t)} c(s)f[K(s - t_0)]dt \leq \frac{M}{b_1}, \tag{4}$$

pues $a(t) = b(t)c(t)$.

Integrando la segunda ecuación del sistema (2) se obtiene

$$y(t) \geq A - \frac{1}{K}\int_0^{x(t)} c(x^{-1}(s))f(s)ds, \tag{5}$$

y de aquí se infiere que

$$y(t) \geq A - \frac{1}{K}\int_0^{x(t)} c(x^{-1}(s))f(s)ds \geq A - \frac{M}{Kb_1}.$$

Tomando $A \geq \frac{1}{Kb_1}(b_1K^2 + b_1MK + M)$, $y(t)$ permanecerá por encima o sobre la recta $y = K + M$ para $t \geq t_0$, y por tanto no habrá soluciones oscilantes. ☑

Lema 1.5. *Si se cumple (A_1), entonces la trayectoria $(x(t),\ y(t))$ del sistema (2) tal que $x(t_0) = 0$, $y(t_0) = A < 0$ interseca la curva $y = G(x)$ con $x < 0$ sólo si se cumple*

$$\limsup_{x\to-\infty}[\Omega_-(x) - G(x)] = -\infty. \tag{6}$$

Este lema se demuestra de forma similar al anterior.

Lema 1.6. *Si se cumplen (A_1), (G_0), (F_1) y (3), entonces la trayectoria $(x(t),\ y(t))$ tal que $x(t_0) = 0$, $y(t_0) = A > 0$ interseca la curva $y = G(x)$ con $x > 0$.*

Demostración. Si $\limsup\limits_{x\to+\infty} G(x) = +\infty$, entonces por el campo de direcciones se infiere que tal trayectoria interseca la curva $y = G(x)$.

Si $G(x) \leq M$ para algún $M \in \mathbb{R}^{2n}$, entonces de (3), se deduce que

$$\limsup_{x\to+\infty} \Omega_+(x) = +\infty. \tag{7}$$

Para $t > t_0$ $y(t) \leq A$, e integrando la segunda ecuación del sistema (2), se obtiene

$$y(t) \leq A - \frac{b_1}{K}\int_0^{x(t)} c\left(\frac{a}{K} + t_0\right) f(s)ds. \tag{8}$$

Si $x(t) \to \infty$, entonces de (7), (8) y (G_0), y como $g(0) < 0$, existe un $\delta > 0$ tal que $xG(x) < 0$ si $x \in (-\delta, 0) \cup (0, \delta)$, y así $y(t) \to -\infty$, con lo cual se concluye que la trayectoria interseca la curva $y = G(x)$. Si $0 < n \leq x(t) \leq N$, entonces por el campo de direcciones se garantiza la validez del lema. ☑

Lema 1.7. *Si se cumplen (A_1), (G_0), (F_1) y (6), entonces la trayectoria $(x(t), y(t))$, tal que $x(t_0) = 0$, $y(t_0) = A < 0$, interseca la curva $y = G(x)$ con $x < 0$.*

Este lema se demuestra de forma similar al anterior.

A_2) Se dice que $a(t)$ satisface la condición (A_2) si satisface la condición (A_1) y además $0 < p_1 \leq a(t) \leq p_2 < \infty$ para todo t.

Lema 1.8. *Si se cumple la condición (A_2) y (F_1), entonces la trayectoria de (2) $(x(t), y(t))$, tal que $x(t_0) = x_0 > 0$, $y(t_0) = G(x_0)$, interseca la parte negativa del eje OY.*

La demostración de este lema se obtiene a partir del campo de direcciones y la forma de la tangente de la trayectoria.

Lema 1.9. *Si se satisface la condición (A_2) y (F_1), entonces la trayectoria $(x(t), y(t))$ de (2) tal que $x(t_0) = x_0 < 0$, $y(t_0) = G(x_0)$, intersecta la parte positiva del eje OY.*

En este lema se razona de forma similar al anterior. Los lemas anteriores nos permiten arribar a modo de conclusión al siguiente resultado.

Teorema 1.10. *Si se satisfacen las condiciones (A_2), (G_0) y (F_1), entonces todas las soluciones del sistema* (2) *son oscilantes sí y sólo sí las condiciones* (3) *y* (6) *se cumplen.*

Observación 1.11. Este resultado coincide con los obtenidos en [2, 3, 4, 5, 6, 8] cuando la función $G(x)$ es acotada.

Observación 1.12. Si $G(x)$ y $a(t)$ son acotadas y se satisfacen las otras condiciones aquí impuestas, entonces esta condición necesaria y suficiente coincide con la introducida en [7].

2. Presentación del modelo e implementación

Estudios realizados previamente nos han permitido llegar a plantear el siguiente modelo:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = -n\,P(x) - (c-d)x + n\,by, \\ \dfrac{dy}{dt} = -(b+e-f)y + P(x), \\ \dfrac{dz}{dt} = \left[\dfrac{c-d}{n}\right] x + (e-f)y, \end{cases} \tag{9}$$

más la ecuación de conservación de masas

$$N = x(t) + n\,y(t) + n\,z(t) + w(p), \tag{10}$$

donde $P(x)$ es la función de polimerización, la cual tiene la forma

$$P(x) = \sum_{i=1}^{2n} a_i x^i;$$

además:

- $x(t)$: Concentración de desoxi $Hb\ S$ en estado de monómeros o formando parte de unidades estructurales defectuosas. Estos pueden estar en equilibrio con los monómeros de Hb desoxi, oxi o monómeros modificados por la acción de agentes antipolimerizantes.
- $ny(t)$: Concentración de desoxi $Hb\ S$ en microtúbulos.
- $nz(t)$: Concentración de desoxi $Hb\ S$ en dominios.
- $w(p)$: Concentración oxi $Hb\ S$; depende de la presión parcial de oxígeno (p) en la sangre.

N: Concentración total de $Hb\ S$.

a_i: $(i = \overline{1,n})$ Coeficiente de la reacción de polimerización.

b: Coeficiente de la reacción de despolimerización.

c: Coeficiente de la reacción de cristalización por adición de monómeros de desoxi $Hb\ S$.

d: Coeficiente de la reacción de decristalización por separación de monómeros de desoxi $Hb\ S$.

e: Coeficiente de la reacción de cristalización por adición de microtúbulos.

f: Coeficiente de la reacción de decristalización por separación de microtúbulos.

n: Número de moléculas de $Hb\ S$ que forman la unidad estructural de los microtúbulos según datos de microescopía electrónica.

El cambio de variables

$$\begin{cases} u_1 = x, \\ u_2 = x + n\,y, \\ u_3 = x + n\,y + n\,z \end{cases}$$

reduce el sistema de ecuaciones diferenciales (2) al sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{cases} \dfrac{du_1}{dt} = -(b + c - d)u_1 + b\,u_2 - n\,P(u_1), \\ \dfrac{du_2}{dt} = -(c - d - e + f)u_1 - (e - f)u_2, \end{cases} \tag{11}$$

en la superficie invariante

$$x(t) + ny(t) + nz(t) = H.$$

Encontremos condiciones para el acotamiento de las trayectorias del sistema (11). Tomando como función de polimerización $P(u_1) = a_1 u_1 + a_3 u_1^3$, entonces el sistema (11) toma la forma

$$\begin{cases} \dot{u}_1 = -(b + c - d + n\,a_1)u_1 + bu_2 - n\,a_3 u_1^3, \\ \dot{u}_2 = -(c - d - e + f)u_1 - (e - f)u_2, \end{cases}$$

el cual tiene dos posiciones de equilibrio, $(0,0)$ y (h,k), donde

$$h = \sqrt{\frac{-(c - d + n\,a_1)(e - f) - b(c - d)}{n\,a_3(e - f)}},$$

$$k = \frac{-(c - d - e + f)}{e - f}\sqrt{\frac{-(c - d + n\,a_1)(e - f) - b(c - d)}{n\,a_3(e - f)}}.$$

Tomemos el cambio de variables

$$\begin{cases} v_1 = u_1 + h, \\ v_2 = u_2 + k; \end{cases}$$

entonces, el sistema trasladado al punto (h, k) tiene la forma:

$$\begin{cases} \dot{v}_1 = \dfrac{2(b + c - d + n\,a_1)(e - f) + 3b(c - d - e + f)}{e - f} v_1 \\ \qquad\qquad +bv_2 + 3n\,a_3\,h\,v_1^2 - n\,a_3 v_1^3, \\ \dot{v}_2 = -(c - d - e + f)v_1 - (e - f)v_2. \end{cases} \tag{12}$$

Este sistema puede ser llevado a una ecuación de Liénard, la cual tiene la forma

$$\ddot{v} + \left[A + 3n\,a_3 v^2 - 6n\,a_3\,p\,v\right]\dot{v} + n\,a_3(e - f)v^3 - 3n\,a_3\,p(e - f)v^2 - L\,v = 0, \tag{13}$$

donde

$$A = \frac{b(e - f) + (e - f)^2 - 2(c - d + n\,a_1)(e - f) - b(c - d)}{e - f}$$

y $L = [2(c - d + n\,a_1) + 2b(c - d) + 3b(e - f)]$; transformando la ecuación (13) a un sistema equivalente en el plano de Liénard, se obtienen:

$$\begin{cases} \dot{v} = w - \left[n\,a_3 v^3 - 3n\,a_3\sqrt{\dfrac{-(c - d + n\,a_1)(e - f) - b(c - d)}{n\,a_3(e - f)}}\,v^2 + A\,v\right], \\ \dot{w} = -n\,a_3(e - f)v^3 + 3n\,a_3 p(e - f)v^2 + \\ \qquad\qquad [(2c - 2d + 2n\,a_1 + 3b)(e - f) + 2b(c - d)]\,v. \end{cases} \tag{14}$$

En este sistema encontrado se ve que $a(t) = 1$, y por lo tanto

$$\Omega_+(v) = \Omega_-(v) = \int_0^v f(s)ds,$$

y en virtud del Teorema 1.10, se obtiene el

Teorema 2.1. *Si se cumplen las condiciones*

- $a_3 > 0$,
- $e > f$,
- $b(e - f) + (e - f)^2 > 2(c - d + n\,a_1)(e - f) + b(c - d)$,

entonces las soluciones del sistema (14) *son oscilantes.*

De las condiciones del Teorema 2.1 se deducen las impuestas en el Teorema 1.10, lo cual garantiza este resultado.

Referencias

[1] Eaton W. A. and Hofrichter J. "Sickle Cell Hemoglobin Polymerization". *Advan. Protein Chem.*, **40** (1990), 63–279.

[2] Ferrone F. A., Hofrichter J. and Eaton W. A. "Kinetics of Sickle Hemoglobin Polymerization. II A Double Nucleation Mechanism". *J.Mol. Biol.*, **183** (1985), 611–631.

[3] Serjean G. R. *Sickle Cell Disease*. Second edition, Oxford University Press, 1992, pp. 631.

[4] Colombo B., Guerchicoff E. y Martínez G. *Genética y clínica de las hemoglobinas humana*. Primera Edición, Editora Pueblo y Educación, 1993.

[5] Briehl R.W. and Guzmán A. E. "Fragility and Structure of Hemoglobin S Fiber and Gels and Their Consequences for Gelation Kinetics and Rheology". *Blood.*, **83** (1994), N° 2, 573–579.

[6] Wellems T. E. and Joseph R. "Crystallization of Deoxyhemoglobin S by Fiber Alignment and Fusion". *J. Mol. Biol.*, **135** (1979), 651–674.

[7] Agarwal G., Wang J. C., Kwong S., Cohen S. M., Ferrone F.A., Josephs R. and Briehl R. W. "Sickle Hemoglobin Fibers: Mechanisms of Depolymerization". *J. Mol. Biol.*, **322** (2002), 395–412.

[8] Colombo S., Svarch E. and Martínez G. *Introducción al estudio de las hemoglobinopatías*. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1982.

[9] Espinosa E., Svarch E., Martínez G. and Hernández P. "La anemia drepanocítica en Cuba. Experiencias de 30 años". *Rev. Cub. Hematol.* /Inmunol /Hemoter., **12** (1996), N° 2, 97–105.

[10] Herrick J. B. "Peculiar Elongated and Sickle–Shaped Red Blod Corpuscules in a Case of Severe Anemia". *Arch. Intern. Med.*, **6** (1910), 517–521.

[11] Mc Pherson A. "Current Approaches to Macromolecular Crystallization". *Eur. J. Biochem.*, **189** (1990), 1–23.

[12] Bobisud L. E. "Oscillation of Solution of Damped Nonlinear Equations". *Am. Math. Soc. of the Proceeding*, Vol. 23 (1969).

[13] Burton T. and Grimmer R. "On the Asimptotic Behaviour of Solution of $x'' + a(t)f(x) = 0$". *Proc. Comb. Phil. Soc.*, **70** (1971).

[14] Nápoles J. E. y Repilado J. A. "Prolongabilidad, acotamiento y oscilabilidad de las soluciones del sistema $x' = a(y) - b(y)f(x),\ y' = -a(t)g(x)$". *Revista de Ciencias Matemáticas*, U. H., # **1** (1994).

[15] Peña E. D. y Ruiz A. I. "Algunas condiciones de oscilabilidad de la ecuación $x'' + g(x)x' + a(t)f(x) = 0$". *Revista de Ciencias Matemáticas*, U. H., # **1** (2000).

[16] Repilado J. A., Ruiz. A. I. y Bernald. A. "Tratamiento analítico e identificación de un modelo matemático de transmisión de enfermedades". *Revista Ciencias Matemáticas,* Universidad de La Habana, Vol. 16, Nº 1, 1998.

[17] Repilado J. A. y Ruiz A. I. "Sobre algunas propiedades de las soluciones de la ecuación $u'' + a(t)f(u)h(u') = 0$". *Revista de Ciencias Matemáticas*, U. H., # **3** (1986).

[18] Repilado J. A. y Ruiz A. I. "Sobre el comportamiento de las soluciones de la ecuación $x'' + g(x)x' + a(t)f(x) = 0$ (II)". *Revista de Ciencias Matemáticas*, U. H., # **3** (1986).

[19] Sum Jitao and Zang Yimping. "A Necesary and Sufficient Condition for the Oscillation of Solution of Lienard Type Sistem with Multiple Singular Point". *Appl. Math. And Mechanic,* # **12** (1997).

[20] Vera S. y Ruiz A. I. "Sobre la oscilabilidad de las soluciones de la ecuación $x'' + a(t)f(x)h(x') = 0$". *Revista de Ciencias Matemáticas*, U. H., # **1** (1999).

[21] Yong Ki Kim. "A Note of the Oscillation Criterion of Solutions to the Second Order Nonlinear Differential Equation". *The Pure and Appl. Math.*, # **1** (1995).

Sandy Sánchez & Antonio I. Ruiz
Facultad de Matemática y Computación, Universidad de Oriente
Santiago de Cuba, Cuba.
e-mail: sandys@csd.uo.edu.cu,iruiz@csd.uo.edu.cu

Adolfo Fernández
Centro de Biofísica Médica, Universidad de Oriente
Santiago de Cuba, Cuba.
e-mail: adolfo@cbm.uo.edu.cu