

# Control de sistemas con comportamiento caótico mediante ecuaciones diferenciales con retardo

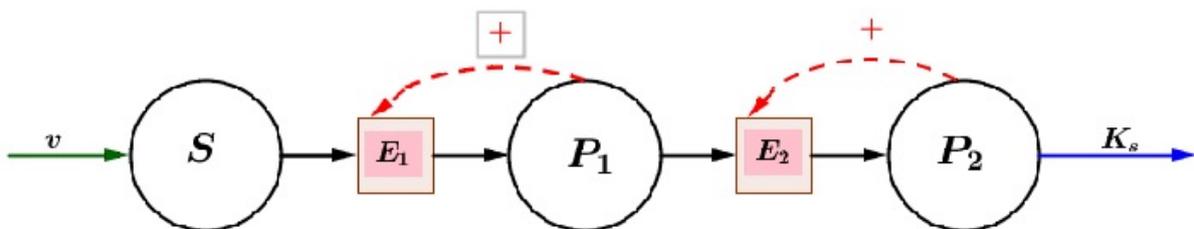
Carlos Alliera  
calliera@dm.uba.ar

## 1. Introducción: La Glucólisis

- Se trata de una antigua vía metabólica que consiste en la secuencia de reacciones que convierte una molécula de glucosa en dos de piruvato con la producción neta concomitante de dos moléculas de ATP (Adenosine Tri-Phosphate).
- Es un proceso anaeróbico, no requiere de oxígeno, puesto que data de una etapa en que la atmósfera no había acumulado mucho  $O_2$  y evolucionó con esta característica.
- En diversos tejidos y células de mamíferos (eritrocitos, médula renal, cerebro y espermatozoides) la glucosa es la única fuente de energía metabólica. Así también ocurre con algunos tejidos vegetales (tubérculos de papa).
- Las oscilaciones glicolíticas se observan en casos como los de las células  $\beta$  del páncreas, en la levadura o en los músculos.
- El modelo simplificado de 2 reacciones enzimáticas que veremos en este trabajo representa un prototipo de ruta metabólica autorregulada.
- Según Decroly-Goldbeter, se puede observar comportamiento transiente en el modelo glucolítico según los parámetros del sistema. En otros casos pueden observarse ciclos límites estables o estados estacionarios.
- Estos autores mencionan la pérdida de periodicidad en patologías como la respiración de Chayne-Stokes o en el conteo de células sanguíneas en casos de leucemia granulocítica crónica.
- Bajo ciertas condiciones, la ruta glucolítica de la levadura muestra comportamiento caótico ante el suministro periódico de glucosa.

## 2. El Modelo Glicolítico

### 2.1. Modelo acoplado de Decroly-Goldbeter (M1)



Las funciones incógnita son las concentraciones  $x$  del sustrato  $S$ ,  $y$  del producto  $P_1$  y  $z$  del producto  $P_2$  en función del tiempo  $t$ .

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \frac{v}{K_{m1}} - \sigma_1 \frac{x(1+x)(1+y)^2}{L_1 + (1+x)^2(1+y)^2}, \\ \frac{dy}{dt} = q_1 \sigma_1 \frac{x(1+x)(1+y)^2}{L_1 + (1+x)^2(1+y)^2} - \sigma_2 \frac{y(1+dy)(1+z)^2}{L_2 + (1+dy)^2(1+z)^2}, \\ \frac{dz}{dt} = q_2 \sigma_2 \frac{y(1+dy)(1+z)^2}{L_2 + (1+dy)^2(1+z)^2} - K_s z \end{cases} \quad (1)$$

Según Decroly [1] se puede obtener un atractor extraño variando los coeficientes del sistema, por ejemplo si tomamos:

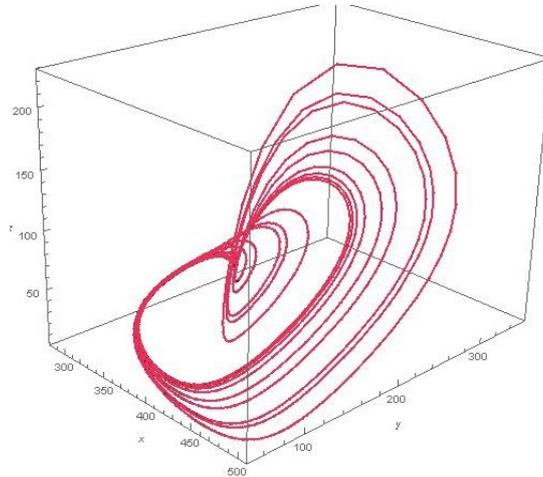
1.  $v$  es la constante de ingreso del sustrato  $S$ ,  $K_{m1}$  es la constante de Michaelis para  $E_1$ . En lo que sigue, consideraremos  $\frac{v}{K_{m1}} = \sigma_0$ .
2.  $\sigma_1, \sigma_2$  son los máximos en las actividades de las enzimas  $E_1$  y  $E_2$  respectivamente.
3. En el trabajo de [10] define el coeficiente de asimetría  $\Delta$  para la descomposición del complejo enzima-sustrato  $E_2P_1$ . Los autores afirman que esta descomposición se realiza mayoritariamente en la dirección de producir  $P_2$ , así que suele ser tan chica que se la toma como  $\Delta = 0$  (esto implica que  $d = 0$ ).
4. La constante  $d = \frac{K_{P1}}{K_{m2}} = \frac{\Delta}{\Delta + 1}$  donde  $K_{m2}$  es la constante de Michaelis de  $E_2$  para el sustrato  $P_1$ .
5.  $L_1$  y  $L_2$  son las constantes alostéricas de  $E_1$  y  $E_2$  respectivamente.
6.  $q_1 = \frac{K_{m1}}{K_{P1}}$  y  $q_2 = \frac{K_{P1}}{K_{P2}}$ .
7.  $K_s$  es la tasa de desintegración de  $P_2$ . Este término es usado como parámetro de bifurcación.

## 2.2. Un Modelo Caótico

Se han observado comportamientos caóticos para ciertos parámetros del modelo glicolítico según lo mencionado por [11], [10] y [1], por ejemplo si se consideran:

$$\sigma_0 = 0,45, \quad \sigma_1 = \sigma_2 = 10, \quad d = 0, \quad q_1 = 50, \quad q_2 = 0,02, \quad L_1 = 5 \times 10^8, \quad L_2 = 100 \quad (2)$$

Para  $K_s = 2$  puede observarse el siguiente atractor del sistema (1):



Basándonos en un trabajo de [6] vamos a aplicar un control tipo Pyragas ([5]) para estudiar modelos como este.

Con estos parámetros, el sistema tiene los siguientes puntos de equilibrio:

$$\begin{aligned} P_0 &= (x^*, y^*, z^*) = (31,2138; 152,188; 0,225) \\ P_1 &= (x^{**}, y^{**}, z^{**}) = (-32,1667; 152,188; 0,225) \end{aligned} \quad (3)$$

Para el análisis siguiente nos focalizaremos en el caso de  $P_0 = (x_0, y_0, z_0)$ , dadas sus coordenadas positivas (y recordando que trabajamos sobre concentraciones).

### 2.3. Un análisis previo

En este sistema, según la definición de [5]:

$$\mathbf{X}'(t) = \Phi(\mathbf{X}(t)) + K(\mathbf{X}(t) - \mathbf{X}(t - \tau)) \quad (4)$$

Donde  $\Phi : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$  representa las ecuaciones del sistema a estudiar,  $J_\Phi(P_0)$  su matriz jacobiana evaluada en el equilibrio,  $\mathbf{X}(t) = (x(t), y(t), z(t))$  las concentraciones incógnita del modelo  $\tau > 0$  es un retardo y la matriz de control  $K \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$  es elegida de tal forma que los autovalores de  $J_\Phi + K$  tengan parte real negativa como ocurre en el caso estudiado en el trabajo de [6].

Para el desarrollo del trabajo, observaremos una matriz de control de la forma:

$$K = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & k_1 & k_2 \\ 0 & k_3 & k_4 \end{pmatrix}$$

Dependiendo del modelo, y del retardo que incluiremos luego, puede convenir otro tipo de matriz, pero para ejemplificar usaremos esta con  $k_i \in \mathbb{R}$ ,  $i = 1, 2, 3, 4$ .

### 2.4. Aplicación de un control tipo Pyragas

Consideremos la matriz jacobiana del sistema evaluada en el equilibrio  $P_0$ :

$$J_\Phi(P_0) = \begin{pmatrix} -0,0270884 & -0,0056023 & 0 \\ 1,35442 & 0,132271 & -36,1916 \\ 0 & 0,00295688 & -1,27617 \end{pmatrix}$$

**Definición 1.** Diremos que una matriz  $K \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$  es Admisible si todos los autovalores de  $J_\Phi + K$  tienen parte real no positiva.

#### 2.4.1. La búsqueda de un retardo crítico

Observemos el sistema linealizado de (1) en torno a  $P_0$ :

$$\mathbf{X}'(t) = J_\Phi(P_0)\mathbf{X}(t)$$

donde

$$\tilde{x} = x - x^*, \quad \tilde{y} = y - y^*, \quad \tilde{z} = z - z^*$$

De esta manera, el sistema linealizado controlado resulta:

$$\mathbf{X}'(t) = J_\Phi(P_0)\mathbf{X}(t) + K(\mathbf{X}(t) - \mathbf{X}(t - \tau))$$

Por ejemplo, una matriz admisible que podemos tomar de referencia es:

$$K = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 3 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

puesto que los autovalores de  $J_{\Phi} + K$  resultan ser:

$$\Lambda = \{-0,571805 + 5,72724i, -0,571805 - 5,72724i, -0,0273747\}$$

Por lo tanto el sistema resultante es:

$$\begin{cases} x'(t) = 0,45 - \frac{10(x(t)(x(t)+1)(y(t)+1)^2)}{5 \cdot 10^8 + (x(t)+1)^2(y(t)+1)^2}, \\ y'(t) = -\frac{10(y(t)(z(t)+1)^2)}{(z(t)+1)^2 + 100} + \frac{500((x(t)+1)(y(t)+1)^2 x(t))}{5 \cdot 10^8 + (x(t)+1)^2(y(t)+1)^2} + 3(z(t) - z(t - \tau)), \\ z'(t) = \frac{0,2(y(t)(z(t)+1)^2)}{(z(t)+1)^2 + 100} - 2z(t) + (y(t) - y(t - \tau)), \\ x(t) = 31,214, \quad y(t) = 152,2, \quad z(t) = 0,22, \quad t < 0 \end{cases} \quad (5)$$

Nuestra idea no es *alejarnos mucho*<sup>1</sup> del equilibrio, por esto tomamos como condición inicial un punto cercano a  $P_0$ .

Es claro que cuando  $\tau = 0$  se tiene un comportamiento caótico como en (1), nos proponemos mediante un análisis similar al de Murray ([3], páginas 246-252) de un modelo de 3 ecuaciones, hallar un *retardo crítico*  $\tau_c > 0$  observando las raíces de una función trascendental. Para este  $\tau_c$  se aprecia la aparición de raíces de parte real nula de dicha función haciendo de este retardo un valor de bifurcación del sistema (5). Observemos el sistema linealizado de (5) donde apreciamos la aparición de los términos con retardo:

$$J_{\Phi}(P_0) + K = \begin{pmatrix} -0,0270884 & -0,0056023 & 0 \\ 1,35442 & 0,132271 & -33,1916 - 3e^{-s\tau} \\ 0 & 1,00296 - e^{-s\tau} & -1,27617 \end{pmatrix} \quad (6)$$

La ecuación característica de esta matriz es:<sup>2</sup>

$$P(s) := -s^3 - 1,17099s^2 + 30,1827se^{-s\tau} + 3se^{-2s\tau} + 0,817601e^{-s\tau} + 0,0812651e^{-2s\tau} - 33,1595s - 0,906876$$

Como nos proponemos hallar un retardo crítico, veamos que condiciones debe tener  $\tau_c$  para que existan raíces de parte real nula  $s = \omega_0 i$ :

$$\begin{aligned} P(\omega_0 i) = & -0,906876 - 33,1595i\omega_0 + 1,17099\omega_0^2 + i\omega_0^3 + 0,817601 \cos(\tau_c \omega_0) + 30,1827i\omega_0 \cos(\tau_c \omega_0) + 0,0812651 \cos(2\tau_c \omega_0) + \\ & 3i\omega_0 \cos(2\tau_c \omega_0) - 0,817601i \sin(\tau_c \omega_0) + 30,1827i\omega_0 \sin(\tau_c \omega_0) - 0,0812651i \sin(2\tau_c \omega_0) + 3i\omega_0 \sin(2\tau_c \omega_0) = 0 \end{aligned} \quad (7)$$

De manera similar al trabajo de Ruan-Wei [13], si separamos parte real e imaginaria de la ecuación anterior, obtenemos 2 familias de respuestas:

$$\omega_0 1 = \pm 0,0608661 \wedge \tau_{c1} = -32,859 (\pm 0,000833937 + k\pi), \quad k \in \mathbb{Z}$$

$$\omega_0 2 = \pm 7,68649 \wedge \tau_{c2} = \pm 0,260197 (\pm 1,38791 + k\pi), \quad k \in \mathbb{Z}$$

En cada caso, el mínimo tau positivo resultó:

$$\tau_{c1} = 0,0274023, \quad \tau_{c2} = 0,456302$$

<sup>1</sup> "Voy cargando mi dolor. Lejos de la gran ciudad que me ha visto florecer, en las calles más extrañas siento el alma oscurecer...". No es bueno estar lejos, puede valer también para melancólicas condiciones iniciales.

<sup>2</sup> Recordemos que  $e^{-s\tau} = \cos(s\tau) - i \sin(s\tau)$

Los diagramas de bifurcaciones para cada solución son:

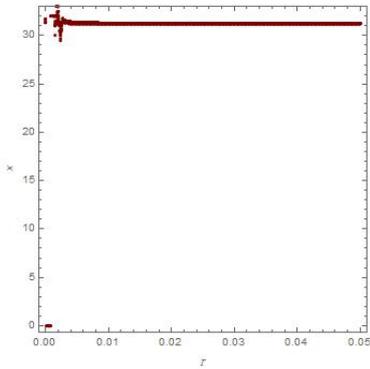


Figura 1: Bifurcaciones para  $x(t)$ .

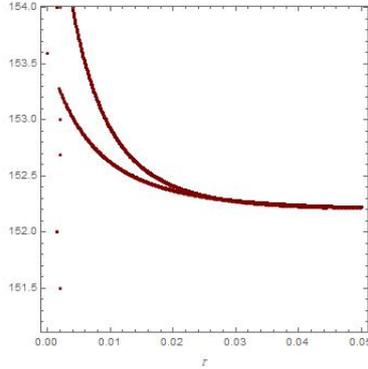


Figura 2: Bifurcaciones para  $y(t)$ .

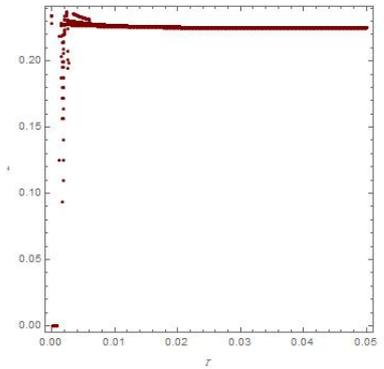


Figura 3: Bifurcaciones para  $z(t)$ .

En todos los casos se iteró considerando  $0 \leq \tau \leq 0,05$ .

Veamos las trayectorias obtenidas para los distintos valores de  $\tau_c$ :

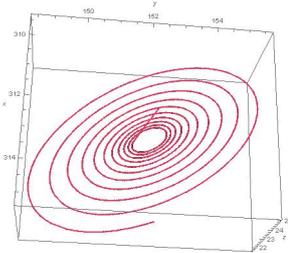


Figura 4: Trayectoria inestable para  $\tau = 0,015 < \tau_c$ .

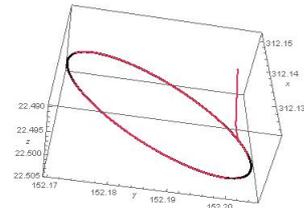


Figura 5: Ciclo límite para  $\tau = 0,0274023 \approx \tau_c$

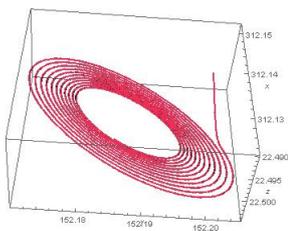


Figura 6: Trayectoria estable para  $\tau = 0,03 > \tau_c$ .

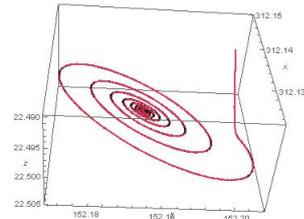


Figura 7: Trayectoria estable para  $\tau = 0,05 > \tau_c$ . Obsérvese que la convergencia es más rápida que para  $\tau$  más cercano a  $\tau_c$  (Figura 3).

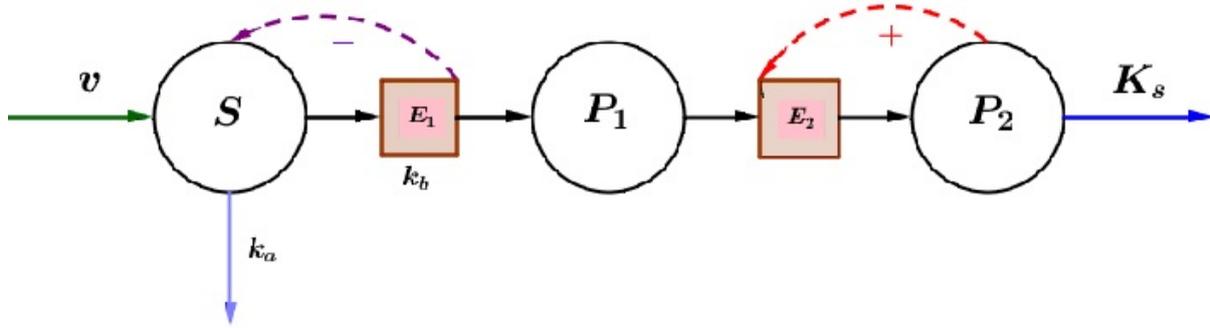
### 3. Un segundo modelo acoplado de enzimas catalizadas

Los parámetros del modelo propuesto por [10] son esencialmente los mismos a los de [1] para M2 con estos detalle distintivos:

1. Cuando parte del sustrato fluye en otra dirección,  $S$  no se transforma en  $P_1$ , genera otra transformación de primer orden con tasa constante  $k_a$ .

2. El producto intermedio  $P_1$  puede reproducir el sustrato  $S$  a través de una reacción de primer orden con tasa constante  $k_b$ .

### 3.1. El modelo para M2



$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \sigma_0 - \sigma_1 \frac{x}{K_A + x + K_A''x^2} - k_a x + k_b \frac{y}{q_1}, \\ \frac{dy}{dt} = q_1 \sigma_1 \frac{x}{K_A + x + K_A''x^2} - k_b y - \sigma_2 \frac{y(1+dy)(1+z)^2}{L_2 + (1+dy)^2(1+z)^2}, \\ \frac{dz}{dt} = q_2 \sigma_2 \frac{y(1+dy)(1+z)^2}{L_2 + (1+dy)^2(1+z)^2} - K_s z \end{cases} \quad (8)$$

#### 3.1.1. Los parámetros

$$\begin{aligned} \sigma_0 = 200, \quad \sigma_1 = 40000, \quad \sigma_2 = 8, \quad d = 0, \quad L_2 = 1000 \\ q_1 = 1,5, \quad q_2 = 0,065, \quad k_a = 0,85, \quad k_b = 1,32, \quad K_A' = 1000, \quad K_A'' = 0,3 \end{aligned} \quad (9)$$

Como antes, dejaremos  $K_s$  variable.

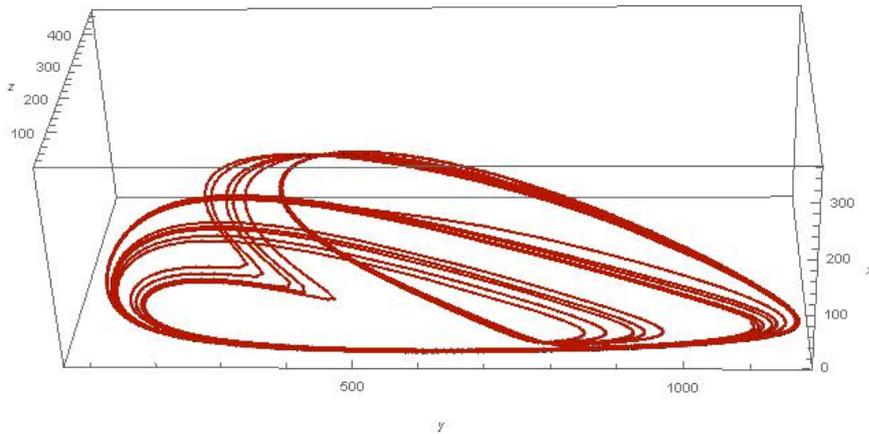


Figura 8: La trayectoria inestable del modelo 8 para los parámetros previos (9) donde  $50 < t < 200$ .

Con estos coeficientes los equilibrios resultantes son:

$$\begin{aligned}
P_1 &= (x^*, y^*, z^*) = (13,2691; 351,295; 9,5835) \\
P_2 &= (x^{**}, y^{**}, z^{**}) = (169,749; 722,885; 2,82917) \\
P_3 &= (x^{***}, y^{***}, z^{***}) = (229,243; 607,287; 0,261201)
\end{aligned} \tag{10}$$

A diferencia del modelo previo, todos los equilibrios tienen coeficientes positivos, los dos primeros son inestables y el último es estable, sin pérdida de generalidad tomaremos el primero.

### 3.1.2. La aplicación del control

Como en la sección anterior, usaremos alguna matriz admisible para determinar los coeficientes de control. En el equilibrio  $P_1$ , la matriz jacobiana resultó ser:

$$J_{\Phi}(P_1) = \begin{pmatrix} -34,1853 & 0,88 & 0 \\ 50,003 & -2,12582 & -48,1065 \\ 0 & 0,0523785 & 1,20692 \end{pmatrix}$$

Para esta jacobiana una matriz admisible es:

$$K = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & -7 & -3 \\ -2 & 7 & -1 \end{pmatrix}$$

puesto que los autovalores de  $J_{\Phi}(P_1) + K$  son:

$$\Lambda = \{-35,3264; -3,88891 + 18,1533i; -3,88891 - 18,1533i\}$$

Así que el sistema controlado es:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 200 - 40000 \frac{x}{1000 + x + 0,3x^2} - 0,85x + 1,32 \frac{y}{1,5}, \\ \frac{dy}{dt} = 60000 \frac{x}{1000 + x + 0,3x^2} - 1,32y - 8 \frac{y(1+z)^2}{1000 + (1+z)^2} - 7(y(t) - y(t-\tau)) - 3(z(t) - z(t-\tau)), \\ \frac{dz}{dt} = 0,52 \frac{y(1+z)^2}{1000 + (1+z)^2} - 1,92z - 2(x(t) - x(t-\tau)) + 7(y(t) - y(t-\tau)) - (z(t) - z(t-\tau)), \\ x(t) = 13, \quad y(t) = 352, \quad z(t) = 9,58, \quad t < 0 \end{cases} \tag{11}$$

Como en la sección anterior, tomamos una condición inicial constante *cercana* al equilibrio.

Así, la matriz asociada al sistema linealizado

$$J_{\Phi}(P_0) + K = \begin{pmatrix} -34,1853 & 0,88 & 0 \\ 50,003 & -9,12582 + 7e^{-s\tau} & 3e^{-s\tau} - 51,1065 \\ -2 + 2e^{-s\tau} & 7,05238 - 7e^{-s\tau} & 0,206923 + e^{-s\tau} \end{pmatrix}$$

Cuya función característica es en este caso:

$$P(\lambda, \tau) = -\lambda^3 + 8\lambda^2 e^{-\lambda\tau} - 43,1042\lambda^2 + 660,062\lambda e^{-\lambda\tau} - 28\lambda e^{-2\lambda\tau} + 13076e^{-\lambda\tau} - 951,909e^{-2\lambda\tau} - 619,427\lambda - 12175,8$$

Como ya hicimos antes, para hallar un  $\tau_c$  crítico veremos qué condiciones han de cumplirse para que  $P$  tenga una raíz imaginaria pura:

$P(\lambda, \tau_c) = 8i\omega^2 \sin(\tau_c\omega) + 660,062\omega \sin(\tau_c\omega) - 28\omega \sin(2\tau_c\omega) - 13076,1i \sin(\tau_c\omega) + 951,909i \sin(2\tau_c\omega) + 660,062i\omega \cos(\tau_c\omega) -$   
 $- 28.i\omega \cos(2\tau_c\omega) - 619,427i\omega - 8\omega^2 \cos(\tau_c\omega) + 13076,1 \cos(\tau_c\omega) - 951,909 \cos(2\tau_c\omega) + i\omega^3 + 43,1042\omega^2 - 12175,8 = 0$   
 Separando parte real e imaginaria se obtienen, otra vez, dos grupos de soluciones:

$$\omega_1 = \pm 26,9559 \quad \tau_{c1}(k) = \pm 0,0370976(\mp 2,17071 + 2\pi k)$$

$$\omega_2 = \pm 1,19884, \quad \tau_{c2}(k) = \pm 0,834138(\pm 0,00151158 + 2\pi k), \quad k \in \mathbb{Z}$$

El menor  $\tau_c > 0$  se obtiene para  $\omega_2$  cuando  $\tau_c = 0,00126086$ , los diagramas de bifurcación son:

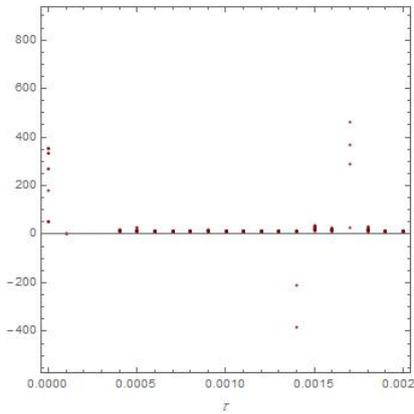


Figura 9: Bifurcaciones de función  $x(t)$  con  $0 < \tau < 0,002$ .

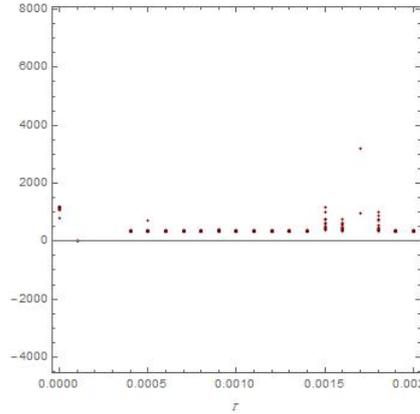


Figura 10: Bifurcaciones de función  $y(t)$  con  $0 < \tau < 0,002$ .

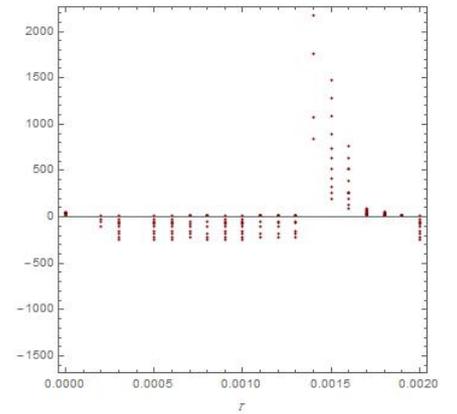


Figura 11: Bifurcaciones de función  $z(t)$  con  $0 < \tau < 0,002$ .

Mientras que los gráficos obtenidos fueron estos, para distintos retardos:

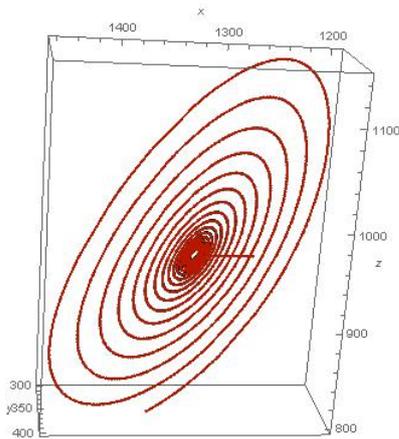


Figura 12: Trayectoria inestable para  $\tau = 0,001 < \tau_c$  con  $20 < t < 90$ .

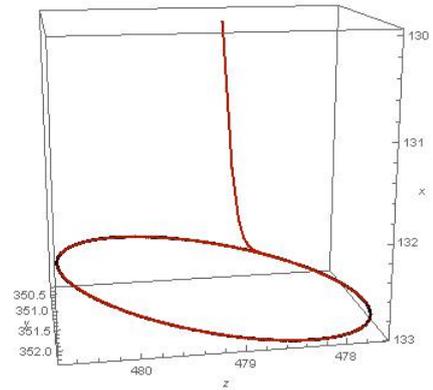


Figura 13: Ciclo límite para  $\tau = 0,00126086 \approx \tau_c$  con  $10 < t < 90$ .

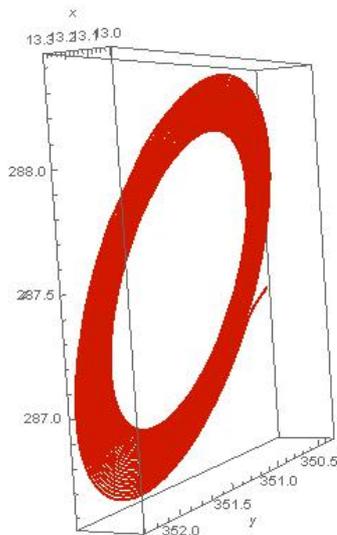


Figura 14: Trayectoria estable para  $\tau = 0,00128 > \tau_c$ . Se observa una lenta convergencia al equilibrio  $P_1$  para  $0 < t < 120$

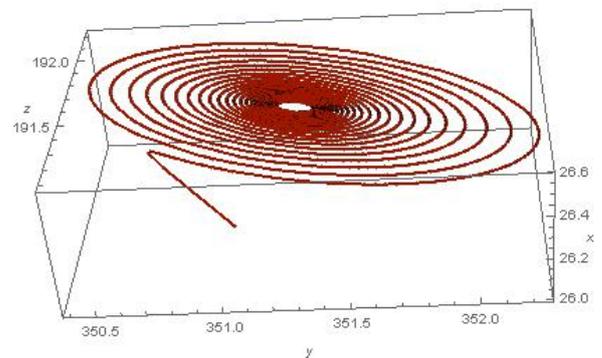


Figura 15: Trayectoria estable para un  $\tau = 0,002 \gg \tau_c$  más apartado del crítico. La convergencia es más rápida al equilibrio con  $0 < t < 120$ .

## 4. Miscelánea Caótica

- La evolución al caos se produce cuando el comportamiento del sistema pierde su regularidad y se torna impredecible más allá de que el modelo nunca deje de estar regido por leyes determinísticas fijas.
- Las fluctuaciones al azar suelen darse en la epidemiología, se ha probado que, según datos estadísticos de incidencia anual de enfermedades virales infantiles, mientras la rubéola presenta un comportamiento periódico, la varicela muestra variaciones en torno a un equilibrio estable. El sarampión refleja dinámica caótica independiente de la ciudad donde se realicen los registros, como ya se ha investigado en EEUU y Dinamarca.
- No siempre el caos es algo anormal, está bien que la actividad neuronal sea aperiódica. La periodicidad cerebral se produce durante ataques de epilepsia o ante la existencia de estímulos externos periódicos (inhalación o motivación).
- En cardiología se conocen los electrocardiogramas caóticos y son indicio de patologías como arritmias. Sin embargo, en personas sanas es razonable que la actividad cardíaca presente cierta aperiodicidad independiente de la actividad del sistema nervioso. En este caso la periodicidad tampoco es síntoma de salud, la actividad cardíaca *excesivamente* periódica suele darse previamente a un ataque cardíaco.
- También se observa caos en células  $\beta$  del páncreas, las cuales presentan actividad eléctrica al ser expuestas a agentes secretores de insulina, como la glucosa.
- El fenómeno caótico es atribuible a condiciones patológicas que afectan a ciertos sistemas fisiológicos como lo han estudiado Mackey y Glass ([14]).

## Referencias

- [1] OLIVIER DECROLY, ALBERT GOLDBETER, *Birhythmicity, chaos, and other patterns of temporal self-organization in a multiply regulated biochemical system*, Faculté des Sciences, Université Libre de Bruxelles, Proceedings of the National Academy of Sciences, 1982.
- [2] CHANGJIN XU, *Bifurcations for a Phytoplankton Model with time delay*, Electronic Journal of Differential Equations, Vol 2011 (2011) N°148, Texas State University - San Marcos, 2011.

- [3] JAMES DICKSON MURRAY, *Mathematical Biology. I. An Introduction*, Springer, Nueva York 2001.
- [4] FRANCO GENTILE, JORGE MOIOLA, EDUARDO PAOLINI, *On the study of bifurcations in delay-differential equations: A frequency-Domain approach*, International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol 22, N°6, 2011.
- [5] K. PYRAGAS, *Continuous control of chaos by self-controlling feedback*, Physics Letters A, Elsevier Science Publishers, Institute for Theoretical Physics, Technical University of Berlin, Germany, 1992.
- [6] GUENRONG CHEN, XINGHUO YU, *On Time-Delayed Feedback Control of Chaotic Systems*, IEEE Transactions on circuits and systems-I: Fundamental Theory and Applications, Vol 46, N°46, 1999.
- [7] F. M. ATAY, *Van Der Pol's Oscillator under delayed Feedback*, Journal of sound and Vibration, 333-339, N°46, Department of Mathematics, Koç University, Istanbul, Turquía, 1998.
- [8] A. FOURATI, M. FEKI, N. DERBEL, *Stabilizing the unstable periodic orbits of a chaotic system using model independent adaptive time-delayed controller*, Edit Springer, École Nationale d'Ingénieurs de Sfax, Túnez, 2010.
- [9] JINDE CAO, WENWU YU, *Stability and Hopf Bifurcation on a two-neuron system with time delay in the frequency domain*, International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol 17, N°4 1355–1366, World Scientific Publishing Company, Department of Mathematics, Southeast University, Nanjin, China 2007.
- [10] LI YUE XIAN, DING DA FU, XU JING-HUA, *Chaos and other temporal self-organization patterns in coupled enzyme catalysed systems*, Shanghai Institute of Biochemistry, Academia Sinica, Shanghai, China, 1984.
- [11] CHRISTOPHE LETELLIER, *Topological Analysis of Chaos in a Three-Variable Biochemical Model*, Acta Biotheretica No 50, pgs 1-13, Kluwer Academic Publishers, Université de Rouen, Francia, 2002.
- [12] CHANGJIN XU, MAOXIN LIAO, *Frequency Domain Approach for Hopf Bifurcation Analysis in a Single Mode Laser Model with Time Delay*, Journal of Mathematics Research, Vol. 2, No 3, Department of Mathematics (Central South University) - School of Mathematics and Physics (Nanhua University), China, 2010.
- [13] SHIGUI RUAN, JUNJIE WEI, *On the zeros of trascendental functions with applications to stability of Delay Differential Equations with two delays*, Dynamics of Continuous, Discrete and Impulsive Systems, Series A, Mathematical Analysis 10 (2003), pgs 863-874, Watam Press.
- [14] MACKEY, M. C - GLASS, L., *Oscillations and Chaos in Physiological Control Systems*, Science, New Series, Vol 197 (1977), pgs 287-289, New York.