ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΤΑΧΛΙΑΜΠΟΥΡΗΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Ένα ιδανικό μαθηματικό μοντέλο προσαρμοσμένο στην πραγματικότητα θα πρέπει να τηρεί ορισμένα κριτήρια:
- α) Το μοντέλο θα πρέπει να βασίζεται στην πραγματικότητα
- β) Το μοντέλο θα πρέπει να περιέχει έναν ελάχιστο αριθμό παραμέτρων.
- γ) Οι μεταβλητές που περιέχονται σ’ ένα μοντέλο, θα πρέπει να είναι μετρήσιμες έτσι ώστε να μπορούμε να συλλέξουμε πειραματικά δεδομένα για αυτό.
- δ) Οι προβλέψεις ενός μοντέλου θα πρέπει να έχουν μια ικανοποιητική ακρίβεια και να ταιριάζουν με τα πειραματικά δεδομένα.
- ε) Το μοντέλο θα πρέπει να ενισχύει την κατανόηση μας για την πραγματική κατάσταση.
- ζ) Το μοντέλο θα πρέπει να βασίζεται στη φυσιολογία.
- η) Το μοντέλο θα πρέπει να συμβάλει στη γνώση για την ανάπτυξη του όγκου τόσο σε μικροσκοπικό όσο και σε μακροσκοπικό επίπεδο.
- θ) Το μοντέλο θα πρέπει να παρουσιάζει εύρος δηλαδή να είναι εφαρμόσιμο σε διαφορετικούς ασθενείς με τον ίδιο τύπο καρκίνου.

ΕΚΘΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

$$n(t) = N_0 \exp(\lambda t) \quad \textbf{(1.1)}$$

ΜΟΝΤΕΛΟ GOMPERTZ

$$n(t) = N_0 \exp[\ln(\frac{N_\infty}{N_0}[1-\exp(-bt)])] \quad \textbf{(1.2)}$$

(
1

ΜΟΝΤΕΛΟ ΒΑΣΙΣΜΕΝΟ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

$$B = \sum_{C} [N_C B_C + E_C \frac{dN_C}{dt}] \qquad \textbf{(1.3)}$$

$$\frac{dm}{dt} = B(\frac{m_C}{E_C}) - m(\frac{B_C}{E_C}) \qquad \textbf{(1.4)}$$

$$\frac{dm}{dt} = B_0 \frac{m_C}{E_C} m^{\frac{3}{4}} - \frac{B_C}{E_C} m \qquad \textbf{(1.5)}$$

$$\frac{dm}{dt} = am^{\frac{3}{4}} - bm \qquad \textbf{(1.6)}$$

$$M = \left(\frac{a}{b}\right)^4 = \left(\frac{B_0 m_C}{B_C}\right)^4 \qquad \textbf{(1.7)}$$

$$\frac{dm}{dt} = am^{\frac{3}{4}}\left[1 - \left(\frac{m}{M}\right)^{\frac{1}{4}}\right] \qquad \textbf{(1.8)}$$

$$\left(\frac{m}{M}\right)^{\frac{1}{4}} = 1 - \left[1 - \left(\frac{m_0}{M}\right)^{\frac{1}{4}}\right] e^{(-at/4M^{\frac{1}{4}})} \qquad \textbf{(1.9)}$$

2.ΓΕΝΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΟΓΚΟΥ

$$\frac{dy}{dt} = ay^c + by^d \qquad (2.1)$$

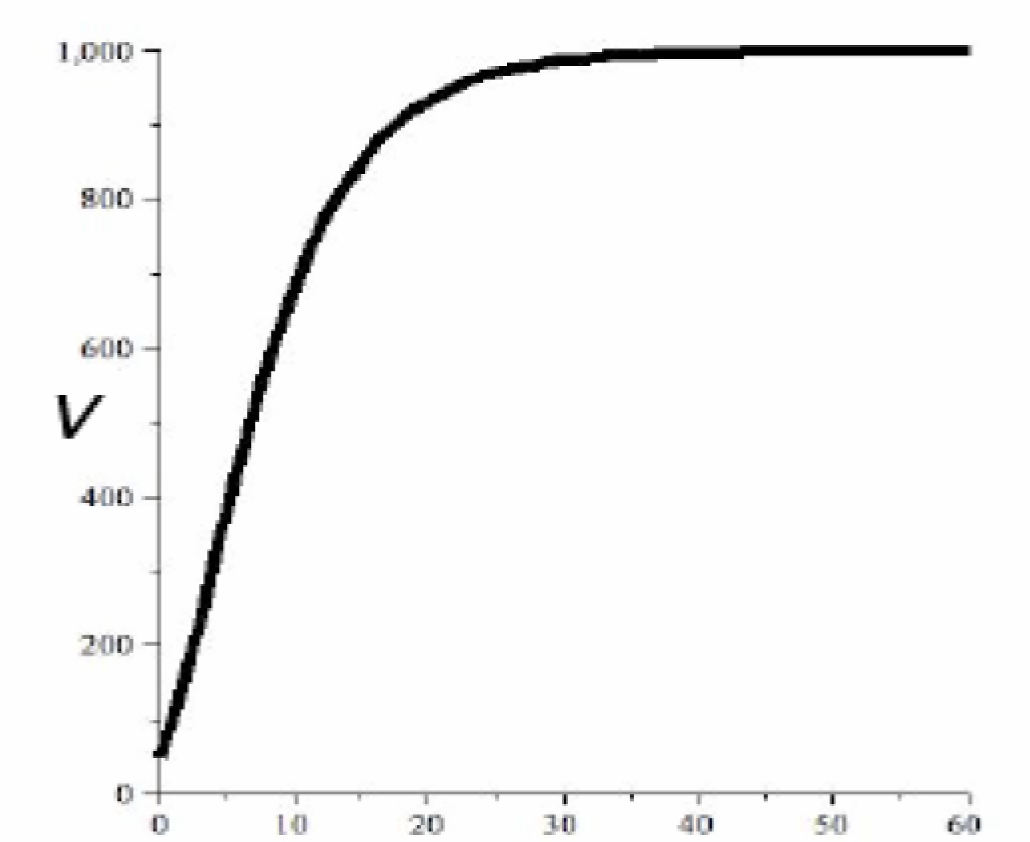
$$\frac{dV}{dt} = aV^c - bV^d \qquad (2.2)$$

$$\frac{dV}{dt} = aV - bV^2, V(0) = V_0 \qquad (2.3)$$

$$V(t)=\frac{aV_0}{bV_0+e^{-at}(a-bV_o)}=\frac{a}{b}\left[1-(1-\frac{a}{bV_0})e^{-at}\right]^{-1} \quad \textbf{(2.4)}$$

$$\frac{dV}{dt}=a\,V^{2/3}-b\,V,\ V(0)=V_0 \quad \textbf{(2.5)}$$

$$V(t)=\left[\frac{a}{b}-e^{-\frac{bt}{3}}\left(\frac{a}{b}-V_0^{\frac{1}{3}}\right)\right]^3 \quad \textbf{(2.6)}$$



Η λύση της (2.6) για a=5,b=1/2,Vo=50,συναρτήσει του χρόνου.

3.ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ GOMPERTZ

$$(a+\frac{B}{x})V^{c}+bxV^{c}[\frac{V^{x}-1}{x}]=aV^{c}+\frac{B}{x}V^{c}-bV^{c}+bV^{c+x} \quad \textbf{(3.1)}$$

$$\frac{dV}{dt}=AV^{c}+BV^{c}[\frac{V^{x}-1}{x}] \quad \textbf{(3.2)}$$

$$\lim_{x\to 0}\left[\frac{V^{x}-1}{x}\right]=\lim_{x\to 0}\frac{V^{x}\ln V-0}{1}=\ln V \quad \textbf{(3.3)}$$

$$\frac{dV}{dt}=AV^{c}+BV^{c}\ln V \quad \textbf{(3.4)}$$

Για c=1, η (3.4) αποτελεί την γενικευμένη εξίσωση Gompertz.

$$\frac{dV}{dt} = AV + BV \ln V \qquad \textbf{(3.5)}$$

$$\frac{dV}{dt} = aV - bV \ln V = V(a - b \ln V) \qquad \textbf{(3.6)}$$

$$\int \frac{1}{V(a - b \ln V)} dV = \int 1\, dt \qquad \textbf{(3.7)}$$

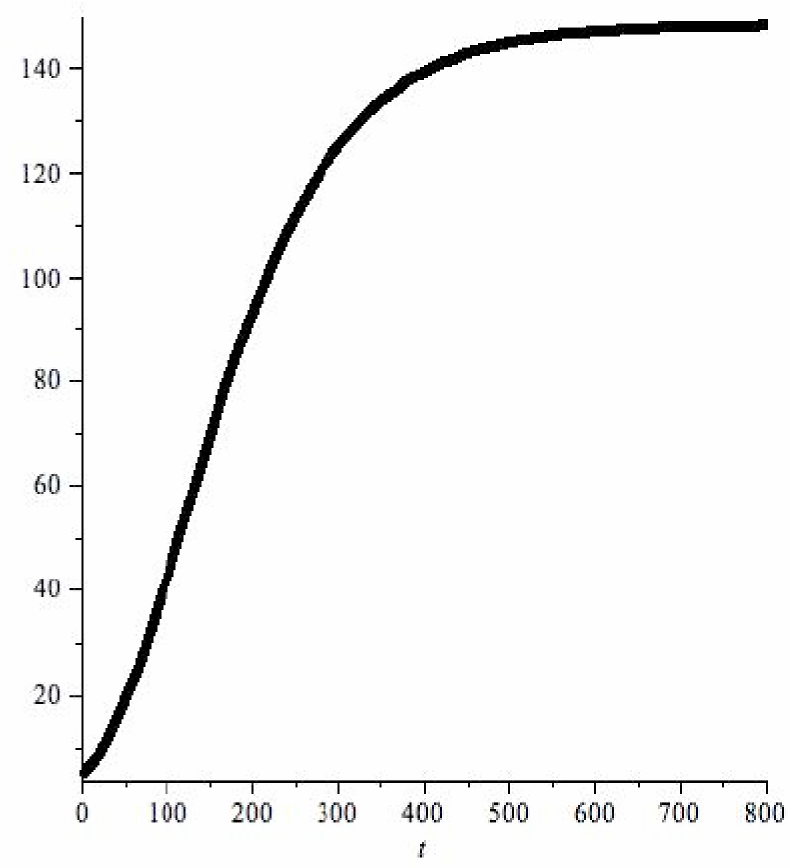
$$\int \frac{-1}{bu} du = \int 1\, dt \ \text{και} \ \int \frac{1}{u} du = \int -b\, dt \qquad \textbf{(3.8)}$$

$$\ln u = -bt + C \tag{3.9}$$

$$u = Ce^{-bt} \tag{3.10}$$

$$a - b\ln V = Ce^{-bt} \tag{3.11}$$

$$V = e^{\frac{a}{b} - \left(\frac{a}{b} - \ln V_0\right)e^{-bt}} \tag{3.12}$$



Η (3.12) συναρτήσει του χρόνου.

Μια εναλλακτική παράγωγος της εξίσωσης Gompertz που λαμβάνει υπόψη το γεγονός πως καθώς ο όγκος μεγαλώνει μειώνεται ο ρυθμός ανάπτυξης του.

$$\begin{cases} \dfrac{dV}{dt} = r(t)V \\ \dfrac{dr}{dt} = -kr \end{cases} \tag{3.13}$$

$$r(t) = r_0 e^{-kt}$$

$$\frac{dV}{dt} = r_0 e^{-kt} V \quad \textbf{(3.14)}$$

$$\ln V = -\frac{r_0}{k} e^{-kt} + C \quad \textbf{(3.15)}$$

$$V = C e^{-\frac{r_0}{k} e^{-kt}} \quad \textbf{(3.16)}$$

$$C = V_0 e^{\frac{r_0}{k}}$$

$$V = V_0 e^{\frac{r_0}{k}} e^{-\frac{r_0}{k} e^{-kt}} = e^{\ln V_0} e^{\frac{r_0}{k}} e^{-\frac{r_0}{k} e^{-kt}} = e^{\frac{r_0}{k} - \frac{r_0}{k} e^{-kt} + \ln V_0} \quad \textbf{(3.17)}$$

Εκτίμηση παραμέτρων της εξίσωσης Gompertz.

$$\ln V(t) = \ln V_0 + \ln e^{\frac{r_0}{k}} + \ln e^{-\frac{r_0}{k} e^{-kt}} \quad \textbf{(3.18)}$$

$$\ln V(t) = \ln V_0 + \frac{r_0}{k} - \frac{r_0}{k} e^{-kt}$$

$$\ln V(t) - \ln V(t-1) = -\frac{r_0}{k} e^{-kt} + \frac{r_0}{k} e^{-k(t-1)} = e^{-kt}\left(\frac{r_0}{k} e^{k} - \frac{r_0}{k}\right) \quad \textbf{(3.19)}$$

Θέτοντας: $$W(t) = Ae^{-kt}$$

$$W(t) = \ln V(t) - \ln V(t-1)$$

$$A = \left(\frac{r_0}{k} e^k - \frac{r_0}{k}\right) = \frac{r_0}{k}(e^k - 1)$$

$$Y(t) = \ln W(t) = \ln A - kt \qquad \textbf{(3.20)}$$

Χρήση μεθόδου ελάχιστων τετραγώνων

$$f(a,k)=\sum_{i=1}^{N}\left(a-ki-Y_i\right)^2 \qquad \textbf{(3.21)}$$

$$\frac{\partial f}{\partial a}=\sum_{i=1}^{N}2\left(a-ki-Y_i\right) \text{ και } \frac{\partial f}{\partial k}=\sum_{i=1}^{N}2\left(a-ki-Y_i\right)(-i) \qquad \textbf{(3.22)}$$

$$\sum_{i=1}^{N}2\left(a-ki-Y_i\right)=0 \text{ και } \sum_{i=1}^{N}2\left(a-ki-Y_i\right)(-i)=0 \qquad \textbf{(3.23)}$$

$$\sum_{i=1}^{N}a-\sum_{i=1}^{N}ki=\sum_{i=1}^{N}Y_i \text{ και } \sum_{i=1}^{N}-ai+\sum_{i=1}^{N}ki^2=-\sum_{i=1}^{N}Y_i i \qquad \textbf{(3.24)}$$

$$Na - \left(\sum_{i=1}^{N} i\right) k = \sum_{i=1}^{N} Y_i \quad \text{και} \quad \left(-\sum_{i=1}^{N} i\right) a + \left(\sum_{i=1}^{N} i^2\right) k = -\sum_{i=1}^{N} Y_i i \qquad \textbf{(3.25)}$$

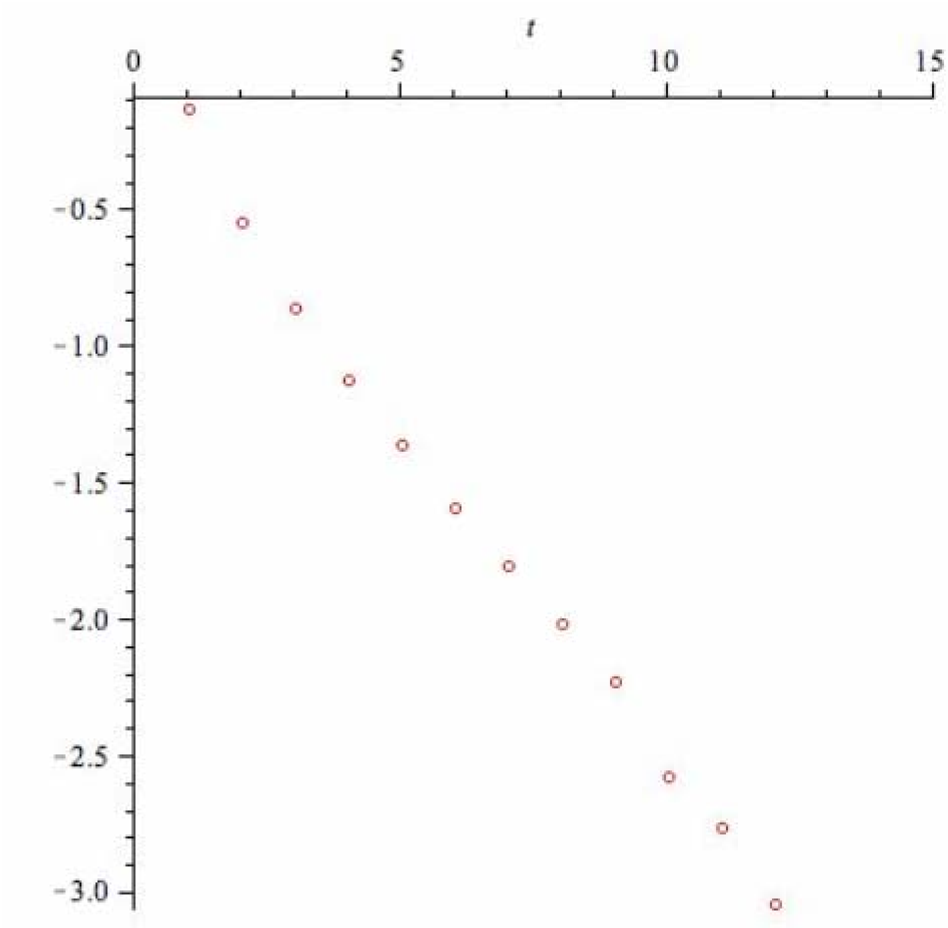
$$Na - \frac{N(N+1)}{2} k = \sum_{i=1}^{N} Y_i \quad \text{και} \quad \frac{-N(N+1)}{2} a + \frac{N(N+1)(2N+1)}{6} k = -\sum_{i=1}^{N} Y_i i \qquad \textbf{(3.26)}$$

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

t_i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
V_i	.147	.357	.641	.98	1.358	1.758	2.159	2.549	2.915	3.251	3.510	3.740	3.925

Πίνακας 3.1

Το μοντέλο Gompertz θα μας δώσει μια «καλή» προσαρμογή για τα παραπάνω εάν η γραφική της ln *W(t)* = ln(ln(*V(t)*) – *ln*(*V(t-1)*)) είναι μια ευθεία γραμμή.



Η αναπαράσταση του ln(*W(t)*) για το κοτόπουλο των δεδομένων του πίν.3.1 όπου *W(t)* = ln(*V(t)*) – ln(*V(t-1)*)

Στην περίπτωση αυτή έχουμε:

$$f(a,k) = 39.88968422a - 330.9345822k + 650k^2 - 156ak + 12a^2 + 42.17943682.$$

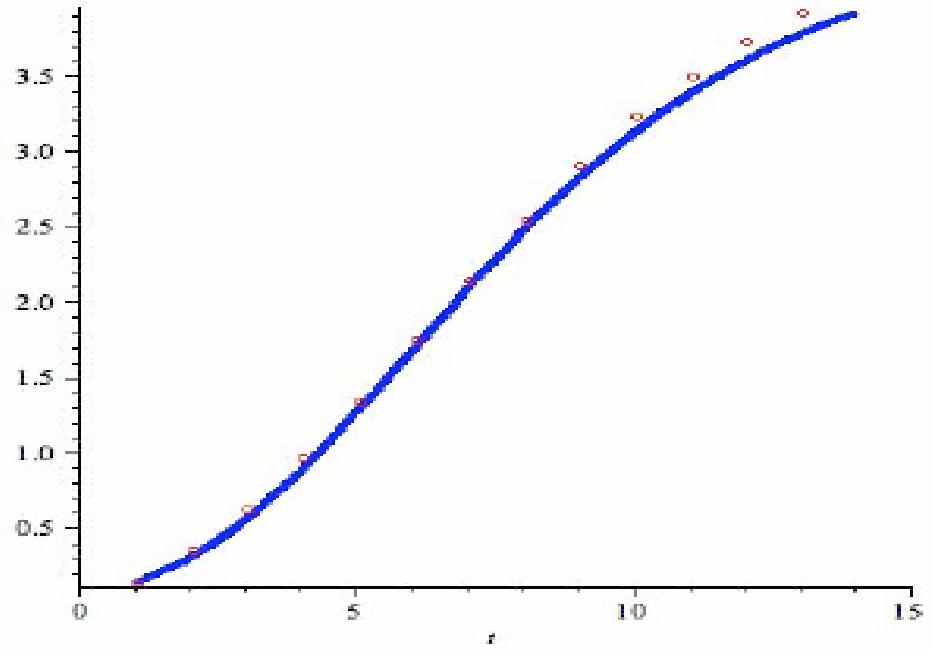
$$\begin{aligned} 1300k - 156a &= 330.9345821 \\ 156k - 24a &= 39.88968422 \end{aligned}$$

$$g(t) = 0.147e^{\frac{0.97}{0.25}} e^{\frac{-0.97}{0.25} e^{-0.25t}} = 4.479e^{-3.3888e^{-0.251t}}$$

Χρήση του: $\sum_{t=1}^{13} \left[V_t - g(t) \right]^2$

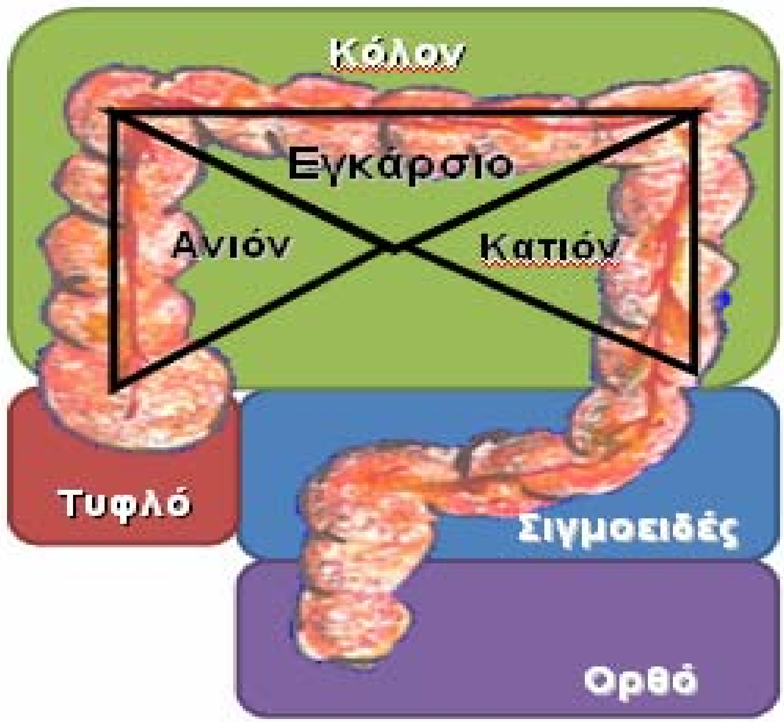
Εβδομάδα	Παρατηρ.Τιμή	Προβλ.Τιμή	Προβλ.-Παρατηρ.	Τετράγωνο Σφάλματος
1	0.147	0.1470000000	0.	0.
2	0.357	0.3130041117	0.0439958883	0.001935638187
3	0.641	0.5638686291	0.0771313709	0.005949248377
4	0.98	0.8917869927	0.0882130073	0.007781534657
5	1.358	1.274404471	0.083595529	0.006988212469
6	1.758	1.682896285	0.075103715	0.005640568007
7	2.159	2.089765703	0.069234297	0.004793387881

Πίνακας 3.2.Οι παρατηρούμενες και προβλεπόμενες τιμές για τα βάρη του κοτόπουλου που λαμβάνονται με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων.



Γραφική 3.6. Σύγκριση των τιμών του μοντέλου Gompertz (μπλε καμπύλη) με τα παρατηρούμενα δεδομένα (κόκκινα σημεία)

4.ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

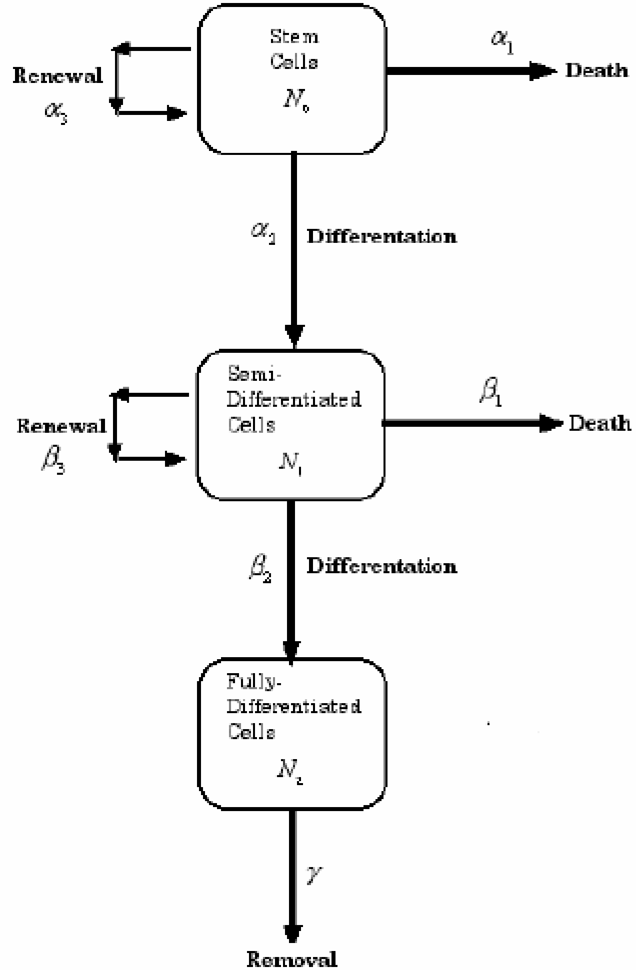


Εικόνα 4.1. Το παχύ έντερο του ανθρώπου και οι περιοχές του από http://www.moiracolonicclinic.com/images/colon.jpg.

$$\frac{dN_0}{dt} = \alpha_3 N_0 - \alpha_1 N_0 - \alpha_2 N_0 = (\alpha_3 - \alpha_1 - \alpha_2) N_0 \tag{4.1}$$

$$\frac{dN_1}{dt} = \beta_3 N_1 - \beta_1 N_1 - \beta_2 N_1 + \alpha_2 N_0 = (\beta_3 - \beta_1 - \beta_2) N_1 + \alpha_2 N_0 \tag{4.2}$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \beta_2 N_1 - \gamma N_2 \tag{4.3}$$



Εικόνα 4.4 Αναπαράσταση του μοντέλου για τα βλαστοκύτταρα.

$$\frac{dN_0}{dt} = (\alpha_3 - \alpha_1 - \alpha_2)N_0$$

$$\frac{dN_1}{dt} = (\beta_3 - \beta_1 - \beta_2)N_1 + \alpha_2 N_0$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \beta_2 N_1 - \gamma N_2$$

$$N_0(t) = N_{00} e^{(\alpha_3 - \alpha_1 - \alpha_2)t} = N_{00} e^{\alpha t} \qquad \textbf{(4.4)}$$

$$\frac{dN_1}{dt} - \beta N_1 = N_{00} e^{\alpha t} \qquad \textbf{(4.5)}$$

$$e^{-\beta t}\frac{dN_1}{dt}-\beta e^{-\beta t}N_1 = N_{00}e^{\alpha t}e^{-\beta t} \quad \textbf{(4.6)}$$

$$(e^{-\beta t}N_1)' = N_{00}e^{(\alpha-\beta)t} \quad \textbf{(4.7)}$$

$$N_1(t) = \frac{N_{00}}{\alpha-\beta}e^{\alpha t} + Ce^{\beta t} \quad \textbf{(4.8)}$$

$$N_1(t) = \frac{N_{00}}{\alpha-\beta}e^{\alpha t} + (N_{10} - \frac{N_{00}}{\alpha-\beta})e^{\beta t} \quad \textbf{(4.9)}$$

$$\left(e^{\gamma t}N_2\right)' = \frac{\beta_2 N_{00}}{\alpha-\beta}e^{\alpha t}e^{\gamma t} + \beta_2\left(N_{10} - \frac{N_{00}}{\alpha-\beta}\right)e^{\beta t}e^{\gamma t} \quad \textbf{(4.10)}$$

$$N_2(t) = \frac{\beta_2 N_{00}}{(\alpha-\beta)(\alpha+\gamma)} e^{\alpha t} + \frac{\beta_2\left(N_{10} - \frac{N_{00}}{\alpha-\beta}\right)}{\beta+\gamma} e^{\beta t} + Ce^{-\gamma t} \qquad \textbf{(4.11)}$$

$$N_1(t) = \frac{N_{00}}{\alpha-\beta} e^{\alpha t} + \left(N_{10} - \frac{N_{00}}{\alpha-\beta}\right) e^{\beta t} = \frac{N_{00}}{-\beta} + \left(N_{10} + \frac{N_{00}}{\beta}\right) e^{\beta t} \qquad \textbf{(4.12)}$$

$$\lim_{t\to\infty} N_1(t) = \lim_{t\to\infty} \frac{N_{00}}{-\beta} + \left(N_{10} + \frac{N_{00}}{\beta}\right) e^{\beta t} = \frac{N_{00}}{-\beta} = \frac{N_{00}}{\beta_1 + \beta_2 - \beta_3} \qquad \textbf{(4.13)}$$

$$\lim_{t\to\infty} N_2(t) = \lim_{t\to\infty} \left[\frac{\beta_2 N_{00}}{(\alpha-\beta)(\alpha+\gamma)} e^{\alpha t} + \frac{\beta_2\left(N_{10} - \frac{N_{00}}{\alpha-\beta}\right)}{\beta+\gamma} e^{\beta t} + Ce^{-\gamma t} \right]$$

$$= \frac{\beta_2 N_{00}}{(\alpha-\beta)(\alpha+\gamma)} \qquad \textbf{(4.14)}$$

$$\frac{dN_0}{dt} = \alpha_3 N_0 - \alpha_1 N_0 - (\alpha_2 + k_o N_o) N_0 = ([\alpha_3 - \alpha_1 - \alpha_2] - k_o N_o) N_0 \tag{4.15}$$

$$\frac{dN_1}{dt} = \beta_3 N_1 - \beta_1 N_1 - (\beta_2 + k_1 N_1) N_1 + (\alpha_2 + k_o N_o) N_0$$

$$= [(\beta_3 - \beta_1 - \beta_2) - k_1 N_1] N_1 + (\alpha_2 + k_o N_o) N_0$$

$$= [\beta - k_1 N_1] N_1 + (\alpha_2 + k_o N_o) N_0 \tag{4.16}$$

$$N_1 = \frac{\beta \pm \sqrt{\beta^2 + 4k_1 C}}{2k_1} \tag{4.17}$$

$$\frac{dN_2}{dt} = -\gamma N_2 + (\beta_2 + k_1) N_1 \tag{4.18}$$

$$N_2^* = \frac{N_1^*(\beta_2 + k_1 N_1^*)}{\gamma} \tag{4.19}$$

$$\frac{dN_0}{dt} = (\alpha_3 - \alpha_1 - \alpha_2)N_0 - \frac{k_0 N_0^2}{1 + m_0 N_o} = \alpha N_0 - \frac{k_0 N_0^2}{1 + m_0 N_o} \tag{4.20}$$

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= (\beta_3 - \beta_1 - \beta_2)N_1 - \frac{k_1 N_1^2}{1 + m_1 N_1} + \alpha_2 N_0 + \frac{k_0 N_0^2}{1 + m_0 N_o} \\ &= \beta N_1 - \frac{k_1 N_1^2}{1 + m_1 N_1} + \alpha_2 N_0 + \frac{k_0 N_0^2}{1 + m_0 N_o} \end{aligned} \tag{4.21}$$

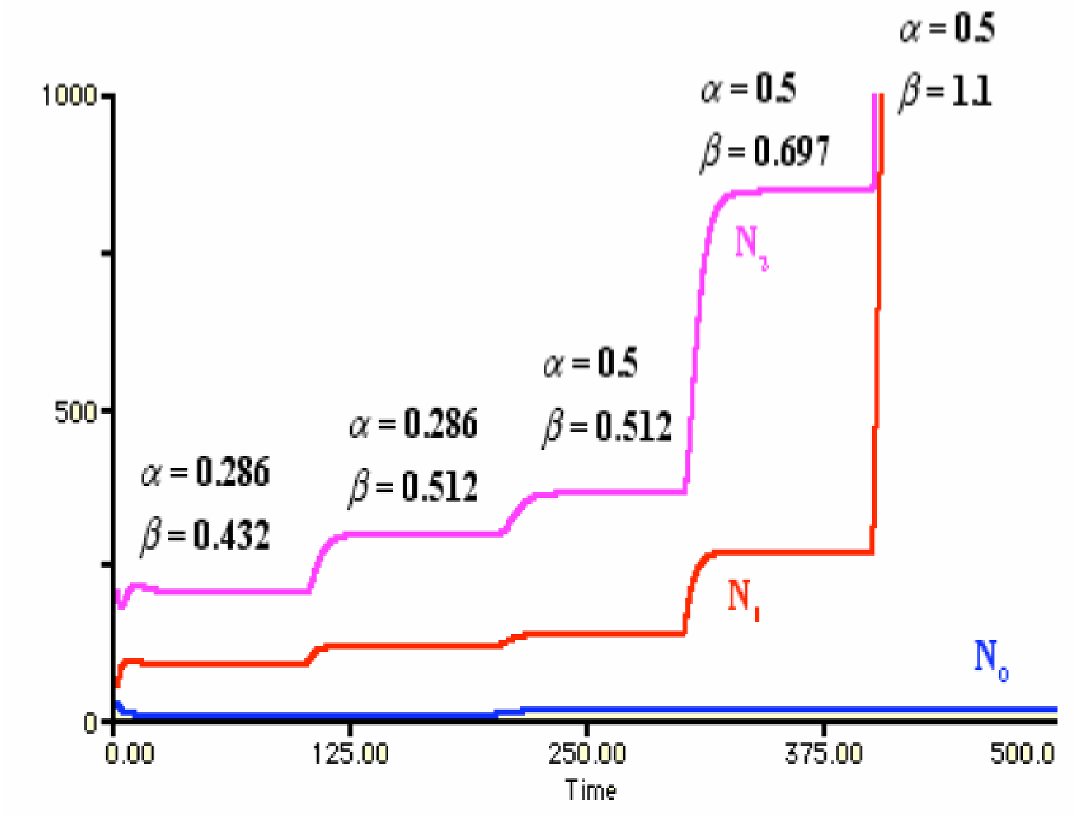
$$\frac{dN_2}{dt} == -\gamma N_2 + \beta_2 N_1 + \frac{k_1 N_1^2}{1 + m_1 N_1} \tag{4.22}$$

$$\frac{dN_1}{dt} = \beta N_1 - \frac{k_1 N_1^2}{1 + m_1 N_1} + \alpha_2 N_0 + \frac{k_0 N_0^2}{1 + m_0 N_o}$$

$$= N_1 \left(\beta - \frac{k_1 N_1}{1 + m_1 N_1} \right) + \alpha_2 N_0 + \frac{k_0 N_0^2}{1 + m_0 N_o}$$

$$= N_1 \left(\beta - \frac{k_1}{\frac{1}{N_1} + m_1} \right) + \alpha_2 N_0 + \frac{k_0 N_0^2}{1 + m_0 N_o} \qquad \textbf{(4.23)}$$

$$(k_1 - \beta m_1) N_1^2 - (\beta + D m_1) N_1 - D = 0 \qquad \textbf{(4.24)}$$



Γραφική αναπαράσταση των τριών μεταλλάξεων.

5. ΠΡΟΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΥΜΠΑΓΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ.

$$\left\{\begin{aligned}
\frac{d}{dt}C &= \alpha_1 C\left[1-\frac{C}{k_1(E)}-\frac{\beta'_1 T}{k_1(E)}\right] \\
&\quad -\mu_1 C - C_m\delta_D(t) \\
\frac{d}{dt}E &= \alpha_2 E\left[1-\frac{E}{k_2(C)}\right]-\gamma ET-\mu_2 E \\
\frac{d}{dt}T &= C_m\delta_D(t)+\alpha_3 AT\left(1-\frac{T}{k_3}\right) \\
&\quad +\alpha'_3 T\left[1-\frac{T}{k_1(E)}-\frac{\beta'_2 C}{k_1(E)}\right]-\mu_3 T \\
\frac{d}{dt}P &= \gamma ET-\delta P-\mu_4 P \\
\frac{d}{dt}A &= \delta P+\varepsilon TA\left(1-\frac{A}{k_4}\right)-\mu_5 A
\end{aligned}\right.$$

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}C = \alpha_1 C\left(1 - \frac{C}{k_1}\right) - \beta_1 CT - \mu_1 C \\ \frac{d}{dt}E = \alpha_2 E\left(1 - \frac{E}{k_2}\right) - \gamma ET - \mu_2 E \\ \frac{d}{dt}T = \alpha_3 AT\left(1 - \frac{T}{k_3}\right) - \beta_2 CT - \mu_3 T \\ \frac{d}{dt}P = \gamma ET - \delta P - \mu_4 P \\ \frac{d}{dt}A = \delta P + \varepsilon TA\left(1 - \frac{A}{k_4}\right) - \mu_5 A \end{cases} \qquad (5.1)$$

$$\begin{aligned} &(C(0) = C_0 - C_m, E(0) = E_0, \\ &T(0) = C_m, P(0) = 0, A(0) = 0), \end{aligned} \qquad (5.2)$$

$$\begin{cases} C_0 = \frac{k_1}{\alpha_1}(\alpha_1 - \mu_1) \\ E_0 = \frac{k_2}{\alpha_2}(\alpha_2 - \mu_2), \end{cases} \qquad (5.3)$$

$$\begin{cases} \bar{C} = \frac{k_1}{\alpha_1}\left[(\alpha_1 - \mu_1) - \beta_1 \bar{T}\right] \\ \bar{E} = \frac{k_2}{\alpha_2}\left[(\alpha_2 - \mu_2) - \gamma \bar{T}\right] \\ \bar{P} = \frac{\gamma k_2}{(\mu_4+\delta)\alpha_2}\left[(\alpha_2 - \mu_2) - \gamma \bar{T}\right]\bar{T} \\ \bar{A} = \frac{k_3}{k_3 - \bar{T}}\left[\frac{\mu_3}{\alpha_3} + \frac{\beta_2 k_1}{\alpha_3\alpha_1}(\alpha_1 - \mu_1) - \frac{\beta_1\beta_2 k_1}{\alpha_3\alpha_1}\bar{T}\right], \end{cases} \tag{5.4}$$

$$f(T) = g(T) \equiv g_1(T) + g_2(T) \tag{5.5}$$

$$\begin{cases} f(T) = \frac{\gamma\delta k_2}{(\mu_4+\delta)\mu_5\alpha_2 k_3}\left[(\alpha_2 - \mu_2) - \gamma T\right] \\ \qquad \times (k_3 - T)^2 T \\ g_1(T) = \left(1 - \frac{\varepsilon}{\mu_5}T\right)(k_3 - T) \\ \qquad \times \left[\frac{\mu_3}{\alpha_3} + \frac{\beta_2 k_1}{\alpha_3\alpha_1}(\alpha_1 - \mu_1) - \frac{\beta_1\beta_2 k_1}{\alpha_3\alpha_1}T\right] \\ g_2(T) = \frac{\varepsilon k_3}{\mu_5 k_4}T \\ \qquad \times \left[\frac{\mu_3}{\alpha_3} + \frac{\beta_2 k_1}{\alpha_3\alpha_1}(\alpha_1 - \mu_1) - \frac{\beta_1\beta_2 k_1}{\alpha_3\alpha_1}T\right]^2 \end{cases} \tag{5.6}$$

$$\begin{cases} T_C = \frac{\alpha_1 - \mu_1}{\beta_1} \\ T_E = \frac{\alpha_2 - \mu_2}{\gamma} \\ T_A = k_3 \end{cases} \qquad (5.7)$$

$$\begin{aligned} T_g &= \frac{\alpha_1 \alpha_3}{\beta_1 \beta_2 k_1} \left[\frac{\mu_3}{\alpha_3} + \frac{\beta_2 k_1}{\alpha_3 \alpha_1} \left(\alpha_1 - \mu_1 \right) \right] \\ &= \frac{\alpha_1 \mu_3}{\beta_1 \beta_2 k_1} + \frac{\alpha_1 - \mu_1}{\beta_1} \end{aligned} \qquad (5.8)$$

$$\begin{cases} \bar{C} = 0 \\ \bar{E} = \frac{k_2}{\alpha_2} \left[\left(\alpha_2 - \mu_2 \right) - \gamma \bar{T} \right] \\ \bar{P} = \frac{\gamma k_2}{(\mu_4 + \delta) \alpha_2} \left[\left(\alpha_2 - \mu_2 \right) - \gamma \bar{T} \right] \bar{T} \\ \bar{A} = \frac{k_3 \mu_3}{\alpha_3 (k_3 - \bar{T})} \end{cases} \qquad (5.9)$$

$$0 = \left(1 - \frac{\varepsilon}{\mu_5} T\right)(k_3 - T) + \frac{\varepsilon k_3}{\mu_5 k_4} T \times \left[\frac{\mu_3}{\alpha_3} + \frac{\beta_2 k_1}{\alpha_3 \alpha_1}(\alpha_1 - \mu_1) - \frac{\beta_1 \beta_2 k_1}{\alpha_3 \alpha_1} T\right] \tag{5.10}$$

$$\begin{cases} \bar{C} = \frac{k_1}{\alpha_1}\left[(\alpha_1 - \mu_1) - \beta_1 \bar{T}\right] \\ \bar{E} = \frac{k_2}{\alpha_2}(\alpha_2 - \mu_2) \\ \bar{P} = 0 \\ \bar{A} = \frac{k_3}{k_3 - \bar{T}}\left[\frac{\mu_3}{\alpha_3} + \frac{\beta_2 k_1}{\alpha_3 \alpha_1}(\alpha_1 - \mu_1) - \frac{\beta_1 \beta_2 k_1}{\alpha_3 \alpha_1} \bar{T}\right] \end{cases} \tag{5.11}$$

$$\begin{cases} f(T) = \frac{\gamma \delta k_2}{(\mu_4 + \delta)\mu_5 \alpha_2 k_3}\left[(\alpha_2 - \mu_2) - \gamma T\right] \times (k_3 - T) T \\ g(T) = \frac{\mu_3}{\alpha_3} + \frac{\beta_2 k_1}{\alpha_3 \alpha_1}(\alpha_1 - \mu_1) - \frac{\beta_1 \beta_2 k_1}{\alpha_3 \alpha_1} T \end{cases} \tag{5.12}$$