



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS

FACULTAD DE CIENCIAS

UN MODELO SIMPLE DE SECRECIÓN DE INSULINA

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

IRENE DE TERESA TRUEBA

DIRECTOR DE LA TESINA: DR. GUSTAVO CRUZ PACHECO

MÉXICO, D.F.

JUNIO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice general

1. Introducción	3
2. Diabetes Mellitus Tipo 2	5
2.1. La Diabetes Mellitus	5
2.1.1. El descubrimiento de la Diabetes Mellitus	5
2.1.2. El acoplamiento de secreción de insulina por estimulación de glucosa (GSISC)	6
2.1.3. El desarrollo de la Diabetes Mellitus y la obesidad	8
2.2. La célula β	9
2.2.1. Los canales iónicos	10
2.2.2. Obstáculos experimentales para el estudio de las células β . . .	11
2.2.3. El potencial de reposo y la glucosa	11
3. El modelo	13
3.1. EL modelo de Arthur Sherman	13
3.1.1. El planteamiento del modelo	14
3.1.2. El análisis del modelo: variables rápidas y lentas	17
3.1.3. Una modificación al modelo: la acción de la glucosa y los tiem- pos de estabilización de $g_{K(ATP)}$	24
4. Conclusiones	37
Bibliografía	39

Capítulo 1

Introducción

La diabetes mellitus, que constituye un desorden metabólico originado por la falta de regulación en los niveles de glucosa, es una enfermedad presente en todas las regiones del mundo, y cuyas causas aún no han sido comprendidas en su totalidad. Normalmente esta enfermedad se presenta de tres formas esencialmente distintas, que se conocen como diabetes mellitus gestacional (es la que ocurre durante la etapa fetal), diabetes mellitus tipo 1 o infantil, y diabetes mellitus tipo 2. Cada una de ellas se distingue por el mecanismo que la dispara. Por ejemplo, la diabetes tipo 1 es el resultado de una reacción autoinmune: el sistema inmunológico de la persona (que en este caso normalmente son niños) ataca las células β (las células pancreáticas encargadas de la secreción de insulina), destruyéndolas casi por completo, y provocando una insuficiencia absoluta en la regulación de los niveles de glucosa que desencadena finalmente la serie de desórdenes metabólicos que se identifican como diabetes. En cambio, la diabetes tipo 2, que se presenta normalmente entre adultos, está más asociada a la resistencia frente a la insulina. Es decir, el paciente desarrolla este síndrome no sólo por la insuficiencia en las cantidades de insulina, sino por la falta de respuesta a esa sustancia.

En los últimos años se ha producido una epidemia global de diabetes mellitus tipo 2 que resulta alarmante, y que parece crecer en algunas regiones de manera descontrolada. Por citar un ejemplo, hay estudios que alertan sobre la posibilidad de que en el año 2030 la cantidad de gente que padecerá diabetes tipo 2 incrementará hasta en un 150 % en países como China, India, y algunos otros de Asia central [3].

Ante este escenario, la necesidad de entender cuáles son los mecanismos que conducen a esta enfermedad, se ha convertido en un punto central. Y aunque ha habido grandes avances en el conocimiento de los factores que contribuyen en el desarrollo de la diabetes tipo 2, no se ha esclarecido por completo de qué manera el organismo desarrolla este desorden metabólico.

Existe un consenso general entre los especialistas en este tema respecto al tipo de factores que contribuyen al desarrollo de la diabetes tipo 2, y, por ejemplo, se sabe que un estilo de vida sedentario, y una dieta excesiva en nutrientes constituyen uno de los ejes principales en el disparo de esa enfermedad. Sin embargo, también se reconoce que el factor genético juega un papel fundamental, aunque la comprensión de los mecanismos bioquímicos que están implicados en el desarrollo de la diabetes tipo 2 no se ha alcanzado todavía, a pesar de que se han hecho logros importantes, y a pesar de la cantidad de investigación que se realiza en este campo.

En este trabajo nos ocuparemos de una muy pequeña parte de este problema. Mostraremos un modelo matemático muy simple, propuesto originalmente por el Dr. Arthur Sherman, a través del cual se simulan los mecanismos eléctricos que, a nivel celular, intervienen en la secreción de insulina. En el primer capítulo se dará una explicación general de los procesos fisiológicos que están implicados en el complejo proceso de secreción de la insulina, y se mostrarán cuáles son los fenómenos de tipo bioquímico, que, a nivel celular, están asociados a la liberación de los gránulos de insulina. En el capítulo 2 se planteará el modelo de A. Sherman, y se explicará con detalle cuáles son los factores que éste toma en cuenta en ese modelo, y cuáles son los efectos que el modelo logra reflejar, y que permiten asociar las actividades eléctricas de la membrana celular con la secreción de la insulina.

El análisis del modelo se hará con herramientas analíticas y numéricas. Todas las figuras que aparecen en el texto fueron elaboradas por mí. Los diagramas de bifurcaciones se hicieron con el programa xppaut, cuyo autor es G. Bard Ermentrout, y que puede ser instalado desde la página <http://www.math.pitt.edu/~bard/xpp/xpp.html> de manera gratuita. Las figuras que muestran las trayectorias de los sistemas están hechas algunas veces con xppaut, aunque en su mayoría son resultado de un programa escrito en Matlab elaborado por mí, que implementa un método de Euler.

Capítulo 2

Diabetes Mellitus Tipo 2

2.1. La Diabetes Mellitus

2.1.1. El descubrimiento de la Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es un padecimiento que ha sido documentado desde hace ya varios siglos. Se sabe que Areteo de Capadocia (s. II d.n.e.) lo identificó, y aparece posteriormente también mencionado en los textos de Avicena (s.XI d.n.e.). Sin embargo fue hasta 1679 que Thomas Willis hizo una descripción exhaustiva de su sintomatología y se entendió como entidad clínica. De hecho es a Willis a quien se debe el apelativo mellitus (que hace referencia a la miel), pues detectó el sabor dulce de la orina de quienes padecían esta enfermedad.

A finales del siglo XVIII, varios médicos ingleses, entre quienes se encuentran Dopson, Frank, Cawley y Rollo, hicieron importantes descubrimientos. Entre otras cosas, Rollo descubrió que un cambio en la dieta favorecía notablemente a los pacientes, y llegó a pensar que se trataba de un malestar gástrico. Sin embargo, en 1848 Claude Bernard hizo un descubrimiento fundamental que cambió por completo la dirección de las investigaciones realizadas hasta entonces respecto a esta enfermedad: descubrió el glucógeno hepático, y logró provocar la presencia de glucosa en la orina mediante la excitación de los centros bulbares. Más o menos en la misma época, Bouchardat, otro clínico francés, enfatizó la importancia de la obesidad y de la vida sedentaria en el desarrollo de la diabetes, y marcó las normas para su tratamiento,

basadas en un cambio sustancial en la dieta de los pacientes, que consistía en la supresión de los glúcidos (glucosa, sacarosa, etc.).

Fueron muchos los médicos que dedicaron sus esfuerzos al estudio de la diabetes durante la segunda mitad del s.XIX, y entre ellos destacan Mering y Minkowski, quienes realizaron en 1889 el procedimiento de extirpación y estudio del páncreas, que constituyó un paso esencial, pues fueron capaces de mostrar la importancia fundamental que este órgano desempeña en la regulación de los niveles de glucosa, y por tanto, en la aparición de la diabetes. Se inició entonces la búsqueda inmediata de una hormona que regulara la glucosa. Algunos años antes, en 1869, el médico alemán Langerhans había descubierto en el páncreas una serie de células con estructuras dendríticas, llamadas células β , y organizadas en cúmulos que ahora llevan el nombre de islotes de Langerhans, y que parecían ser las candidatas para realizar la secreción de dicha hormona. Aunque el parecido estructural de estas células pancreáticas con las neuronas hizo que Langerhans supusiera erróneamente que se trataba de una parte del sistema nervioso, los fisiólogos de fines del s.XIX iniciaron las investigaciones dedicadas a entender la relación que estas células guardaban con la regulación de los niveles de glucosa. Médicos como Hedon, Gley, Laguesse, y Sabolev estuvieron muy cerca del descubrimiento, pero no fue sino hasta 1921 que Banting y Best, un par de médicos canadienses, lograron aislar la hormona en cuestión (la insulina) y mostraron que tenía un efecto hipoglucemiante en el organismo. Este descubrimiento constituyó un parteaguas en el estudio de la diabetes, y a partir de él se han estudiado los mecanismos bioquímicos subyacentes tanto en el proceso de secreción de insulina como en los fenómenos de resistencia a esa sustancia que en ocasiones presentan algunas de las células responsables de la absorción de glucosa (musculares o adiposas principalmente).

2.1.2. El acoplamiento de secreción de insulina por estimulación de glucosa (GSISC)

El proceso de secreción de insulina es en la actualidad uno de los ejemplos paradigmáticos de procesos de retroalimentación negativa, y se lleva a cabo mediante el acoplamiento de secreción de insulina por estimulación de glucosa (llamado

GSISC, por sus siglas en inglés)¹. Esquemáticamente, este procedimiento se podría entender, muy a grandes rasgos, como sigue: La glucosa entra en la célula β , y en su interior estimula la síntesis de ATP. Cuando los niveles de glucosa en la sangre son suficientes para que la razón ATP/ADP se incremente significativamente, ese exceso produce cambios eléctricos en la célula que a su vez provocan alteraciones en la membrana celular: se cierran los canales de potasio (K^+) sensibles al ATP. Sin embargo, en este punto los iones de sodio (Na^+) siguen entrando, y producen un cambio en la diferencia de potencial a través de la membrana celular. Al alcanzar niveles mayores, este cambio en el voltaje permite que los canales de calcio Ca^{+2} y sodio Na^+ se abran y se despolarice aún más la membrana celular, lo cual contribuye a la apertura de otros canales de calcio dependientes del voltaje, como los de tipo L.²

La serie de cambios electroquímicos de la membrana celular que se acaban de describir, y el subsecuente incremento de la acción de potencial de los iones de calcio intracelular, finalmente dan lugar a la exocitosis de los gránulos de insulina (producidos en la célula β), que son liberados directamente al torrente sanguíneo. La insulina, ya en el torrente sanguíneo, es conducida hacia órganos y tejidos musculares o adiposos que son capaces de absorberla. En ellos, la insulina estimula a las células para que realicen la absorción de glucosa, ya sea para su uso (en el caso de los músculos) o para su almacenamiento (en el tejido adiposo).

La absorción de la glucosa inducida por la insulina produce que los niveles de glucosa en la sangre disminuyan rápidamente, y su absorción en la célula β -que había constituido el punto de partida de la serie de eventos bioquímicos descritos- se detenga, permitiendo que, a su vez, se deje de secretar la insulina y que se cierre el ciclo, y los niveles de glucosa se estabilizan.

Como se puede ver, el ciclo completo que se acaba de describir, constituye una delicada sucesión de eventos que mantienen el equilibrio en los niveles de glucosa y que permiten su aprovechamiento. El consenso consiste en que, efectivamente, tanto la ausencia de insulina como la falta de respuesta a su presencia en los tejidos recep-

¹Glucose stimulated insulin secretion coupling

²Los canales tipo L son un tipo de canal de calcio dependiente del voltaje transmembranal. Se llama L porque permanece abierto por un periodo largo de tiempo, y hace referencia a la expresión inglesa long-lasting. Para mayor información, ver el trabajo de Bati et al. en <http://www.jci.org/articles/view/27167>

tores (musculares o adiposos), son los causantes principales de que se produzca la diabetes mellitus tipo 2. Cuando esto sucede, y los pacientes mantienen niveles altos de glucosa (hiperglucemia), se empiezan a producir efectos tóxicos que repercuten de manera terrible en tejidos como la retina, vasos sanguíneos, tejidos renales, tejidos hepáticos (asociados al llamado hígado graso), cardíacos, epiteliales, entre otros.

2.1.3. El desarrollo de la Diabetes Mellitus y la obesidad

Las dietas altas en nutrientes conducen primero a la obesidad, generando un exceso de tejido adiposo. Este tejido no es simplemente un almacén de reservas energéticas, sino que funciona también como una glándula, y secreta diversas hormonas (citocinas, principalmente) que funcionan como mediadores y que, al presentarse en grandes cantidades, han mostrado ser un obstáculo en la recepción de señales de insulina en los órganos responsables de la absorción de glucosa.

En particular, se cree que el exceso de los mediadores generados por el tejido adiposo, dañan organelos celulares tales como la mitocondria y el retículo endoplásmico [3]. En el retículo endoplásmico se llevan a cabo procesos fundamentales como la síntesis de proteínas, y la alteración de estos procesos se refleja como falta de expresión genética, que a su vez conduce a la alteración general de la función celular [3].

Se sabe que células con alto grado de capacidad de secreción, como las células del hígado, o las células β en el páncreas, expanden y adaptan las capacidades de su retículo endoplásmico para cubrir las necesidades de síntesis proteica [3]. De manera que, aunado al daño que las citocinas secretadas por el tejido adiposo puedan causar en el retículo endoplásmico, se ha encontrado que, aparentemente, el retículo endoplásmico de las células β en organismos con una dieta excesiva en glucosa, caen en un estado de estrés que es responsable de que en estas mismas células exista resistencia a la insulina [6], [3].

Además de esas alteraciones en el retículo endoplásmico, y de este fenómeno de resistencia a la insulina, existe otro fenómeno interesante observado y que consiste en que las células β parecen agotarse, y dejan de producir insulina en cantidades suficientes después de un período de hipersecreción. Este fenómeno es muy importante y no se entiende desde el punto de vista bioquímico [6]. Otros experimentos

que han mostrado que uno de los efectos tempranos en las células β de ratas tratadas en laboratorio con una dieta alta en glucosa, es la producción excesiva de GLUT2 (proteína encargada de permitir la entrada de glucosa en las células β), que a su vez puede explicar el exceso de secreción de insulina en estos individuos [6].

2.2. La célula β

Como ya hemos mencionado antes, las células β son un tipo de célula excitable que está presente en cúmulos (llamados islotes de Langerhans) en el páncreas, y que son las encargadas de llevar a cabo la secreción de insulina cuando los niveles de glucosa en el organismo son excesivos. El ciclo de acoplamiento de secreción de insulina por estimulación de glucosa (GSISC) descrito antes, constituye el eje fundamental del proceso de secreción de insulina, y permite mantener el equilibrio en los niveles de glucosa, e implica una serie de procesos de activación de distintas proteínas que no se ha entendido por completo [6].

El aparato de sondeo de glucosa ³, es el conjunto de mecanismos que la célula β usa para detectar los niveles de glucosa en la sangre. Este aparato está dividido en dos tipos de mecanismos fundamentalmente distintos, llamados próximo y distal. El próximo está asociado a procesos metabólicos que comprenden desde el ingreso de glucosa en la célula ⁴ (mediante la acción del transportador GLUT1 en humanos y el GLUT2 en ratas y ratones), seguido de la trayectoria glicolítica intracelular, y que culmina con el incremento de la razón ATP/ADP. Este es precisamente el punto de partida de la segunda fase del sistema de sondeo glucosa, el distal. La fase distal está asociada a procesos iónicos, que comprende la serie de cambios bioquímicos (cierre de los canales K(ATP), apertura de canales de Na, Ca²⁺ y L sensibles al voltaje) que generan, por un lado, un incremento en la concentración de iones de calcio Ca^{+2} adentro dentro de la célula, y por el otro, la secreción de la insulina [4].

En general, los niveles basales de glucosa son de 5 Mm a 6 mM, y en estas condiciones la membrana celular se encuentra polarizada en el llamado potencial de

³Llamado glucose sensing apparatus en la literatura en inglés

⁴A diferencia de otras células excitables, la célula β se excita directamente con la acción de la glucosa, de manera que no existen mediadores que le indiquen los excesos de esa sustancia en el cuerpo.

reposo (que se encuentra típicamente entre los -80 y -70 mV). Dean y Mathews [2] observaron que cuando la concentración de glucosa aumenta, el voltaje transmembranal (es decir, la diferencia de potencial a través de la membrana celular) empieza a oscilar, lo cual, a su vez, provoca un incremento en la concentración de iones de calcio Ca^{+2} y la secreción de insulina [4]. En otras palabras, fueron Dean y Mathews quienes asociaron por primera vez los cambios de voltaje transmembranal con la secreción de la insulina.

Durante este proceso de oscilación del voltaje ha sido posible distinguir experimentalmente una serie de fenómenos que describo a continuación: Cuando la concentración de glucosa es alta, inicia una lenta despolarización de la membrana, seguida de una despolarización rápida, que la conduce a un estado estacionario en el que chorros de potenciales de acción se superponen unos con otros y repolarizan el plasma membranal de manera que se recupera el estado polarizado inicial de la membrana, y al potencial de reposo. [4]

2.2.1. Los canales iónicos

Como se ha podido observar a lo largo de este capítulo, los iones asociados a los cambios de voltaje que están implicados en la actividad de las células β , y por tanto en la secreción de la insulina son los de potasio (K^+) y calcio (Ca^{+2}) principalmente, aunque los de sodio (Na^+) también juegan un papel en este proceso. Estos iones ingresan o salen de la célula β a través de canales específicos asociados a ellos, produciendo las corrientes iónicas que alteran los coeficientes de permeabilidad de la membrana asociados a los mismos. El estudio de esos canales iónicos es fundamental para la comprensión de los mecanismos de detección de glucosa en la fase distal, y las corrientes iónicas asociadas a ellos jugarán un papel fundamental en el planteamiento del modelo presentado en el siguiente capítulo.

El entendimiento completo del funcionamiento de estos canales comprende procesos complejos en los que intervienen algunas otras moléculas que todavía no han sido estudiadas a profundidad (el lector interesado en esta línea de investigación puede consultar [4]).

Se sabe que los canales de potasio y calcio actúan de maneras totalmente diferentes. Por un lado, algunos de los canales de potasio son sensibles al ATP [4], mientras

que todos los de calcio lo son a los cambios de voltaje, como en el caso de los canales tipo L (Vase [4]). Los canales de calcio han sido detectados como uno de los sitios afectados cuando un individuo es sometido a una dieta alta en glucosa. Se piensa que el estrés al que este tipo de dietas somete al retículo endoplásmico de las células β conduce a una disminución del doblamiento y degradación de proteínas, y esto a su vez constituye una falta de expresión genética que inhibe la actividad de la enzima ATP-asa de calcio (Ver [6]).

2.2.2. Obstáculos experimentales para el estudio de las células β

Aunque los mecanismos generales que rigen la secreción de insulina son esencialmente los mismos en todas las células β , se ha comprobado que existen, por ejemplo, grandes diferencias en la respuesta que estas células tienen frente a sus estímulos de secreción dependiendo de la especie del individuo estudiado. Entre otras cosas, se sabe que la respuesta de los canales iónicos en ratas y en ratones tiene marcadas diferencias en términos de composición, de sensibilidad frente a las concentraciones de glucosa, número de canales poco aprovechados antes de alcanzar el estado de inactivación, y la velocidad de división celular. Además, se sabe que las células β en humanos se comportan de manera más parecida a las de los ratones o perros. Este tipo de consideraciones resulta importante cuando se analizan resultados experimentales, y a ello se debe la diferencia entre diversos reportes experimentales en la materia [4].

2.2.3. El potencial de reposo y la glucosa

El llamado potencial de reposo o voltaje de reposo, es el término usado para referirse al voltaje transmembranal bajo el que una célula excitable permanece en equilibrio eléctrico. Este voltaje o potencial de reposo se alcanza bajo la acción de diversos mecanismos. Entre ellos destacan sobre todo la actividad de los canales de potasio sensibles al ATP y la de la bomba electrogénica $Na^+ - K^+ - ATP$ -asa ⁵

⁵Esta bomba es una enzima ubicada en el plasma celular que realiza un transporte activo a través de la membrana celular, en contraste con la gran mayoría de los procesos de transporte, que se dan por diferencias de concentración dentro y fuera de la célula, y que por tanto son pasivos.

que mantiene el gradiente catiónico estable [4].

Cuando los niveles de glucosa son bajos en el entorno de la célula β , el potencial de reposo se encuentra típicamente entre los -80 y -70 mV, pero cuando los niveles de glucosa son los basales (es decir, cuando sus concentraciones se elevan por encima de los 10 mM⁶), el voltaje de reposo oscila en torno a los -60 mV [4].

⁶A lo largo de este texto la unidad de medida para las concentraciones de cualquier sustancia será el Mol (M), y mM se usará para representar el mili Mol.

Capítulo 3

El modelo

3.1. EL modelo de Arthur Sherman

Uno de los modelos que Arthur Sherman propuso en [9], constituye el eje principal de este trabajo. Ese modelo, que se presentará en las páginas que siguen, es del tipo que Hodgkin y Huxley usaron para entender el funcionamiento eléctrico de las neuronas, y consiste en entender a la membrana como un capacitor eléctrico no lineal.

Los capacitores más simples son placas de metal que separan flujos eléctricos, impiden el flujo libre de las cargas, y permiten su acumulación a ambos lados de la placa. Esta división física da como resultado un incremento en el valor absoluto de la diferencia de potencial (voltaje). Las membranas de algunas células (como neuronas o células β) constituyen una barrera física para el flujo de iones, y funciona como un capacitor eléctrico. Sin embargo, y a diferencia de una placa, las membranas de estas células tienen un conjunto de canales que la hacen permeable a distintos iones, y esta permeabilidad es función del voltaje transmembranal y de la presencia de otras moléculas como el ATP. El hecho de que esta permeabilidad sea dependiente del voltaje y de la presencia de otras moléculas, es justamente la responsable del carácter no lineal del comportamiento de la membrana celular cuando se le entiende como un capacitor eléctrico.

Fueron Hodgkin y Huxley precisamente quienes descubrieron la existencia de canales iónicos membranales, específicos para cada ion. Como se vió en el capítulo anterior, en el caso particular de las células β , los flujos de los iones de potasio K^+

y calcio Ca^{2+} son los que primordialmente determinan el voltaje transmembranal, aunque existan otros como el de sodio Na^+ . Es importante mencionar que en el caso del potasio K^+ , existen dos tipos de canales identificados en la células β : aquellos independientes de las concentraciones de ATP (y dependientes del voltaje), y aquéllos que sí son dependientes de la concentración de ATP. Esto juega un papel fundamental en el funcionamiento del sistema de secreción de insulina, pues, como se mencionó en el capítulo previo, es a través de las elevaciones de la razón ATP/ADP, que la célula β altera su actividad electroquímica (precisamente al activar canales de potasio dependientes de ATP), y secreta los gránulos de insulina.

A continuación se planteará un modelo muy simple que constituye en el que están presentes los mecanismos básicos asociados al comportamiento de las células excitables, a saber, la alternancia periódica de fases activas y silenciosas en la actividad eléctrica. Esta alternancia se logra a través de la interacción entre las distintas corrientes iónicas implicadas: la de calcio (I_{Ca}), la de potasio a través de los canales dependientes del voltaje ($I_{K(V)}$), la de potasio a través de canales dependientes de las concentraciones del ATP ($I_{K(ATP)}$), y la asociada al flujo de iones restantes (I_s)¹.

3.1.1. El planteamiento del modelo

La ley estándar del capacitor [8] establece la relación entre el voltaje y la corriente que fluye a través de un capacitor:

$$c \frac{dV}{dt} = -I \quad (3.1)$$

donde c representa la capacitancia eléctrica.

Esta ley nos permite plantear la primera ecuación del modelo:

$$c_m \frac{dV}{dt} = -I_{ion}(V, K, s) \quad (3.2)$$

donde $I_{ion}(V, K, s) = I_{Ca}(V) + I_K(V, K) + I_{KATP}(V) + I_s(V, s)$ y $c_m = 5300fF$

¹Aquí se incluyen los flujos de iones distintos al potasio y al calcio y que tienen una respuesta lenta respecto a los cambios de voltaje.

es la capacitancia eléctrica de la membrana celular ², y V el voltaje ³.

Por otra parte, es necesario establecer una expresión para las distintas corrientes iónicas. La ley de Ohm nos da una expresión en términos del voltaje:

$$I = G(V - V_0) \quad (3.3)$$

donde G es la conductancia (es decir, la facilidad con la que ese ion es conducido a través de ese material), y V_0 es el voltaje bajo condiciones de equilibrio eléctrico del capacitor. Muchas veces en esta expresión se considera a G como una constante, pero se sabe desde los trabajos de Hodgkin y Huxley [7], que la conductancia ⁴ G es dependiente del voltaje y del tiempo en el caso de las membranas celulares, pues los canales asociados a cada ion responden de formas distintas frente a los distintos valores del voltaje, y su respuesta no es inmediata. De hecho existen canales cuya respuesta es muy lenta frente a estos cambios de voltaje, y otros para los que la respuesta es más rápida.

Se ha mostrado experimentalmente [7] que las conductancias asociadas a los canales de potasio que dependen del voltaje (G_K), la de los canales de potasio dependientes del ATP (G_{KATP}), la de calcio (G_{Ca}), y la de los iones restantes (G_s) tienen un comportamiento no lineal muy parecido al expresado por las siguientes ecuaciones [7]:

$G_{Ca} = g_{Ca}m$ donde g_{Ca} es una constante y

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty(V) - m}{\tau_m} \quad (3.4)$$

$G_K = g_Kn$ donde g_K es una constante y

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n} \quad (3.5)$$

$G_s = g_s s$ donde g_s es una constante y

²La unidad de medida es el farad, y fF representa el femtofarad. Recuérdese que un farad es un coulomb por volt

³La unidad de medida que se usará para el voltaje es el Volt (V), y mV representará un mili Volt

⁴La unidad de medida que se usará para la conductancia será el Siemens, y pS representará un pico Siemens. Recordemos que un Siemens equivale al inverso multiplicativo de un Ohm.

$$\frac{ds}{dt} = \frac{s_{\infty}(V) - s}{\tau_s} \quad (3.6)$$

Además, en este modelo simple, se considerará a $G_{KATP} = g_{KATP}$ como constante.

De esta manera, se obtiene la siguiente nueva versión de la ecuación 3.2:

$$c_m \frac{dV}{dt} = -g_{Ca}m(V - V_{Ca}) - g_Kn(V - V_K) - g_{KATP}(V - V_K) - g_s s(V - V_s) \quad (3.7)$$

Más aún, los resultados experimentales muestran que la respuesta de los canales asociados a los iones de calcio es mucho más rápida que la del resto de los canales iónicos. Este hecho nos indica que m puede ser aproximada por m_{∞} , como si el tiempo de estabilización fuera nulo, y esta variable m lograra su estado estacionario de forma inmediata.

Esta modificación nos conduce a una nueva versión de la ecuación 3.7:

$$c_m \frac{dV}{dt} = -g_{Ca}m_{\infty}(V - V_{Ca}) - g_Kn(V - V_K) - g_{KATP}(V - V_K) - g_s s(V - V_s) \quad (3.8)$$

Donde n y s satisfacen las ecuaciones 3.6 y 3.5.

En el caso de la membrana celular, las conductancias tienen los siguientes valores:

$$g_{Ca} = 1000pS \quad (3.9)$$

$$g_K = 2700pS \quad (3.10)$$

$$g_s = 200pS \quad (3.11)$$

Y los voltajes de equilibrio los que siguen:

$$V_{Ca} = 25mV \quad (3.12)$$

$$V_{Ca} = -75mV \quad (3.13)$$

Además, de manera experimental [9] se han aproximado los estados estacionarios de m , n , y s de la forma que sigue:

$$n_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_n - V}{s_n}\right)} \quad (3.14)$$

$$m_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_m - V}{s_m}\right)} \quad (3.15)$$

$$s_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_s - V}{s_s}\right)} \quad (3.16)$$

Donde $V_m = -20mV$, $s_m = 12mV$, $V_n = -16mV$, $s_n = 5.6mV$, $V_s = -52mV$, $s_s = 5mV$, $\tau_n = 20ms$ ⁵, $\tau_s = 20000ms$ y $c_m = 5300fF$.

3.1.2. El análisis del modelo: variables rápidas y lentas

Volvamos a las ecuaciones 3.6 y 3.5, y notemos ahora que $\tau_n = 1000ms$ y $\tau_s = 20000ms$ (que son los tiempos de estabilización⁶ de las variables correspondientes s y n). Notemos que τ_n es un orden de magnitud menor que τ_s , de manera que esto refleja el hecho de que n y s tienen esa diferencia en el orden de su rapidez de estabilización, y por lo tanto, n es una variable rápida en comparación con s .

En resumen, hasta ahora hemos identificado dos tipos de variables: el de variables rápidas (V y n) y el de variables lentas (s). Las primeras dos (V y n) están asociadas a las oscilaciones rápidas que sólo son visibles durante la fase activa, y la tercera (s) es responsable de la transición entre fases las activas y las silenciosas, como se verá más adelante.

Dado que s es la variable lenta del sistema, es posible considerarla como un parámetro de las ecuaciones para las variables rápidas n y V . A continuación se muestran los resultados obtenidos numéricamente. En ellos se ha visto que el plano fase asociado a estas variables rápidas presenta tres bifurcaciones dependientes

⁵Donde ms representa mili segundos.

⁶El tiempo característico en el que esas variables alcanzan su estado estacionario

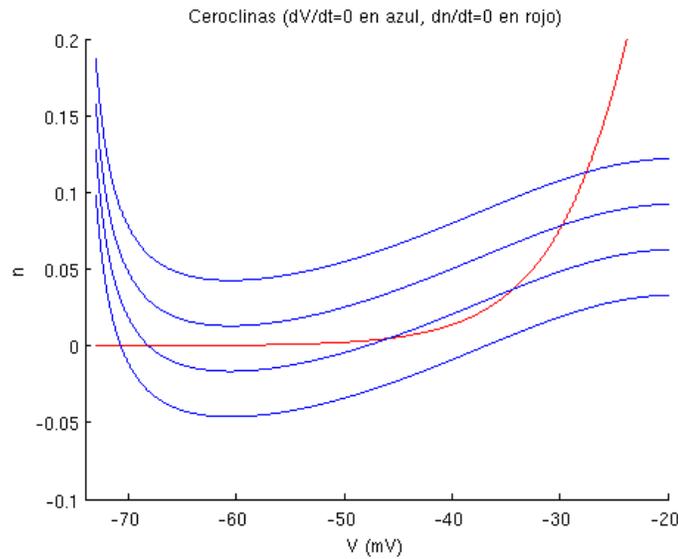


Figura 3.1: Ceroquinas del subsistema (V, n) para diferentes valores de s . En rojo, la ceroquina $\frac{dn}{dt} = 0$, y en azul las ceroquinas $\frac{dV}{dt} = 0$, en orden de aparición, de arriba hacia abajo, para $s = -0.2, 0.2, 0.6, 1$

de s : dos de ellas de tipo silla-nodo y una de Hopf.

Lo primero que hay que identificar, son las ceroquinas del subsistema (V, n) . Es posible dar una expresión analítica para ellas:

La ceroquina asociada a $\frac{dV}{dt} = 0$ está dada por

$$n = \frac{-g_{Ca}(V - VCa)m_{\infty} - g_S s(V - Vk) - g_{K(ATP)}(V - Vk)}{g_K(V - Vk)} \quad (3.17)$$

y la asociada a $\frac{dn}{dt} = 0$, por $n = n_{\infty}$, es decir

$$n = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_n - V}{s_n}\right)} \quad (3.18)$$

En la figura 3.1 se muestra la gráfica de las ceroquinas de n y de V para diferentes valores del parámetro s .

En lo que sigue, se analizarán los planos fase para cuatro valores diferentes de s ($s = -0.2, s = 0, s = 0.4$ y $s = 0.8$), y que constituyen casos ejemplares de la diversidad de comportamientos que nuestro sistema (V, n) puede presentar, al variar los valores de s .

Cuando $s = -0.2$ el único punto de equilibrio existente es $(V_0, n_0) = (-27.535, 0.113)$ y el análisis asociado a su linealización muestra que los valores propios del Jacobiano del sistema evaluado en él son: $\lambda_1 = -0.0004 + i0.1385$ y $\lambda_2 = -0.0004 - i0.1385$, de manera que se trata de un foco estable.

Sin embargo, para $s = 0$, aunque también existe un único punto de equilibrio, ahora en $(V_0, n_0) = (-28.55, 0.09)$, los valores propios del Jacobiano definido en ese punto son $\lambda_1 = 0.0011 + i0.1254$ y $\lambda_2 = 0.0011 - i0.1254$. Esto indica que el punto de equilibrio existente, a pesar de seguir siendo único y de seguir siendo foco, ahora es inestable.

Este es el indicio del primer tipo de bifurcación que encontramos. El Teorema de Poincaré-Andronov-Hopf [5] asegura que este cambio en el comportamiento da lugar necesariamente a un ciclo límite que rodea el punto de equilibrio inestable, para algún valor de s , entre -0.2 y 0 .

Por otra parte, para $s = 0.4$, se encuentran tres puntos de equilibrio: $(V_0, n_0) = (-31.475, 0.059)$, $(V_1, n_1) = (-56.0250, 0.0007)$, y $(V_2, n_2) = (0.0001, -63.715)$. El sistema linealizado tiene en (V_0, n_0) los valores propios asociados $\lambda_1 = 0.0038 + i0.0902$ y $\lambda_2 = 0.0038 - i0.0902$, en (V_1, n_1) , los valores propios $\lambda_1 = 0.00923$ y $\lambda_2 = -0.0488$, y en (V_2, n_2) los valores propios $\lambda_1 = -0.0082$ y $\lambda_2 = -0.0497$. Esto nos permite concluir que cuando $s = 0.4$, se tienen como puntos de equilibrio un foco inestable (en (V_0, n_0)), un punto silla (en (V_1, n_1)), y un nodo estable (en (V_2, n_2)). En la figura 3.2 se muestra el plano fase (V, n) para $s = 0.4$.

El cambio de comportamiento que surge entre $s = 0$ y $s = 0.4$ indica que, para algún valor crítico de s en este intervalo, existe una bifurcación tipo Silla-Nodo (SN). Observemos que esta bifurcación aparece justamente cuando las ceroclinas del plano fase de n y V se vuelven tangentes (ver la Figura 3.1).

Finalmente, en la figura 3.1, que muestra las ceroclinas en el plano (V, n) , es fácil darse cuenta de que a medida que s sigue creciendo, el foco inestable y el punto silla se vuelven cada vez más cercanos, y que para un valor de s suficientemente grande, estos dos puntos se fusionan y terminan desapareciendo.

Por ejemplo, cuando $s = 0.8$, (figura 3.2), vuelve a existir un único punto de equilibrio en $(V_0, n_0) = (-69.7150, 0.0006)$ cuyo sistema lineal asociado tiene eigenvalores $\lambda_1 = -0.0329$ y $\lambda_2 = -0.0499$. Es decir, se trata de un nodo estable. En la

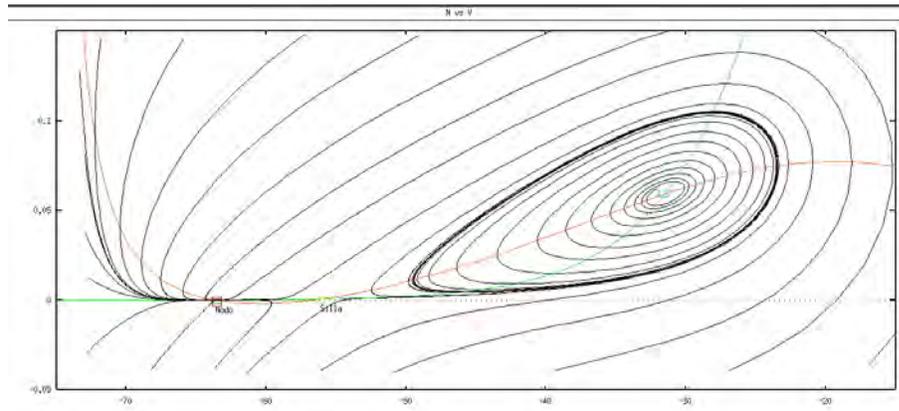


Figura 3.2: Plano fase del subsistema (V, n) , para $s = 0.4$

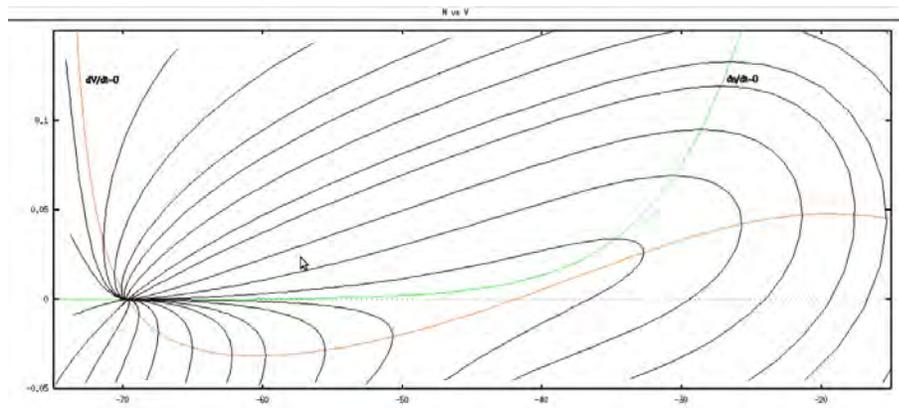


Figura 3.3: Plano fase del subsistema (V, n) , para $s = 0.8$

figura 3.3 se muestra el plano fase (V, n) correspondiente a $s = 0.8$.

El diagrama de bifurcaciones del subsistema (V, n) , se muestra en la figura 3.4. En ella aparece una curva en forma de Z , que representa la posición de los puntos de equilibrio. Esa curva en forma de Z nos muestra cosas interesantes: existe una región inicial (para valores de s pequeños), que sólo tiene un punto de equilibrio (a esta región pertenecen los casos $s = -0.2$ y $s = 0$ analizados antes, por ejemplo). Si seguimos observando la figura 3.4, y nos fijamos en valores de s más grandes, nos damos cuenta de que existe un intervalo de valores de s que presenta tres puntos de equilibrio (y es la región a la que pertenece el caso $s = 0.4$ analizado arriba). Finalmente, a la derecha de los codo superior de la curva en forma de Z , encontramos

nuevamente valores de s para los que vuelve a haber un único punto de equilibrio (como en el caso de $s = 0.8$). Los codos de la curva en Z son importantes porque marcan los puntos de fusión o escisión de puntos de equilibrio: en el caso del codo inferior, que es el primero cuando avanzamos de izquierda a derecha sobre el eje s , se muestra la escisión del punto silla y el nodo estable (el valor de s para el que esto ocurre será llamado SN), y en el caso del codo superior, que es el segundo en aparecer, representa el punto de fusión del punto silla y del foco inestable.

El diagrama de bifurcaciones mostrado en la figura 3.4, no sólo muestra la curva en forma de Z , sino que tiene también representada con una línea punteada la amplitud del ciclo límite en los valores de s para los que éste existe. Notemos que, a medida que s crece, la amplitud del ciclo límite también crece y empieza a acercarse al codo inferior formado por la curva en forma de Z que los puntos de equilibrio dibujan. Es posible observar en 3.4 que los ciclos límite desaparecen cuando éste toca la curva Z , es decir, cuando el ciclo límite se convierte en una trayectoria homoclínica que nace del punto silla. Al valor que tiene s cuando se tiene esta trayectoria homoclínica se le llamará SL ⁷.

Lo que resta para comprender el comportamiento de nuestro sistema completo es el estudio de la dinámica de s como una variable más del sistema, y ya no como un parámetro. Esto nos permitirá conocer el tipo de oscilaciones a las que el modelo planteado da lugar. La transición descrita al hacer el análisis de bifurcaciones del subsistema (V, n) ilustra el tipo de comportamiento que las soluciones del sistema completo tendrán cuando incorporemos la dinámica de s , pues, del análisis anterior, sabemos que mientras s esté entre SN y SL , ocurrirán oscilaciones rápidas del voltaje transmembranal (asociadas a las que produce la presencia de los ciclos límite), y que es precisamente una de las características fundamentales de las células excitables.

Para llevar a cabo el análisis del sistema completo se implementó un método de Euler, y se obtuvo la figura 3.5.

En la figura 3.5, se puede observar cómo las oscilaciones en el voltaje V a lo largo del tiempo se empatan con las oscilaciones de s . En esta figura se observa cómo es que las fases activas del voltaje transmembranal V coinciden con las zonas en las que s es creciente. De aquí se puede observar que claramente la variable s es un inhibidor

⁷Abreviatura de Saddle-Loop, término usado para referirse a las trayectorias homoclínicas.

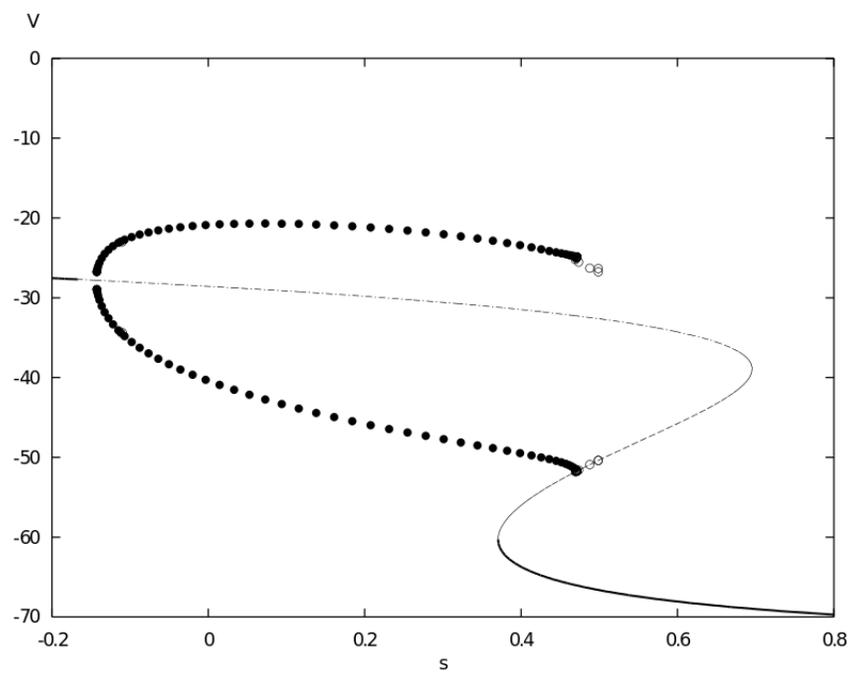


Figura 3.4: Diagrama de Bifurcaciones de los subsistemas (V, n) , respecto al parámetro s

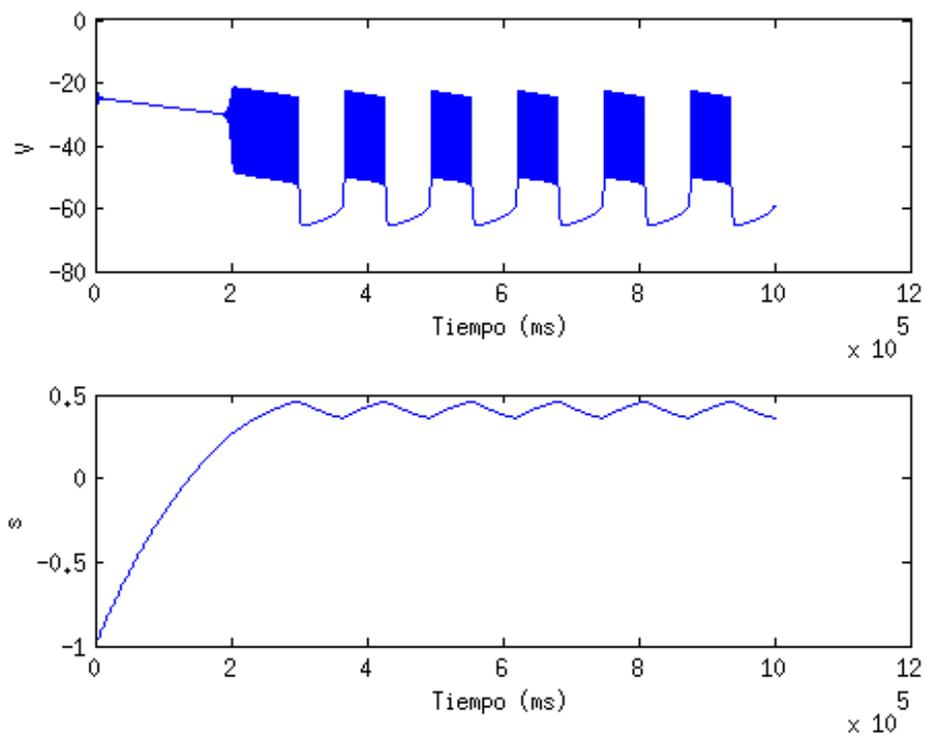


Figura 3.5: Trayectorias temporales de V y de s , asociadas a las condiciones iniciales $(V_0, n_0, s_0) = (-27.5, 0.1, -1)$

del voltaje transmembranal V .

Esta última observación quizás ayude a darle una interpretación física a s , puesto que originalmente fue considerada sólo como una variable normalizada asociada a la conductancia de las corrientes iónicas lentas I_s .

El crecimiento de s apaga las oscilaciones rápidas de V justo cuando alcanza su máximo (que en las pruebas numéricas se ubica aproximadamente en $s = 0.46$), definiendo un umbral de inactivación de oscilaciones del voltaje. A su vez, el hecho de que las oscilaciones de V se apaguen, provoca el decrecimiento de s . La variable s disminuye hasta alcanzar un mínimo (que aproximadamente es $s = 0.3$), y esto activa de nueva cuenta las oscilaciones de V , desatando las ráfagas de actividad eléctrica que aparecen en la figura 3.5. En este punto del análisis es posible observar que cuando s crece la trayectoria de (V, n) transita en medio de los ciclos límite, y eso produce las oscilaciones rápidas que V presenta. Sin embargo, s crece lo suficiente como para alcanzar un valor en el que deja de haber ciclos límite (ver figura 3.8), y dado que el único punto de equilibrio estable es el nodo, la trayectoria es atraída por él y se interrumpen las oscilaciones rápidas del voltaje V . A partir de este momento, s empieza a decrecer y V sigue su trayectoria atraído por el nodo estable. La variable s entra a la región en la que aparecen los ciclos límite nuevamente, y V permanece siendo atraído por el nodo estable, hasta que, aproximadamente cuando $s = 0.3$, la trayectoria de (V, n) entra en la región de atracción de los ciclos límite, y V empieza nuevamente a oscilar.

El proceso arriba descrito se repite una y otra vez, dando lugar a los estados alternantes activos y silenciosos, que se suceden unos a otros, y que se muestran en la figura 3.5. En ella es posible notar que, efectivamente, el sistema da lugar a una serie de ráfagas de oscilaciones rápidas, del orden de mili segundos. Es decir, trayectoria completa es una oscilación rápida del orden de mili segundos, modulada por una variable lenta, con oscilaciones cuyo período es del orden de decenas de segundos. Aquí cabe señalar que la amplitud de ambas oscilaciones se mantiene casi constante, y que mientras la de la oscilación rápida es aproximadamente de $30mV$, la amplitud de la oscilación lenta alcanza los $50mV$.

3.1.3. Una modificación al modelo: la acción de la glucosa y los tiempos de estabilización de $g_{K(ATP)}$

En el modelo hasta ahora presentado, la información acerca de la síntesis de ATP (y que en última instancia representa la presencia o ausencia de glucosa), está presente sólo a través de la corriente de fuga $I_{K(ATP)}$, pues, como se como se explicó en el primer capítulo, la célula β detecta el exceso de glucosa en el medio extracelular cuando la razón ATP/ADP aumenta. De esta manera, es justamente la corriente $I_{K(ATP)}$ la que en estas ecuaciones porta la información concerniente a las concentraciones de glucosa en la sangre.

Las consideraciones anteriores ayudan a hacer notorio el hecho de que en este modelo se ha supuesto una existencia constante y permanente de glucosa, al contrario de lo que ocurre realmente en el organismo. Para considerar los efectos en los cambios de concentraciones de glucosa, el camino más evidente es el de alterar el comportamiento de dicha corriente iónica, y hacerla dependiente del tiempo.

Por tanto, modificaremos levemente el modelo de manera tal que $g_{K(ATP)}$ deje de ser constante, y se convierta en un nuevo parámetro del sistema. En esta sección estudiaremos la dinámica que el sistema manifiesta con esta nueva variante.

Antes de realizar las alteraciones al modelo, nos detendremos para mencionar que el punto de equilibrio completo del sistema de tres variables, calculado de manera numérica, es $SS = (-56.3250, 0.0007, 0.2962)$ en el espacio (V, n, s) , y se encuentra en la intersección de las superficies ceroclínicas. Este punto está justamente en la sección central de la curva en forma de Z que se generó en el diagrama de bifurcaciones mostrado en la figura 3.4.

La ubicación del punto de equilibrio SS será fundamental para entender el comportamiento de las soluciones del sistema completo, y, justamente es el nuevo parámetro $g_{K(ATP)}$ el que determinará en cual de las tres zonas de la curva Z se ubicará SS . Basta con comparar lo que ocurre cuando $g_{K(ATP)} = 120pS$ en la figura 3.5 y en la figura 3.6, cuando $g_{K(ATP)} = 500pS$. En estas figuras se puede apreciar la diferencia radical en el comportamiento del voltaje transmembranal V . Cuando $g_{K(ATP)} = 500pS$, el voltaje se mantiene estable, y la célula no presenta actividad eléctrica, cosa que no coincide con lo que cabría esperar en el caso de una célula excitable, como la células β .

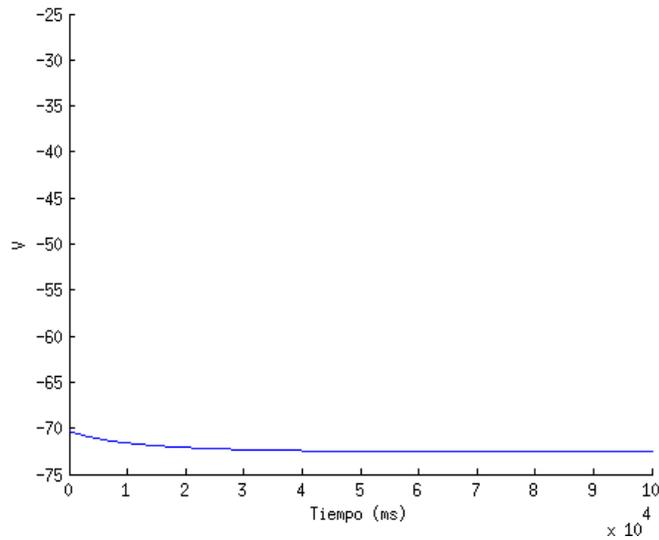


Figura 3.6: Trayectoria del voltaje transmembranal V asociada a $g_K(ATP) = 500pS$. Este valor de $g_K(ATP)$ produce un desplazamiento del punto SS hacia la rama derecha de la curva Z del diagrama de bifurcaciones del sistema (V, n) , que tiene el efecto de anular las oscilaciones de V , como se puede apreciar aquí.

Notemos que al modificar la corriente iónica $I_{K(ATP)}$, la ceroclina asociada a $\frac{dV}{dt} = 0$ será la única que presentará una modificación. Esta curva, como antes se ha mencionado, está dada por

$$n = \frac{-g_{Ca}(V - VCa)m_{\infty} - g_Ss(V - Vk) - g_{K(ATP)}(V - Vk)}{g_K(V - Vk)} \quad (3.19)$$

De manera tal que cuando $g_{K(ATP)}$ crezca, la curva simplemente se trasladará hacia abajo, y viceversa, cuando $g_{K(ATP)}$ decrezca, ésta se trasladará hacia arriba. Observemos entonces que esto se traduce en que cuando $g_{K(ATP)}$ crece, la curva con forma de Z en el diagrama de bifurcaciones que se muestra en la figura 3.4 se trasladará hacia la izquierda, y, de lo contrario, se moverá hacia la derecha.

A partir de las observaciones hechas arriba, podemos imaginar fácilmente que si incluyéramos un nuevo eje coordenado que representara los valores de $g_{K(ATP)}$, entonces el diagrama de bifurcaciones se trasladaría a lo largo de la recta $s = \frac{g_{K(ATP)}}{g_K}$ en el plano $(s, g_{K(ATP)})$. Esto último nos permite imaginar que el diagrama de bifurcaciones 3.4, se transformaría en una sábana con un pliegue que se propaga a lo largo

de una diagonal (y que representa la zona de tres puntos de equilibrio mencionada en la sección anterior y que se muestra en el diagrama de bifurcaciones 3.4). Es interesante mencionar que cuando se habla del tipo de bifurcaciones que un sistema de ecuaciones diferenciales presenta al mover dos parámetros, esta se convierte en una superficie, llamada superficie de catástrofes. Existen varios teoremas acerca de la diversidad de bifurcaciones que pueden aparecer en este caso. El lector interesado puede consultar [1]. En el caso que nos ocupa, esta superficie de catástrofes es precisamente la sábana, y que se forma como resultado de la traslación del diagrama de bifurcaciones que se mostró en la figura 3.4.

El análisis hecho en los últimos párrafos nos indica que si no se incorpora la dinámica de $g_{K(ATP)}$, y sólo se le considera como un parámetro, entonces obtendremos regiones que no presentarán oscilaciones, como es el caso que ilustra la figura 3.6. En suma, no se puede capturar la dinámica de las células excitables, en particular de las células β , cuando se asume a $g_{K(ATP)}$ simplemente como un parámetro más del sistema.

La moraleja que sacamos de esto consiste en que es indispensable realizar un cambio dinámico. Lo más natural sería pensar en incluir una nueva ecuación que rijan la dinámica de $g_{K(ATP)}$, y, como es de suponer, cabrá esperar que esta ecuación sería del tipo

$$g_{K(ATP)} = G_{K(ATP)}r \quad (3.20)$$

donde

$$\frac{dr}{dt} = \frac{(r_\infty(V) - r)}{\tau_r} \quad (3.21)$$

Si los tiempos característicos de r y de n son suficientemente parecidos, y sustituimos τ_r por τ_n , entonces al considerar la suma de corrientes iónicas $I_K + I_{K(ATP)}$ vemos que

$$I_K + I_{K(ATP)} = g_K \left(n + \frac{G_{K(ATP)}}{g_K} r \right) (V - V_k) \quad (3.22)$$

donde $G_{K(ATP)}$ es una constante.

Y

$$\frac{d(g_K n + G_{K(ATP)} r)}{dt} = g_K \frac{(n_\infty(V) - n)}{\tau_n} + G_{K(ATP)} \frac{(r_\infty(V) - r)}{\tau_n} \quad (3.23)$$

$$g_K \frac{d(n + \frac{G_{K(ATP)}}{g_K} r)}{dt} = \frac{g_K}{\tau_n} (n_\infty(V) + \frac{G_{K(ATP)}}{g_K} r_\infty(V) - (n + \frac{G_{K(ATP)}}{g_K} r)) \quad (3.24)$$

Es decir:

$$\frac{d(n + \frac{G_{K(ATP)}}{g_K} r)}{dt} = \frac{(n_\infty(V) + \frac{G_{K(ATP)}}{g_K} r_\infty(V) - (n + \frac{G_{K(ATP)}}{g_K} r))}{\tau_n} \quad (3.25)$$

De manera que si $\tau_r = \tau_n$, entonces la suma de corrientes $I_K + I_{K(ATP)}$ se comporta como una sola, cuya conductancia $k = n + \frac{G_{K(ATP)}}{g_K} r$ tiene una dinámica similar a la del resto de las variables de activación que se han considerado hasta ahora:

$$\frac{dk}{dt} = \frac{(k_\infty(V) - k)}{\tau_n} \quad (3.26)$$

donde

$$k_\infty(V) = n_\infty(V) + \frac{G_{K(ATP)}}{g_K} r_\infty(V) \quad (3.27)$$

En conclusión, es equivalente alterar la ecuación asociada a la variable de activación n y su estado estacionario n_∞ .

Es importante detenerse en este punto del análisis y notar que la diferencia $n_\infty(V) - n$, es la que se vería alterada con esta nueva modificación. Una de las formas más simples de alterar en dicho término consiste en multiplicarlo por un parámetro λ

$$\frac{dn}{dt} = \frac{\lambda(n_\infty(V) - n)}{\tau_n} \quad (3.28)$$

Notemos que este nuevo cambio es equivalente a provocar una alteración en los tiempos de estabilización de la variable n . Esto es muy importante porque ya hemos

establecido una relación directa entre el nuevo parámetro, y la cantidad física que le corresponde. Esto es relevante porque permitirá a los médicos y fisiólogos establecer variables importantes cuando se trate de modificar el comportamiento de la membrana celular para lograr efectos diversos.

Tomemos entonces a λ como el nuevo parámetro de bifurcaciones. La primera observación que debe hacerse es que las ceroclinas $\frac{dV}{dt} = 0$ y $\frac{dn}{dt} = 0$ no cambian con la introducción de este nuevo parámetro, de manera que la curva en forma de Z que respresenta los puntos de equilibrio en el diagrama de bifurcaciones presentado en la figura 3.4, preservará su forma y ubicación con la introducción del parámetro λ .

La diferencia fundamental consiste en que la estabilidad de estos puntos de equilibrio sí es alterada, a pesar de ser los mismos. El nuevo jacobiano asociado al sub-sistema (V, n) del nuevo modelo está dado por una forma funcional del tipo:

$$J_\lambda = \begin{bmatrix} a & b \\ \lambda c & \lambda d \end{bmatrix}$$

Es decir, el nuevo Jacobiano es distinto tanto en traza como en determinante al del modelo simple, pues $tr J_\lambda = a + \lambda d$ y $det J_\lambda = \lambda(ad - bc)$.

Lo anterior significa que, con la introducción de λ , la estabilidad de los puntos de equilibrio cambiará, a pesar de que sigan estando ubicados en el mismo lugar que en el modelo simple, y de hecho encontraremos numéricamente que la amplitud de los ciclos límite de nuestro nuevo sistema, también se verá alterada con el parámetro λ . Esto se muestra en las figuras 3.7 y 3.8.

Las figuras 3.8 y 3.7 nos permiten visualizar el tipo de bifurcaciones asociadas a la superficie de catástrofes generada en el sistema (V, n) cuando movemos los parámetros s y λ . Observemos que mientras λ es más cercana a cero, el ciclo límite nace en valores de s cada vez más pequeños, y su amplitud es crece. Cuando λ crece y no rebasa el valor 1.15, la amplitud del ciclo límite decrece, aunque preserva la forma en la que se genera (ver en la figura 3.8 los ciclos límite generados), y el valor SL de s para el que aparecía la órbita homoclínica, aumenta.

Sin embargo, poco después de rebasar el valor $\lambda = 1.1$, el ciclo límite cambia la manera en la que aparece. Es interesante observar en la figura 3.7, como caso ejemplar, la forma en la que aparecen los ciclos límite asociados al valor $\lambda = 1.15$. En este caso, es totalmente distinta a la que presentan valores menores de este parámetro. Lo que ocurre es que para este valor de λ , el ciclo límite, que está presente para el

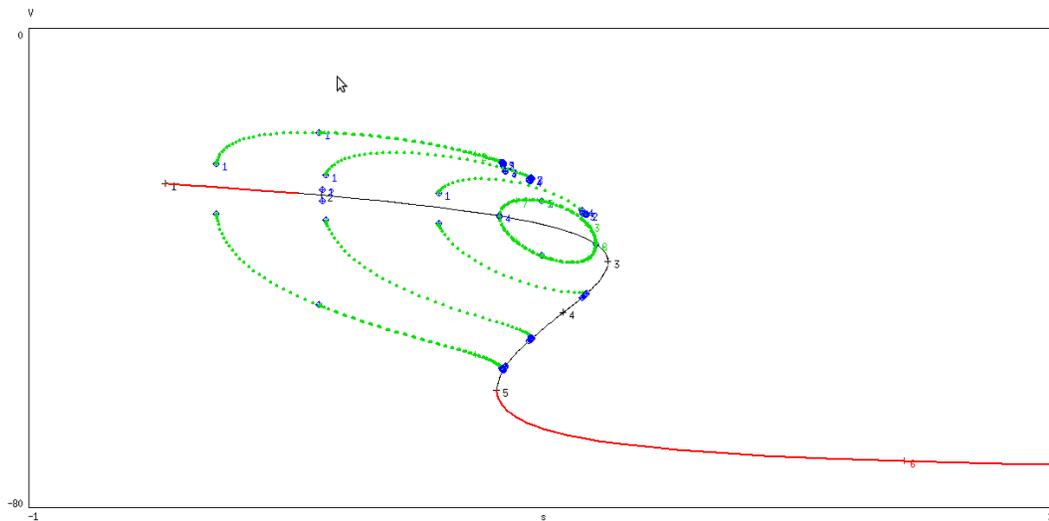


Figura 3.7: Diagrama de bifurcaciones del subsistema (V, n) para diferentes valores de λ . Pueden notarse los cambios de amplitud de los ciclos límite correspondientes a $\lambda = 0.9$ $\lambda = 1$ $\lambda = 1.1$ y $\lambda = 1.15$, que aparecen de derecha a izquierda

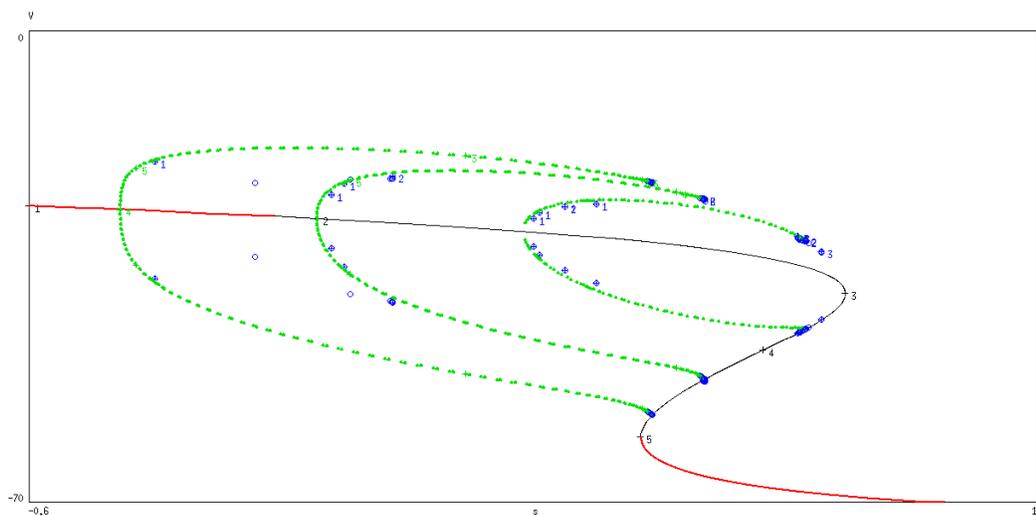


Figura 3.8: Diagrama de bifurcaciones del subsistema (V, n) para diferentes valores de λ . Pueden notarse los cambios de amplitud de los ciclos límite correspondientes a $\lambda = 1.1$ $\lambda = 1$ y $\lambda = 0.9$, que aparecen de derecha a izquierda

rango aproximado de valores $0.3 < s < 0.5$, no desaparece súbitamente, como ocurre en el caso de los otros valores de λ graficados, y, de hecho, no existe ningún valor para s en el que los ciclos límite se conviertan en órbitas homoclínicas (es decir, desaparece SL). Esto último indica que para $\lambda = 1.15$, existen dos bifurcaciones de Hopf, y que la amplitud del ciclo límite para este valores de s no es creciente, sino que para valores de s suficientemente grandes decrece, hasta llegar a anularse nuevamente.

De hecho, las pruebas numéricas hechas en xppaut sugieren que esto se da solamente cuando $1.15 < \lambda < 1.17$ (aunque para fines de claridad, en el digrama mostrado en la figura 3.8 no se incluyen los ciclos límite de otros valores de λ).

Las pruebas hechas en xppaut nos indican que cuando λ rebasa el valor 1.17 los ciclos límite desaparecen para todo valor de s , y en la figura 3.1.3 se muestra un ejemplo de la dinámica asociada a uno de estos valores ($\lambda = 1.5$). En esta figura es fácil notar que las oscilaciones rápidas del voltaje están ausentes, cosa que, como sabíamos, estaba asociada a la presencia de los ciclos límite.

Para valores de λ mayores a 1.17, aunque las oscilaciones del voltaje transmembranal V siguen existiendo, éstas adquieren una forma totalmente diferente pues no tienen las oscilaciones rápidas características de la manera en que la insulina es secretada.

Es interesante hacer la observación de que el parámetro λ funciona como una alteración de los tiempos característicos de estabilización de la conductancia del potasio g_K , cosa que resulta sumamente importante porque es justamente debido a la disparidad entre los tiempos de estabilización de las conductancias del sodio y el potasio que, fisiológicamente, se presentan las oscilaciones del voltaje transmembranal.

La transformación de los tiempos de estabilización de las corrientes de potasio asociada a los canales sensibles al voltaje (I_K), que se logra en este modelo a través de las alteraciones de los valores de λ , indica una de las conclusiones más interesantes a las que este modelo nos permite llegar, y que constituye una de las aportaciones al entendimiento del funcionamiento del sistema que podrían ayudar a crear nuevos medicamentos para tratar a enfermos de Diabetes Mellitus tipo 2: sabemos ahora que si se desarrollan medicamentos capaces de alterar el tiempo de estabilización de la conductancia del potasio sensible al voltaje (g_K), se lograría cambiar la amplitud,

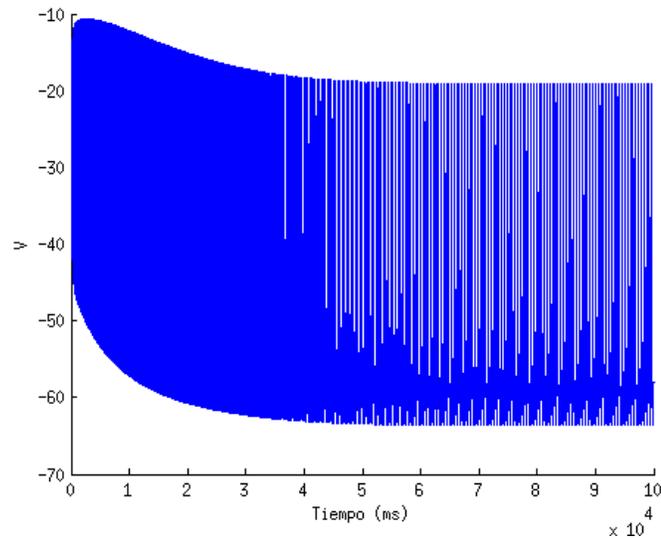


Figura 3.9: Trayectoria para $\lambda = 0.7$, con condiciones iniciales $(V_0, n_0, s_0) = (-27.5, 0.1, -1)$

frecuencia, y duración de las oscilaciones en la secreción de insulina.

En las figuras 3.9–3.1.3 que se mostrarán en lo que sigue del capítulo, se presentan los resultados numéricos de las trayectorias obtenidas cuando se considera ya la dinámica de s , para diferentes valores de λ . Con estas figuras es posible identificar los cambios en el comportamiento de las oscilaciones cuando se altera el tiempo de estabilización del potasio, a través de los cambios en los valores de λ .

La primera observación que salta a la vista es que cuando λ es menor que 1, es decir, cuando el tiempo de estabilización del potasio $\tau_n > 20ms$, en la gráfica de V se dibuja un tren de oscilaciones rápidas (del orden de mili segundos) que no cesa ni cambia su amplitud (figuras 3.9 y 3.10), a diferencia de lo que ocurre cuando $\lambda < 1$, cuando por el contrario λ es mayor a 1, y que corresponde al hecho de que el tiempo de estabilización del potasio disminuye ($\tau_n < 20ms$), las oscilaciones del voltaje V empiezan a ser moduladas por una variable que oscila lentamente (s), de manera que la membrana celular presenta estados activos y silenciosos alternados.

En las figuras 3.11 - , podemos observar cómo es que el crecimiento de λ modifica el tipo de activación de V . Si bien, como decíamos, cuando $\lambda > 1$ la activación se alterna con la inactivación, el comportamiento cualitativo no es el mismo siempre:

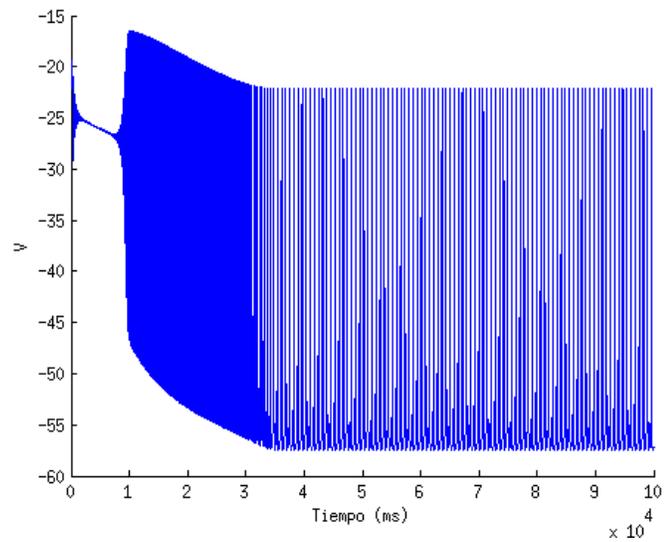


Figura 3.10: Trayectoria para $\lambda = 0.9$, con condiciones iniciales $(V_0, n_0, s_0) = (-27.5, 0.1, -1)$

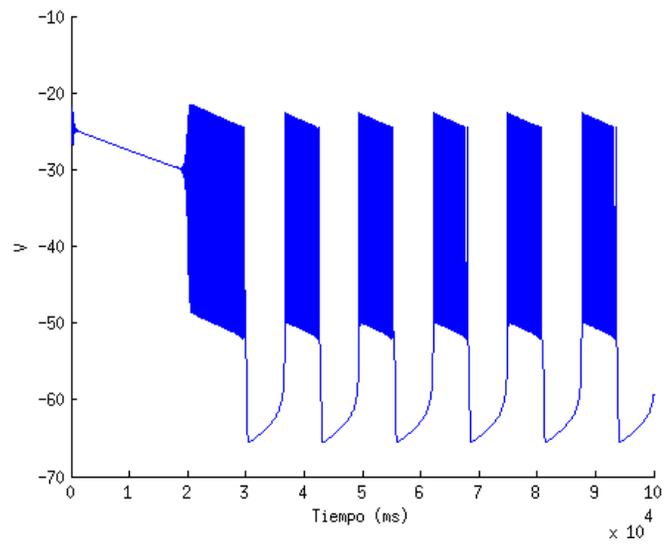


Figura 3.11: Trayectoria para $\lambda = 1$, con condiciones iniciales $(V_0, n_0, s_0) = (-27.5, 0.1, -1)$

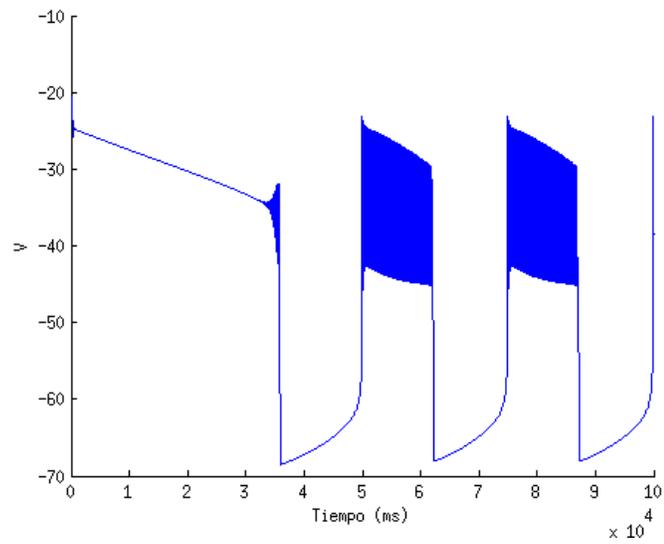


Figura 3.12: Trayectoria para $\lambda = 1.1$, con condiciones iniciales $(V_0, n_0, s_0) = (-27.5, 0.1, -1)$

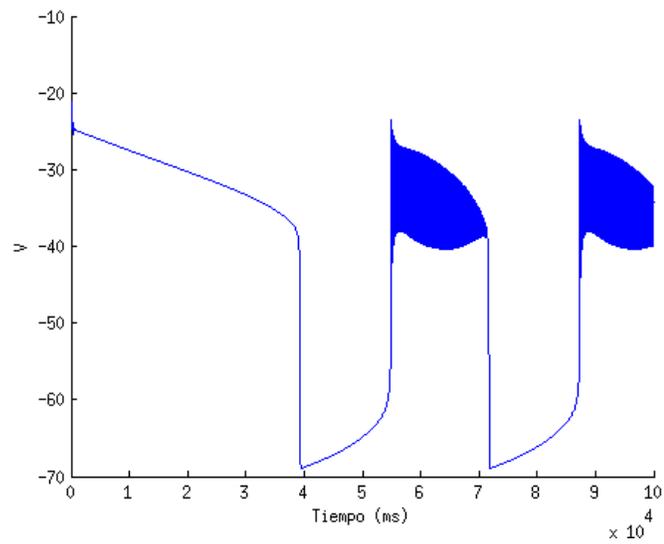


Figura 3.13: Trayectoria para $\lambda = 1.15$, con condiciones iniciales $(V_0, n_0, s_0) = (-27.5, 0.1, -1)$

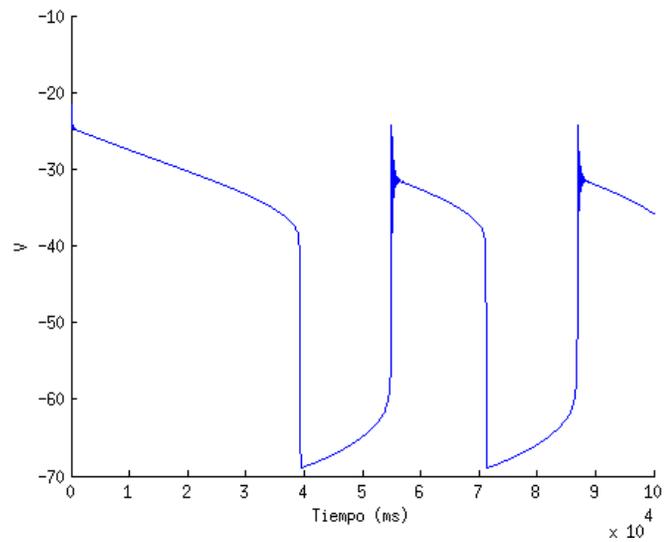


Figura 3.14: Trayectoria para $\lambda = 1.3$, con condiciones iniciales $(V_0, n_0, s_0) = (-27.5, 0.1, -1)$

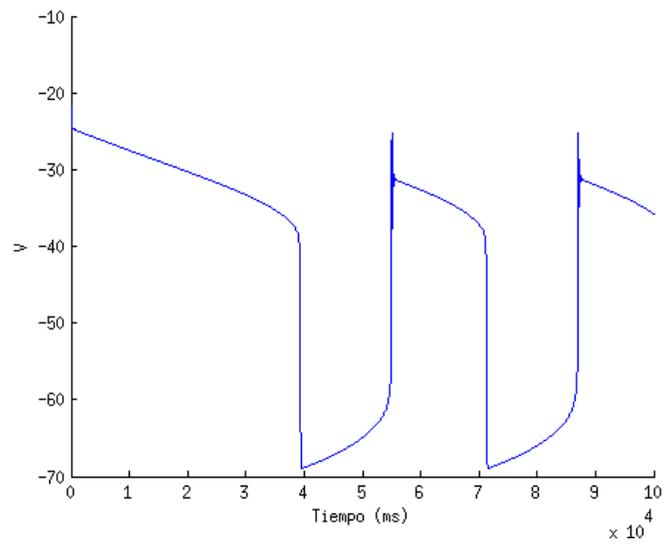


Figura 3.15: Trayectoria para $\lambda = 1.5$, con condiciones iniciales $(V_0, n_0, s_0) = (-27.5, 0.1, -1)$

en algunos casos tenemos oscilaciones rápidas (del orden de mili segundos) moduladas por una variable lenta (figuras 3.11 - 3.13), y en otros casos se presentan casi solamente oscilaciones lentas, salvo por pequeños saltos al comienzo de la fase activa (figuras 3.14 - 3.1.3).

Esta distinción entre el tipo de activación que V tiene entre los casos asociados a figuras $\lambda > 1$ es simplemente el reflejo de lo que se había mencionado ya en referencia a la figura 3.7, sobre los efectos del valor de λ en los ciclos límite del sub sistema (V, n) .

Recordemos que cuando $1 < \lambda < 1.15$ (y que equivale a que $17.391ms < \tau_n < 20ms$) la transición entre la presencia de los ciclos límite y su ausencia, se daba a través de la aparición de una trayectoria homoclínica (que aparecía en $s = SL$), y justo este momento correspondía a aquél en que los ciclos límite adquirían amplitud máxima. Por tanto, el caso que se ilustra en 3.12, nos muestra que las oscilaciones rápidas de V terminan la fase activa con una amplitud grande, y que es esencialmente se mantiene constante a lo largo de toda esa fase de actividad. Este ejemplo es representativo del comportamiento de V en los casos en que $17.391ms < \tau_n < 20ms$, para los que habrá ráfagas de actividad eléctrica compuesta por oscilaciones rápidas, y de amplitud constante.

En contraste, se había mencionado en referencia al diagrama de bifurcaciones 3.7, que para $1.15 < \lambda < 1.17$ (es decir, para $17.094ms < \tau_n < 17.391ms$), los ciclos límite asociados no se transforman en una trayectoria homoclínica, sino que, después de que su amplitud crece conforme s también lo hace, ésta alcanza un máximo y empieza a decrecer nuevamente hasta terminar anulándose (nótese la curva cerrada que representa al conjunto de ciclos límite asociados a $\lambda = 1.15$ en la figura 3.7). Es por este efecto que en la figura 3.13 las ráfagas de oscilación rápida de V no se mantienen con una amplitud constante, sino que se interrumpen después de un decrecimiento paulatino.

Finalmente, analicemos las dos últimas gráficas mostradas en las figuras 3.14 y 3.1.3. En estas figuras ya desaparecieron casi por completo las ráfagas de oscilaciones rápidas que se describieron en las tres figuras precedentes. Esta desaparición se debe a que, en el caso de $\lambda > 1.17$ (que corresponde a que $\tau_n < 17.094ms$), los ciclos límite han desaparecido, y por tanto la trayectoria de los sistemas no tiene las oscilaciones

rápidas que habían caracterizado el resto de los comportamientos.

Capítulo 4

Conclusiones

En esta tesina se presentó un modelo simple del tipo de Hodgkin y Huxley, para simular la actividad eléctrica de las células β , que fue propuesto originalmente por el Dr. A. Sherman.

El modelo original se analizó con herramientas numéricas y analíticas, y se describió el tipo e comportamiento del voltaje transmembranal V al que este modelo da lugar, notando que se trataba de una secuencia de ráfagas, formada por oscilaciones rápidas del orden de mili segundos, modulada por una oscilación lenta, del orden de decenas de segundos.

En la la segunda sección del capítulo tercero, se introdujo una modificación del modelo, que también constituye una aportación del A. Sherman. Esta modificación consistió en la alteración en los tiempos de estabilización de la conductancia asociada a los canales de potasio que dependen del voltaje transmembranal, τ_n . El análisis hecho para comparar los comportamientos celulares asociados a distintos valores de τ_n estuvo basado en el que se había realizado previamente para el modelo simple original, y también se echó mano de herramientas numéricas y analíticas.

De dicho análisis, concluimos que existen dos comportamientos de la actividad eléctrica de la membrana celular fundamentalmente distintos: cuando el tiempo de estabilización τ_n está por arriba de los $20ms$ y cuando está por debajo de ese valor.

En el primer caso, cuando $\tau_n > 20ms$, las oscilaciones del voltaje transmembranal tienen siempre la forma de un tren de ondas ininterrumpido, constituido por oscilaciones rápidas del orden de milisegundos, de amplitud constante.

Cuando, por el contrario, $\tau_n < 20ms$, el voltaje transmembranal se muestra siempre modulado por una oscilación lenta, del orden de decenas de segundos. Sin embargo, aquí existen también dos sub clases de comportamientos diferentes que se detallan a continuación:

Cuando $17.094ms < \tau_n < 20ms$, las oscilaciones se dan en forma de ráfagas, pues toman la forma de oscilaciones muy rápidas, del orden de milisegundos, moduladas por la oscilación lenta, del orden de decenas de segundos. Más aún, cuando $17.094ms < \tau_n < 17.391ms$, estas ráfagas son de amplitud variable durante la fase activa, pues decrecen conforme transcurre el tiempo, y termina la membrana su fase activa con una oscilación rápida de amplitud casi nula. En cambio, cuando $17.391ms < \tau_n < 20ms$, las oscilaciones rápidas que ocurren durante la ráfaga, son de amplitud constante y terminan abruptamente en la fase silenciosa.

En cambio, cuando $\tau_n < 17.094ms$, en las oscilaciones del voltaje transmembranal están ausentes las oscilaciones rápidas, y en cambio lo que sucede es que se alternan lentamente fases activas y silenciosas, con un período temporal del orden de decenas de segundos.

El modelo simple con la modificación introducida, constituye entonces una herramienta que nos permite concluir que, a través de la alteración del tiempo de estabilización de la conductancia de potasio dependiente del voltaje (τ_n), se podrían lograr modular las amplitudes, intensidad, y frecuencias de emisión de insulina en las células pancreáticas encargadas de ello. Además, nos permite conocer los rangos de τ_n para los que se tienen los distintos tipos de comportamiento del voltaje transmembranal.

Esto último podría entonces plantear nuevas líneas de investigación para desarrollar nuevos tratamientos dirigidos a personas que padecen la diabetes mellitus tipo 2.

Bibliografía

- [1] V.I. Arnold. *Catastrophe Theory*. Springer, 1984.
- [2] P.M. Dean y E.K. Matthews. Electrical activity in pancreatic islet cells: effect of ions. *J. Physiol.*, 210(2):265–275, 1970.
- [3] M. Gregor y G. Hotamisligil. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J. Lipid Res.*, 48:1905–1914, 2007.
- [4] M. Hiriart y L. Aguilar-Bryan. Channel regulation of glucose sensing in the pancreatic β -cell. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 1:E1298–E1306, 2008.
- [5] Murray J.D. *Mathematical Biology*. Springer, 1989.
- [6] C. Larqué, M. Velasco, V. Navarro-Tableros, M. Duhne, J. Aguirre, G. Gutiérrez-Reyes, J. Moreno, G. Robles-Díaz, E. Hong, y M. Hiriart. Early endocrine and molecular changes in metabolic syndrome models. *IUBMB Life*, 63:831–839, 2011.
- [7] D. Márquez Haro. *Modelación de membranas excitables*. Tesis de Licenciatura, 2011.
- [8] D. Purcell. *Electricidad y Magnetismo*. Reverté, 1988.
- [9] A. Sherman. Calcium and membrane potential oscillations in pancreatic beta cells. *Case Studies in Mathematical Modeling - Ecology, Physiology, and Cell Biology*, 1:203–222, 1997.