



**INSTITUTO POTOSINO DE INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA, A.C.**

POSGRADO EN CONTROL Y SISTEMAS DINÁMICOS

**Análisis de la dinámica de células pancreáticas β
aisladas y acopladas**

Tesis que presenta

Adriana Ruiz Silva

Para obtener el grado de

Maestro en Control y Sistemas Dinámicos

Director de la Tesis:

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

San Luis Potosí, S.L.P., Enero de 2014



Constancia de aprobación de la tesis

La tesis **Análisis de la dinámica de células pancreáticas β aisladas y acopladas** presentada para obtener el Grado de Maestra en Control y Sistemas Dinámicos fue elaborada por **Adriana Ruiz Silva** y aprobada el **27 de 01 de 2014** por los suscritos, designados por el Colegio de Profesores de la División de Matemáticas Aplicadas del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores
(Director de la tesis)

Dr. Eric Campos Cantón
(Sinodal)

Dr. Isaac Campos Cantón
(Sinodal)

Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez
(Sinodal)



Créditos Institucionales

Esta tesis fue elaborada en la División de Matemáticas Aplicadas del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., bajo la dirección del Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores.

Durante la realización del trabajo el autor recibió una beca académica del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT-262244 y del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A. C.



Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.

Acta de Examen de Grado

El Secretario Académico del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., certifica que en el Acta 005 del Libro Primero de Actas de Exámenes de Grado del Programa de Maestría en Control y Sistemas Dinámicos está asentado lo siguiente:

En la ciudad de San Luis Potosí a los 27 días del mes de enero del año 2014, se reunió a las 17:00 horas en las instalaciones del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., el Jurado integrado por:

Dr. Isaac Campos Cantón	Presidente	UASLP
Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores	Secretario	IPICYT
Dr. Eric Campos Cantón	Sinodal	IPICYT
Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez	Sinodal	IPICYT

a fin de efectuar el examen, que para obtener el Grado de:

MAESTRA EN CONTROL Y SISTEMAS DINÁMICOS

sustentó la C.

Adriana Ruiz Silva

sobre la Tesis intitulada:

Análisis de la dinámica de las células β aisladas y acopladas

que se desarrolló bajo la dirección de

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores


El Jurado, después de deliberar, determinó

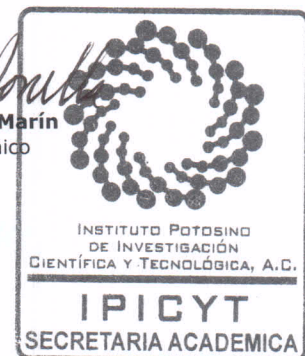
APROBARLA

Dándose por terminado el acto a las 18:19 horas, procediendo a la firma del Acta los integrantes del Jurado. Dando fe el Secretario Académico del Instituto.

A petición de la interesada y para los fines que a la misma convengan, se extiende el presente documento en la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., México, a los 27 días del mes de enero de 2014.


Mtra. Ivonne Lizette Cuevas Vélez
Jefa del Departamento del Posgrado


Dr. Marcial Bonilla Marín
Secretario Académico



Dedicatoria

A mi madre y hermano.

Agradecimientos

Primero quiero agradecerle a Dios, por acompañarme todos los días, por darme la fortaleza y la capacidad para elegir, seguir, y terminar este trabajo de tesis.

A mi madre Yolanda Silva, mi hermano Humberto Ruiz Silva y a mi padre Guillermo Encinas, por brindarme su apoyo, confianza y amor a pesar de la distancia, por estar en los momentos más felices y difíciles de mi vida. Por ayudarme a cumplir este sueño aunque no entendieran mi afán por estudiar lejos de casa, por sus porras, besos y buenos deseos. Sé que en esta vida no existe una manera de pagarles todo lo que han hecho por mí.

A mis tías Marisol y Laura, mis abuelas, y mis primas por apoyarme y brindarme sus buenos deseos siempre, por haberme dado tantos momentos de alegrías y por ser parte de mi familia.

A mi director de tesis, el Dr. Ricardo Femat no me queda más que agradecerle por haber depositado su confianza en mí para realizar este trabajo.

A mis sinodales, el Dr. Gonzalo Barajas y el Dr. Isaac Campos gracias por tomarse su tiempo para leer y revisar este trabajo. Al Dr. Eric Campos, por sus comentarios, por regalarme parte de su tiempo y conocimiento.

A la Dra. Imelda y la Dra. Claudia por su apoyo y por sus comentarios para mejorar el documento.

A todos los profesores del posgrado así como al grupo de Biodinámica y Sistemas no lineales muchas gracias por prepararme para enfrentarme al campo laboral, por hacerme una mejor persona, por sus comentarios y preguntas en los seminarios y sobre todo por su paciencia, tiempo y esfuerzo para transmitir conocimientos. También quiero agradecer de manera especial a la asistente la División, Lic. Elizabeth Ruiz.

A CONACyT e IPICYT por el apoyo económico para la realización de mis estudios de maestría.

A mis amigos y compañeros del IPI, Ángeles, Nelly, Luis, Omar, Neto, Anzo, Moy y Anna, gracias por brindarme recuerdos muy felices dentro del IPICYT, por su paciencia y consejos. A Francisco Cárdenas, por las tardecitas de charlas, apoyo y buenos deseos.

Y por último, pero no menos importante a unas personas que en este tiempo se han convertido en una parte muy importante de mi vida, a los nuevos miembros de mi familia (Héctor, Bahía, Ismael, Aide, Pablo y Roberto), esas personas que me han mostrado que no se necesitan lazos de sangre para querlas, esas personas que me aceptan por quien soy, ésos que me escuchan, me comprenden y me han abrazado tantas veces.

A mis padres de San Luis, Héctor y Bahía muchísimas gracias por todo, por su tiempo, comprensión, apoyo, por escucharme cuando lo necesitaba, por siempre tener un abrazo y un beso para mí. Por las horas de comida, plática y noches de desvelos. Por permitirme formar una familia con ustedes, los amo y los amaré siempre.

A Ismael y Aide, por todos esos buenos momentos, por esas pláticas, momentos de desestrés, por el apoyo. Aide muchas gracias por aceptar nuestra amistad y por entender lo traumatado que estamos, jeje.

A la familia Báez Miranda, Sra. Carmen, Sr. Manuel, Pablo y Víctor gracias por su apoyo, por todos esos buenos momentos, por su tiempo y sobre todo por permitirme entrar en su hogar y convivir con su bella familia. Pablo, gracias por presentarme a tu familia, no cambies eres un gran amigo.

A la Sra. Guadalupe Durón y Erika Rivera Durón por permitirme entrar en su hogar y aceptarme en sus momentos familiares. Muchísimas gracias por su apoyo, por las comidas, las tardecitas de café, por la plática, por su tiempo y por aguantarme en su casa.

A Roberto Rivera gracias por prestarme a tu mami y a tu hermana, por permitirme conocerlas y convivir con ustedes, pero también muchas gracias por tu apoyo, tus desvelos, tus palabras de aliento y tus regaños porque no trabajaba, por aguantar a esta persona terca y panchera como tú dices, por tu amistad y tiempo. Te quiero mucho.

Héctor, Bahía, Ismael, Aide, Pablo y Roberto no tengo palabras para agradecerles todo lo que me han ayudado en estos dos años, muchísimas gracias por su infinita paciencia, por su compañía, por su apoyo incondicional, por todos los momentos que pasamos juntos, por cada palabra de aliento, por los desvelos, por la convivencia y por cada explicación brindada. Mi respeto y admiración para cada uno de ustedes. Los amo.

A todos los que por descuido no han sido incluidos y han sido fundamentales en mi formación como profesional y persona, mis más sinceros agradecimientos.

Adriana Ruiz Silva

Lista de Tablas

1.1. Relación entre los tipos de células presentes en los islotes pancreáticos, su proporción y función de la hormona secretada [9, 11, 12]	3
2.1. Parámetros para el modelo dimensional de la célula β	10
2.2. Parámetros para el modelo adimensional de la célula β	22
3.1. Propiedades topológicas de la celda	36
4.1. Elementos de los bloques B_{ij} de la matriz de adyacencia A_{red}	62
4.2. Propiedades topológicas de la Red de celdas	63
4.3. Fuerza de acoplamiento red de celdas	65

Lista de Figuras

1.1. Homeostasis de la glucosa	2
1.2. Estructura del <i>gap-junctions</i> (Uniones en hendidura)	5
2.1. Modelo de secreción de insulina estimulado por glucosa	7
2.2. Simulaciones numéricas del modelo dimensional de una célula β	9
2.3. Relación entre la variable x_1 y el parámetro x_3	11
2.4. $\text{Det}(J)$ para valores de $v \in (-75, 0)$	13
2.5. $\text{Tr}(J)$ y Δ con respecto a x_1	13
2.6. Discriminante de la ecuación (2.10) para valores de $x_1 \in (-60.2, -40)$	14
2.7. Traza de la Jacobiana para valores de $x_1 \in (-60.2, -40)$	15
2.8. Traza de la Jacobiana para valores de $x_1 \in (-40, 0)$	16
2.9. Discriminante de la ecuación (2.7) para valores de $x_1 \in (-40, 0)$	16
2.10. Bifurcación del equilibrio del subsistema rápido	18
2.11. Equilibrio del modelo dimensional $\beta = 0$	19
2.12. Equilibrio del modelo dimensional $\beta = 0.1$	20
2.13. Simulación numérica de una solución del sistema (2.12)-(2.14)	21
2.14. Discriminante de la ecuación (2.21) en el intervalo de $x_1 \in (-5, -1)$	23
2.15. Discriminante evaluado en $x_1 \in (1, 5)$	24
2.16. Traza evaluada en $x_1 \in (1, 5)$	24
2.17. Equilibrio del modelo adimensional	29
3.1. Representación geométrica de un grafo	32
3.2. Arreglo de trece esferas	34
3.3. Representación gráfica de la celda	35
3.4. Simulación numérica para una celda completamente activa $g=0.7$	41
3.5. Simulación numérica para una celda completamente inactiva $g=0.3$	42
3.6. Sincronización y error de los estados por los tLes $g=0.35$	44
3.7. Relación entre el número de nodos y fuerza de acoplamiento	45
3.8. Simulación con una fuerza de acoplamiento negativa $g = -0.03$	47
3.9. Simulación con una fuerza de acoplamiento negativa $g = -0.07$	48
3.10. Margen para el comportamiento complejo de la celda	50
3.11. Sincronización de una celda con células no idénticas	51
3.12. Subred 1	55
3.13. Subred 1	56
3.14. Sincronización por clúster de dos subredes, $a < 1.6$	57
3.15. Sincronización por clúster de dos subredes $a = 1.5$	58

4.1. Encapsulamiento de la celda	60
4.2. Estructura tridimensional de la red de celdas	60
4.3. Distribución grado de nodo	63
4.4. Grafo de la red de celdas	64
4.5. Sincronización de las células activas $g = 11$	66
4.6. Sincronización de las células inactivas $g = 5$	66
4.7. Comportamiento complejo de la red celda	68

Resumen

Los estudios sobre células β son de suma importancia debido al interés que implica el conocimiento del control de los niveles de glucosa en sangre. Estas células actúan como un sensor de glucosa, ya que ante niveles elevados de glucosa en sangre las células β responden con la liberación de insulina.

Se ha comprobado que las células β son células excitables. Éstas son capaces de modificar su potencial de membrana y generar patrones oscilatorios en términos de su actividad eléctrica, concentraciones de calcio intracelular y la liberación de insulina. También, se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* que las células β pertenecientes a un cúmulo oscilan de manera síncrona. Sin embargo, no se tiene del todo claro las condiciones necesarias para la sincronización de las células, ni para la estructura de los cúmulos de células β en los islotes pancreáticos.

En este trabajo de tesis utilizando la teoría de redes complejas, se busca realizar un análisis de las células β acopladas. Se propone una estructura mínima para un cúmulo de células β bajo los supuestos de que las células del cúmulo son esferas rígidas, todas del mismo radio, y además se asume que el acoplamiento entre las células sólo existe si están en contacto físico. Se genera su grafo y se estudian las propiedades topológicas de dicha estructura. Además, se considera al grafo generado como una red, donde cada nodo (célula) tiene como dinámica el modelo de una célula β aislada y se han encontrado condiciones para la sincronización completa en el caso de células idénticas o condiciones para la sincronización parcial en el caso de células no idénticas.

Una vez analizadas las características topológicas y la dinámica de la estructura mínima propuesta, a la que se le nombró celda, se construye una red de redes o red de celdas de la cual también se estudian las características topológicas y las condiciones para la sincronización de la red. Con esta estructura se busca presentar una propuesta de citoarquitectura de células β en un islote pancreático y además establecer condiciones para la sincronización de la red.

Palabras claves: Islotes pancreáticos, sincronización, redes complejas, células β .

Abstract

Studies of β -cells have great importance due in the interest implied in the knowledge of blood glucose levels control. These cells act as a glucose sensor, since if a high level of blood glucose occurs, β -cells release insulin.

It has been proved that beta cells are excitable. They are capable of modifying their membrane potential and generate oscillatory patterns in terms of their electrical activity, intracellular calcium levels and insulin release. It also has been proved whatever in vitro or in vivo that beta cells in a cluster oscillate synchronously. However, the necessary conditions for cells synchronization neither for structure of beta cells clusters in pancreatic islets, are not clear.

At this thesis, by using complex networks theory, we perform an analysis for coupled beta cells. We proposed a minimal structure for a β -cells cluster with the assumptions that cell in the cluster are rigid spheres, all of them has the same radius and we also assumed that coupling among cells only exists if they are in physical contact. A graph is generated and its topological properties were studied. The graph used is a net in which every node has the isolated beta cell model associated and we have found conditions for complete synchronization of identical cells and conditions for partial synchronization of non-identical cells.

Once, the topological features and dynamics of the minimal structure were studied, we built a cluster network, studied its topological features and we also gave conditions for its synchronization. By using this structure we try to propose a cell-architecture of beta cell in a pancreatic islet and we established conditions for network synchronization.

key words: pancreatic islets, synchronization, complex networks, β -cells.

Contenido

Constancia de aprobación de la tesis	iii
Créditos Institucionales	v
Acta de examen	vii
Dedicatoria	ix
Agradecimientos	xi
Lista de Tablas	xv
Lista de Figuras	xviii
Resumen	xix
Abstract	xxi
1. Introducción	1
1.1. Páncreas Endocrino	1
1.1.1. ¿Por qué estudiar a las células β ?	3
1.2. Estudios de las células β y de los islotes pancreáticos	4
1.2.1. Comunicación celular en los islotes	4
1.2.2. Modelos matemáticos	5
1.3. Contenido de la presente tesis	6
2. Células pancreáticas β aisladas	7
2.1. Modelo dimensional de una célula β aislada	8
2.1.1. Análisis del subsistema rápido-lento	10
2.1.2. Equilibrio del modelo dimensional para una célula aislada	18
2.2. Modelo adimensional de una célula β aislada	20
2.2.1. Análisis de subsistemas rápido-lento	22
2.2.2. Equilibrio del modelo adimensional para una célula aislada	27
3. Células pancreáticas β acopladas	31
3.1. Conceptos básicos	31
3.1.1. Teoría de grafos	31
3.1.2. Representaciones de grafos	32
3.2. Estructura de la red	33
3.3. Dinámica de la red	37
3.3.1. Dinámica de una celda homogénea	37
3.3.2. Dinámica de la celda heterogénea	50
3.3.3. Análisis por subredes	52

4. Red de celdas	59
4.1. Estructura de la red de celdas	59
4.2. Dinámica de la red de celdas	65
4.2.1. Acoplamiento global	65
4.2.2. Exponentes transversos de Lyapunov	66
4.3. Análisis por subredes	69
5. Conclusiones y trabajo a futuro	73
5.1. Conclusiones	73
5.2. Trabajo a futuro	74
A. Bifurcaciones	77
A.1. Bifurcaciones Uniparamétricas	77
A.1.1. Bifurcación silla-nodo	77
A.1.2. Bifurcación transcítica	78
A.1.3. Bifurcación tridente-Pitchfork	78
A.1.4. Bifurcación Hopf	79
B. Conceptos útiles para el estudio de grafos	81

Capítulo 1

Introducción

Una de las enfermedades más frecuentes en el humano es la Diabetes Mellitus, enfermedad causada por un déficit de la hormona insulina o una respuesta inadecuada a la misma, en cualquiera de los dos casos se generan alteraciones metabólicas que conducen a un estado de hiperglucemia ¹, y al permanecer en estos estados de manera persistente se pueden causar daños en órganos, ceguera, fallo renal, coma diabético o incluso la muerte.

Existen distintos tipos de diabetes. La diabetes tipo 1, la cual es causada por la incapacidad de producir insulina. La diabetes tipo 2, causada por el déficit combinado del cuerpo para responder y producir insulina. La diabetes gestacional la cual es diagnosticada cuando se presentan concentraciones de glucosa elevadas por primera vez durante el embarazo [2].

Si bien, el cuerpo para el buen funcionamiento de sus órganos necesita mantener las concentraciones de glucosa en sangre en un intervalo de $80-120 \frac{mg}{dl}$ (4.4-6.6 mM). Existen muchos factores que afectan estos niveles de glucosa como: la ingesta de alimentos, la velocidad de digestión, el metabolismo, el ejercicio e incluso el estado psicológico y/o reproductor de la persona [9]. Estos cambios en las concentraciones de glucosa son detectados por algunas células de páncreas, el cual funciona como un sensor de glucosa, ya que al detectar niveles por debajo de lo normal las células pancreáticas α liberan glucagón, hormona que estimula las células del hígado y la liberación de glucosa, para regresar a los niveles normales. En cambio, si los niveles de glucosa son elevados, como puede ocurrir tras una comida, las células pancreáticas β productoras de insulina responden con una secreción rápida de esta hormona, disminuyendo los niveles de glucosa (ver Figura 1.1).

1.1. Páncreas Endocrino

El páncreas es un órgano mixto, ya que tiene una parte exocrina de donde segrega enzimas digestivas que pasan al intestino delgado y una parte endocrina donde se producen hormonas como el glucagón, somatostatina e insulina.

La parte endocrina del páncreas constituye el 1% – 2% de la masa total del órgano, y se agrupa en cúmulos de células (1000-3000 células/cúmulo) semiesféricos de un diámetro aproximado de 200-300 μ m. Estos cúmulos se denominan *islotos pancreáticos* o *islotos de Langerhans*, en honor a Paul Langerhans quien fue el primero en describirlos en 1869. Sin

¹f.Med.Nivel de glucosa en la sangre superior al normal [3].

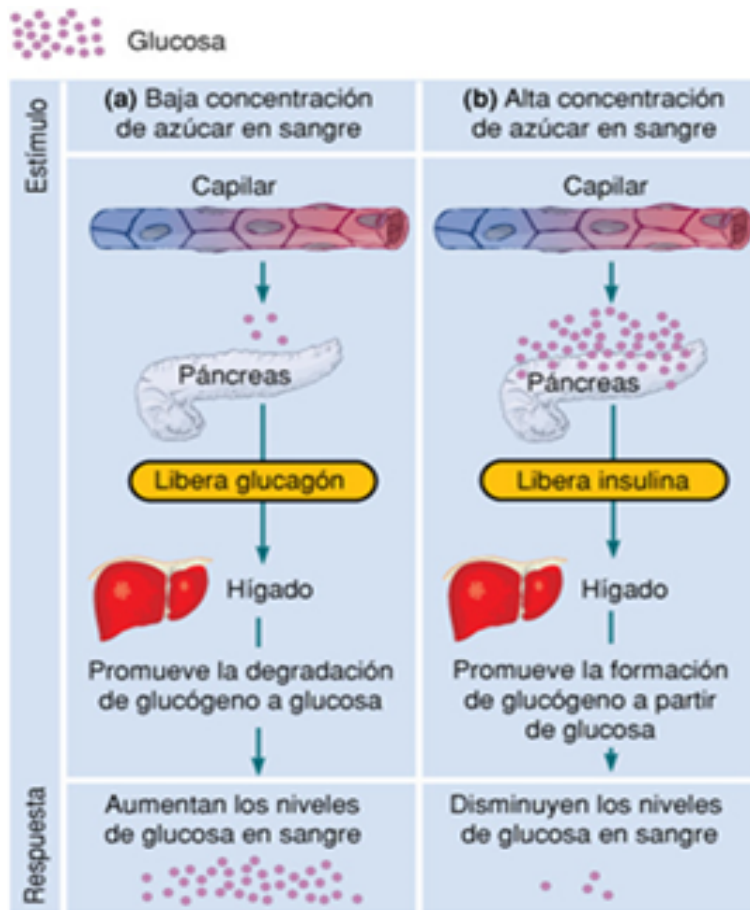


Figura 1.1: **Homeostasis de la glucosa.** (a) Cuando la concentración de glucosa en sangre es baja, el páncreas libera glucagón que estimula a la degradación del glucógeno y la salida de glucosa del hígado. (b) Cuando la concentración de glucosa en sangre es elevada, el páncreas libera insulina, que incrementa la absorción de glucosa por las células y promueve su conversión y almacenamiento en glucógeno [1].

embargo, hoy en día estos cúmulos siguen siendo un tema de investigación tanto en la estructura y funcionamiento del islote, como en las investigaciones que relacionan las células de los mismos con el proceso de regulación de glucosa y la disfunción de algunas de ellas con la Diabetes Mellitus [18].

De los islotes, se sabe que en un páncreas adulto existen aproximadamente entre 1 y 2 millones y que su distribución por el páncreas es bastante irregular [34]. Además, los islotes están formados fundamentalmente por cuatro tipos de células: las células α secretoras de glucagón, las células β secretoras de insulina, las células δ secretoras de somatostatina y las células *PP* secretoras de polipéptido pancreático.

El porcentaje de estos tipos celulares en los islotes es algo que aún no se encuentra bien establecido ya que algunos estudios informan que los islotes están compuestos por $\approx 70\%$ de células β , $\approx 20\%$ de células α , $< 10\%$ de células δ , y $< 5\%$ de células *PP*. Estudios más recientes [11, 12] establecen que estos porcentajes son $\approx 54\%$ de células β , $\approx 35\%$ células α y $< 11\%$ células δ y $< 2\%$ células *PP*. Algo que es importante remarcar, es que

aunque los porcentajes entre estudios difieren tienen en común que las células β son las más predominantes en los islotes.

Con respecto a la distribución de estos tipos celulares existe poca información, en algunos casos, mencionan que las células β ocupan la parte central del islote y en su periferia se encuentran α , δ y *PP* [34]. Otros mencionan que las células β se encuentran entremezcladas con los otros tipos celulares [12]. En la Tabla 1.1 se puede observar el porcentaje de células por islote que se considerará en este trabajo de tesis, la hormona que secretan y la función principal de esta hormona .

Tipo de células	Porcentaje de células en el islote	Hormona secretada	Función de la hormona
Células alfa (α)	$\approx 35\%$	Glucagón	Aumenta la concentración de glucosa en sangre.
Células delta (δ)	$< 11\%$	Somatostatina	Inhibe la secreción de glucagón e insulina.
Células PP	$< 2\%$	Polipéptido Pancreático	Regula la secreción de enzimas intestinales y gástricas
Células beta (β)	$\approx 54\%$	Insulina	Disminuye la concentración de glucosa en sangre.

Tabla 1.1: Relación entre los tipos de células presentes en los islotes pancreáticos, su proporción y función de la hormona secretada [9, 11, 12]

1.1.1. ¿Por qué estudiar a las células β ?

Las células pancreáticas β son las más predominantes en los islotes de Langerhans, pero además son de suma importancia en la regularización de los niveles de glucosa, ya que son las únicas células en el cuerpo capaces de segregar insulina, hormona que ayuda a disminuir los niveles de glucosa en sangre. Como se mencionó anteriormente, los estudios realizados sobre los islotes pancreáticos y sobre las células β están motivados por el interés que implica el conocimiento del control de glucosa en sangre ya que esto brinda un acercamiento al problema de la Diabetes Mellitus.

Desde el punto de vista de sistemas dinámicos, existen diversas maneras de abordar este tema, se pueden generar modelos que representen la relación estímulo-secreción de la glucosa e insulina con la finalidad de obtener un conocimiento más extenso en la cantidad de insulina necesaria a suministrar dependiendo de las concentraciones de glucosa; estudiar modelos que describan la actividad eléctrica de las células, así como la relaciones entre canales iónicos y diversos agentes que estimulen la liberación de las hormonas o incluso es posible generar modelos que describan la estructura de los islotes estableciendo como son las conexiones y comunicación entre las células para finalmente describir la dinámica de los cúmulos generados.

1.2. Estudios de las células β y de los islotes pancreáticos

En la actualidad se sabe que las células pancreáticas β son un ejemplo de sistemas con acoplamiento estímulo-secreción, lo cual está relacionado con la actividad eléctrica de la célula, canales iónicos y concentraciones de diversos agentes que estimulan la liberación [31].

La actividad eléctrica de las células β es descrita como un patrón de oscilaciones en el potencial de membrana, que varía entre distintos estados. Cuando la concentración de glucosa extracelular es baja ($< 5mM$), se dice que la célula se encuentra en reposo y el potencial de membrana se mantiene en $-70mV$. Cuando aumenta la concentración de glucosa ($> 7mM$), se dice que las células presentan actividad y se puede observar que el potencial de membrana alcanza un valor aproximado a $-50mV$ que a partir de este valor se presentan las ráfagas de potenciales que varían entre -30 y $-10mV$. Estas oscilaciones en la actividad eléctrica son paralelas a las oscilaciones presentadas por los cambios en la concentración del calcio intracelular el cual es un agente que estimula la liberación de la hormona insulina [22, 24, 17].

Es por eso, que la mayoría de los estudios matemáticos se han enfocado en las oscilaciones que representa el potencial de membrana, ya que se consideran que este proceso tiene una complejidad importante por sí mismo. El primer modelo matemático que se encarga de describir la actividad eléctrica de las células fue propuesto por Chay-Keizer en [13], en el cual utilizó las ideas de Atwater donde se considera que existen tres canales principales para la activación eléctrica de la célula, los cuales son los canales de potasio y calcio dependientes de voltaje, y el canal de potasio dependiente de calcio. Además se asume que la concentración de calcio intracelular es el agente de control en el cambio de la fase activa e inactiva de la célula. Los otros modelos que describen la actividad eléctrica son modificaciones del modelo de Chay-Keizer ya sea en los canales iónicos a considerar o en los agentes externos que estimulan la liberación. Sin embargo, estos modelos matemáticos describen la actividad eléctrica de una célula β aislada y este proceso al igual que la secreción de insulina no es un proceso unicelular, ya que es necesaria la coordinación de cúmulos células para lograr la supervivencia y un funcionamiento adecuado del islote [28].

1.2.1. Comunicación celular en los islotes

La coordinación entre las células de los islotes es de suma importancia para el envío de señales. En [11, 12] se afirma que la comunicación intercelular entre células β es por medio de uniones *gap* o hendidura, mientras que entre células β y no- β es por otro tipo de comunicación.

Las uniones tipo *gap* o de hendidura, son un tipo de comunicación intercelular que permite la conexión de los citoplasmas de las células. Este tipo de conexión une dos membranas plasmáticas de las células que se encuentran más próximas (ver Figura 1.2) y permite la conexión eléctrica de las células que se unen y crean una red de comunicación en las células del mismo tejido.

Éste un tipo de comunicación es muy veloz, ya que el mensaje sólo debe viajar una corta distancia, y dado que no abandona el citoplasma no va a estar sometido a la interferencia de agentes externos [25].

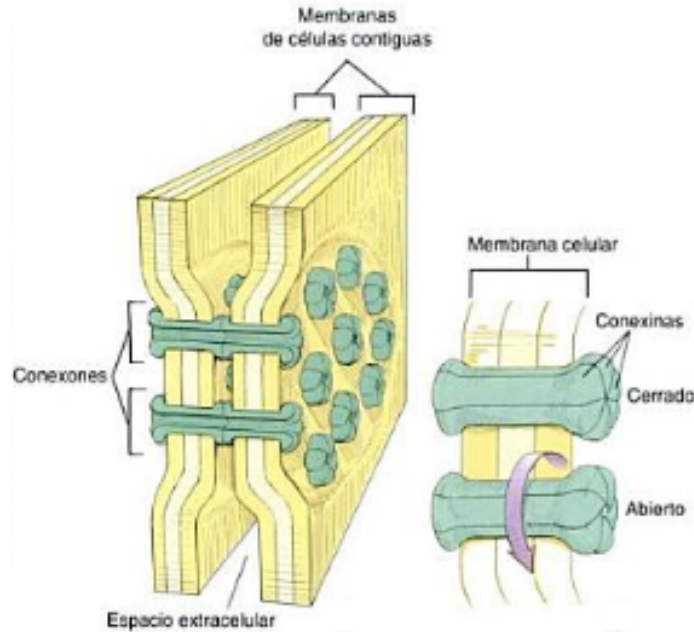


Figura 1.2: **Estructura del gap-junctions (Uniones en hendidura)**. Dibujo que ilustra dos membranas adyacentes y los componentes estructurales de las membranas que forman las comunicaciones o canales entre las dos células [25].

1.2.2. Modelos matemáticos

En los modelos matemáticos de las células aisladas buscan explicar los distintos patrones que presenta la actividad eléctrica ante distintos estímulos de glucosa. Es posible observar que de manera aislada existe una gran heterogeneidad en la respuesta de las células ante la presencia de glucosa. Sin embargo, cuando las células forman parte de un cúmulo de células la respuesta individual se convierte en un patrón único homogéneo con un comportamiento oscilatorio en términos de la actividad eléctrica y la concentración de calcio intracelular.

Es por esto, que en estudios relacionados con los cúmulos de células o islotes pancreáticos son modelos que relacionan la actividad eléctrica de las células aisladas y la manera en que se da el acoplamiento celular.

Gerda de Vries en su tesis doctoral [16] presenta modelos matemáticos deterministas de una célula aislada que relacionan la actividad eléctrica, los canales iónicos y el potencial de membrana, donde se incluyen algunos modelos dimensionales para pasar a realizar la adimensionalización de cada uno de ellos. Además estudios posteriores analizar puntos de equilibrio, estabilidad y bifurcaciones de los distintos modelos.

En cambio [4, 30] estudian tanto a las células β de manera aisladas y después generan arreglos de células e investigan la dinámica de estos arreglos, este tipo de estudios iniciaron suponiendo a los cúmulos como arreglos de red o malla, y después con el paso del tiempo han cambiado a diversas topologías e investigar distintos tipos de comportamientos dinámicos con la finalidad de acercarse lo más posible a la dinámica real de los islotes y establecer con ello un acercamiento a los problemas de regulación y sincronía de las células.

En [8, 33] de nueva cuenta, parten con modelos de células β aisladas y mediante diversas topologías estudian las condiciones para la sincronización o desincronización de los arreglos de células generados.

Desafortunadamente, es muy difícil comprobar si algunos de estos arreglos de células describen el acoplamiento existente en la realidad, ya que no existen estudios biológicos que determinen de manera precisa de cómo es el acoplamiento célula a célula de los islotes.

1.3. Contenido de la presente tesis

Se sabe que existen estudios que analizaron la dinámica de células pancreáticas β aisladas y algunos otros que analizaron a las células en grupos donde buscan el comportamiento dinámico de los cúmulos de células, para encontrar condiciones para la sincronización o el comportamiento asíncrono de las células como en [4, 8, 30].

En este trabajo de tesis nos enfocaremos en el comportamiento dinámico de las células β de manera aisladas y acopladas en una estructura con diferente grado de homogeneidad, la cual pueden ser representada por medio de la teoría de redes complejas. Es decir, la teoría de redes puede ser utilizada como una base matemática para modelar la interconexión entre las células adyacentes e incluir la dinámica de cada célula en los nodos de una red.

El objetivo principal de este trabajo de tesis es determinar un modelo de un cúmulo de células β , además del comportamiento dinámico de este cúmulo, para finalmente, en base a lo anterior describir la dinámica de las células β en los islotes de Langerhans, utilizando la teoría de redes y los modelos de las células β aisladas. El contenido del trabajo es el siguiente:

Capítulo 2: Se estudia la dinámica de las células β de manera aisladas mediante los modelos matemáticos que describen a actividad eléctrica de éstas. Se analizan puntos de equilibrio, estabilidad de los mismos y bifurcaciones existente en los modelos. Se considera el modelo de Pernarowski [30] y el modelo de Sherman-Keizer-Vries [4] para realizar estos análisis.

Capítulo 3: Se propone una estructura mínima de la red en base a un arreglo tridimensional de las células, se establecen algunos supuestos y simplificaciones de nuestra red para después buscar condiciones para la sincronización o el comportamiento complejo para el caso de nodos idénticos o no idénticos.

Capítulo 4: Se define el crecimiento de la red, creando una red de redes y se encuentran condiciones para la sincronización o comportamiento complejo de la nueva estructura.

Capítulo 5: Se presentan las conclusiones sobre los resultados obtenidos en esta tesis, así como también el trabajo a futuro.

Capítulo 2

Células pancreáticas β aisladas

En este capítulo se abordan dos modelos matemáticos que describen la actividad eléctrica de las células β , para establecer un preámbulo en el estudio de los cúmulos de células, se presenta el análisis matemático de dos modelos cuya diferencia principal relacionada a la fisiología son las corrientes del potencial de membrana, los canales a considerar y el agente externo que genera los disparos. Matemáticamente la diferencia principal es el uso de las unidades, ya que el primer modelo es un sistema en donde se consideran las unidades de cada parámetro y variables mientras que en el segundo no. En la Figura 2.1 se presenta un esquema de los pasos principales que ocurren en la célula β una vez que detecta a la glucosa y parte de ello es lo que representan estos modelos matemáticos.

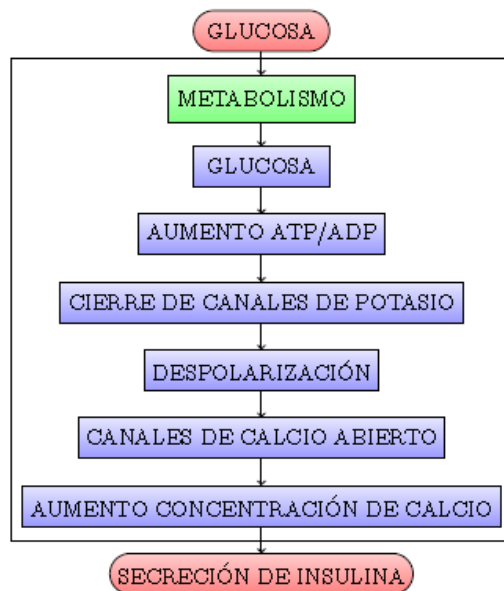


Figura 2.1: **Modelo de secreción de insulina estimulado por glucosa.** En presencia de glucosa, después de su metabolismo, se produce un aumento en la razón entre ATP/ADP y el cierre de los canales de potasio dependiente de voltaje. Cuando ocurre la despolarización de las células se produce la apertura de los canales de potasio, aumentando la concentración de calcio y estimulando la liberación de insulina [9].

2.1. Modelo dimensional de una célula β aislada

El siguiente sistema es un modelo presentado por Arthur Sherman en [4], dicho modelo contiene las mínimas características para generar las oscilaciones cuadradas que presentan las células β . El modelo consta de tres ecuaciones diferenciales no lineales de primer orden.

$$\tau \dot{x}_1 = f(x_1, x_2, x_3) \quad (2.1)$$

$$\tau \dot{x}_2 = \sigma g(x_1, x_2) \quad (2.2)$$

$$\tau_s \dot{x}_3 = h(x_1, x_3) \quad (2.3)$$

donde x_1 representa el potencial de membrana de la célula, x_2 representa la probabilidad de que el canal de potasio esté abierto y x_3 es la concentración de diversos agentes que permiten la activación de los disparos de las células, entre éstos, el calcio intracelular.

Se tiene que

$$\begin{aligned} f(x_1, x_2, x_3) &= -I_{Ca}(x_1) - I_K(x_1, x_2) - I_s(x_1, x_3) \\ g(x_1, x_2) &= n_\infty(x_1) - x_2 \\ h(x_1, x_3) &= s_\infty(v) - x_3 + \beta \end{aligned}$$

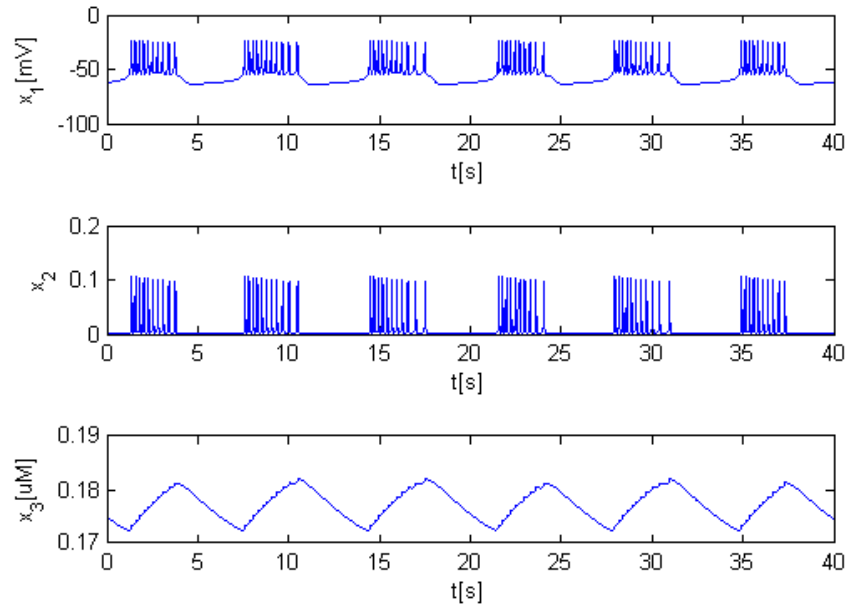
con

$$\begin{aligned} I_{Ca}(x_1) &= g_{Ca} m_\infty(x_1) (x_1 - v_{Ca}) \\ I_K(x_1, x_2) &= g_K x_2 (x_1 - v_K) \\ I_s(x_1, x_3) &= g_s x_3 (x_1 - v_K) \\ p_\infty(x_1) &= \frac{1}{1 + \exp[(v_p - x_1)/s_p]} \quad \text{donde } p = m, n, s. \end{aligned}$$

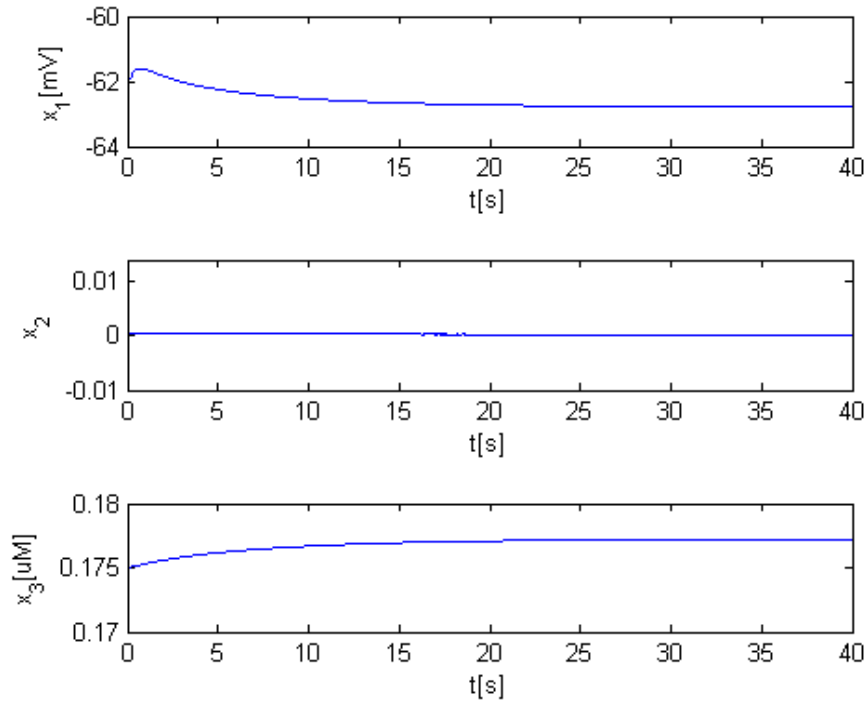
I_{Ca} representa la corriente iónica del canal de calcio dependiente de voltaje, I_K representa la corriente iónica del canal de potasio dependiente de voltaje, e I_s representa la corriente iónica del canal de potasio dependiente de calcio, g_{Ca} y g_K son constantes relacionadas con las conductancias de los canales, y v_{Ca} y v_K son los potenciales de Nernst¹ de los canales de calcio y potasio.

Se asume que I_{Ca} responde de manera instantánea al cambio en el potencial de la membrana, mientras que I_K responden a la ganancia de la variable x_2 que está dada por la ecuación (2.2). Siendo estas dos corrientes las responsables de generar el potencial de acción, la corriente lenta del canal de potasio, I_s no presenta un rol muy importante en la dinámica de las células individuales, ya que x_3 es aproximadamente una constante. Los parámetros para realizar las simulaciones de las células β , como las que se presentan en las Figuras 2.2(a) y 2.2(b), se muestran en la Tabla 2.1.

¹El potencial de Nernst relaciona la diferencia de potencial a ambos lados de la membrana biológica en el equilibrio con las características relacionadas de los iones del medio externo e interno y de la propia membrana.



(a) Célula Activa. Parámetro $\beta = 0$



(b) Célula Inactiva. Parámetro $\beta = 0.1$

Figura 2.2: **Simulaciones numéricas de una solución del sistema (2.1)-(2.3)**, donde se muestra el potencial de membrana, x_1 (en mV), la probabilidad de que los canales iónicos estén abiertos, x_2 , y la concentración de calcio intracelular, x_3 (en μM). Ambas simulaciones tienen las mismas condiciones iniciales, solamente difieren en el valor del parámetro β que en este sistema determina la actividad o inactividad de las células β .

$g_{Ca} = 3.6$	$v_{Ca} = 25 \text{ mV}$	$v_m = -20 \text{ mV}$	$s_m = 12 \text{ mV}$	$\tau = 0.02 \text{ s}$
$g_K = 10$	$v_K = -75 \text{ mV}$	$v_n = -17 \text{ mV}$	$s_n = 5.6 \text{ mV}$	$\tau_s = 35 \text{ s}$
$g_s = 4$	$v_s = -38 \text{ mV}$	$s_s = 10 \text{ mV}$	$\sigma = 0.9$	
Célula activa $\beta = 0$			Célula inactiva $\beta = 0.1$	

Tabla 2.1: Parámetros para el modelo dimensional de la célula β

2.1.1. Análisis del subsistema rápido-lento

En esta sección se presenta un estudio de las ecuaciones del modelo dimensional donde, se divide al sistema de la célula β como dos subsistemas: un subsistema rápido generado por las ecuaciones (2.1)-(2.2) donde la variable x_3 es un parámetro de bifurcación y un subsistema lento generado por la ecuación (2.3). Dicho estudio servirá como un preámbulo para entender el comportamiento dinámico de las células β .

2.1.1.1. Subsistema rápido

Se consideran las dos primeras ecuaciones del sistema, (2.1)-(2.2), como el subsistema rápido con x_3 como un parámetro de bifurcación.

$$\begin{aligned}\tau \dot{x}_1 &= -I_{Ca}(x_1) - I_K(x_1, x_2) - I_s(x_1; x_3) \\ \tau \dot{x}_2 &= \sigma(n_\infty(x_1) - x_2)\end{aligned}\quad (2.4)$$

Primeramente obtengamos los puntos de equilibrio del sistema (2.4) cuando

$$\dot{x}_1 = 0 \quad (2.5)$$

$$\dot{x}_2 = 0 \quad (2.6)$$

de la ecuación (2.6) se tiene que

$$\begin{aligned}\dot{x}_2 = \sigma(n_\infty(x_1) - x_2) &= 0 \\ x_2 &= n_\infty(x_1).\end{aligned}$$

Mientras en la ecuación (2.5), se debe cumplir que

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 = I_{Ca}(x_1) + I_K(x_1, x_2) + I_s(x_1, x_3) &= 0 \\ g_{Ca}m_\infty(x_1)[x_1 - v_{Ca}] + g_K x_2 [x_1 - v_K] + g_s x_3 [x_1 - v_K] &= 0 \\ g_{Ca}m_\infty(x_1)[x_1 - v_{Ca}] + g_K n_\infty(x_1)[x_1 - v_K] + g_s x_3 [x_1 - v_K] &= 0\end{aligned}$$

y por manipulación algebraica se obtiene que

$$-\frac{g_{Ca}m_\infty(x_1)[x_1 - v_{Ca}]}{g_s[x_1 - v_K]} - \frac{g_K n_\infty(x_1)[x_1 - v_K]}{g_s[x_1 - v_K]} = x_3 \quad (2.7)$$

Por lo tanto, los puntos de equilibrio del subsistema rápido son de la forma $x^* = (x_1^*, x_2^*, x_3)^T$ donde x_1^* cumple la ecuación (2.7) y $x_2^* = n_\infty(x_1^*)$, es decir, para cada valor que tome el

parámetro x_3 se determina un valor de x_1^* . Al no obtener una expresión explícita para los puntos de equilibrio del sistema (2.4) se grafica la ecuación (2.7) que relaciona el parámetro x_3 y los valores que debe tomar x_1^* . Algo que es importante mencionar, es que todos los puntos que pertenecen a la curva de la Figura 2.3 son puntos de equilibrio del sistema (2.4). Además, ya que se considera que el potencial de membrana de una célula toma valores negativos, $x_1^* < 0$ para todo tiempo y como v_K es un parámetro negativo es posible observar que la ecuación (2.7) presenta una discontinuidad cuando $x_1^* = v_K$. Es por eso que para cuestiones de este análisis se considera que $x_1^* \in (v_K, 0)$ y siguiendo los valores de la Tabla 2.1 $x_1^* \in (-75, 0)$.

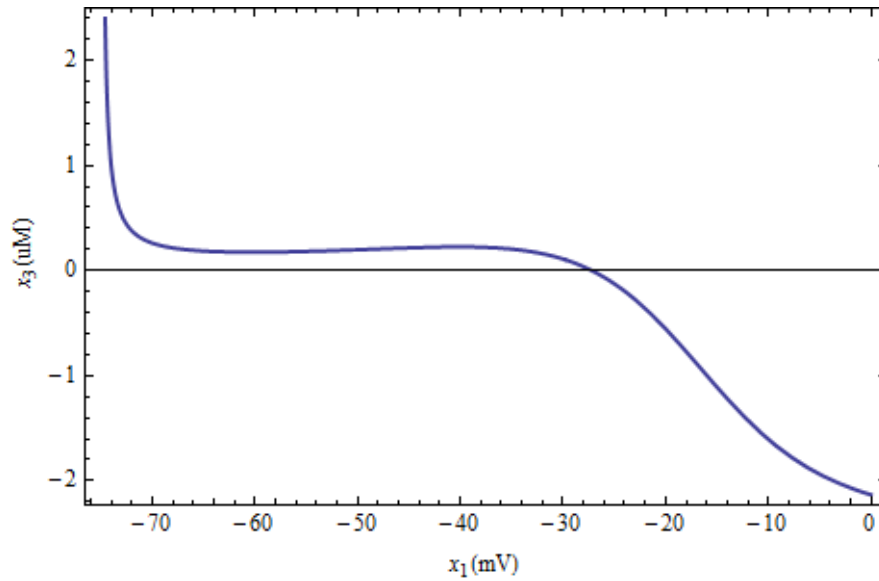


Figura 2.3: **Relación entre la variable x_1 y el parámetro x_3 .** Los puntos que pertenecen a la curva son puntos de equilibrio del subsistema rápido donde es posible observar que para cada valor del parámetro x_3 se tiene un valor de la x_1^* .

Como las ecuaciones (2.4) son un sistema no lineal, y se desea estudiar la estabilidad de los puntos de equilibrio y el comportamiento de las soluciones cercanas a éstos, se utiliza el teorema de Hartman y Grobman para establecer la estabilidad local de los puntos de equilibrio, siempre y cuando éstos sean hiperbólicos².

Se linealiza el sistema alrededor de el punto de equilibrio x^* , donde la matriz Jacobiana evaluada en el punto está dada por

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} \frac{1}{\tau} f_{x_1}(x^*) & \frac{1}{\tau} f_{x_2}(x^*) \\ \frac{\sigma}{\tau} g_{x_1}(x^*) & \frac{\sigma}{\tau} g_{x_2}(x^*) \end{pmatrix}$$

donde $f_{x_i}(x^*) := \frac{\partial f}{\partial x_i}(x^*)$ y $g_{x_i}(x^*) := \frac{\partial g}{\partial x_i}(x^*)$.

²Un punto de equilibrio es *hiperbólico* si: $Re(\lambda) \neq 0$, siendo λ un eigenvalor de la matriz Jacobiana.

De la Jacobiana se calcula la traza y el determinante, los cuales son

$$Tr(J) = \frac{1}{\tau} f_{x_1}(x^*; x_3) + \frac{\sigma}{\tau} g_{x_2}(x^*) \quad (2.8)$$

$$Det(J) = \frac{\sigma}{\tau^2} f_{x_1}(x^*; x_3) g_{x_2}(x^*) - \frac{\sigma}{\tau^2} f_{x_2}(x^*; x_3) g_{x_1}(x^*). \quad (2.9)$$

El polinomio característico de la matriz está dado por

$$P_J(\lambda) = \lambda^2 - Tr(J)\lambda + Det(J) = 0,$$

sus raíces o los eigenvalores de la matriz Jacobiaba determinan la estabilidad de los puntos de equilibrio, los cuales son

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left(Tr(J) \pm \sqrt{Tr^2(J) - 4Det(J)} \right). \quad (2.10)$$

Con esta información se puede realizar un análisis sobre los eigenvalores de la Jacobiana en base a la traza y el determinante. Si el determinante de (2.10) tiene signo negativo, los eigenvalores $\lambda_{1,2}$ son reales de signo opuesto por lo tanto el punto de equilibrio es inestable tipo silla.

En cambio, si el determinante tiene signo positivo los puntos de equilibrio pueden ser nodos o focos, lo cual se determina con los signos de la traza, $Tr(J)$, y el discriminante, $\Delta = Tr^2(J) - 4Det(J)$. Si el discriminante es negativo los puntos de equilibrio son focos, en otro caso son nodos. El signo de la traza determinan la estabilidad, si la traza es positiva el punto de equilibrio es inestable, en caso de que la traza sea negativa el punto de equilibrio es estable.

Si el determinante es igual a cero, los eigenvalores son $\lambda_1 = Tr(J)$ y $\lambda_2 = 0$, con lo cual no se proporciona información suficiente para determinar la estabilidad del equilibrio, ya que tenemos un punto no hiperbólico.

Para realizar el análisis de los signos del determinante se ha graficado la ecuación (2.9), en la Figura 2.4 es posible observar que para valores de x_1 entre $(-60.2, -40.2)$ el determinante es negativo y para los intervalos de $(-75, -60.2)$ y $(-40.2, 0)$ es positivo. Realizaremos el análisis de estabilidad partiendo de estos tres intervalos.

Caso 1. $x_1 \in (-75, -60.2)$ en este intervalo se tiene que el $Det(J) > 0$.

En este caso, para cualquier valor de x_1 en el intervalo la $Tr(J) < 0$ lo que implica que todos los puntos en el intervalo son estables. Sin embargo, el discriminante está dado por

$$\begin{aligned} \Delta &= Tr(J)^2 - 4Det(J) \\ &= \left(\frac{1}{\tau} f_{x_1}(x^*; x_3) + \frac{\sigma}{\tau} g_{x_2}(x^*) \right)^2 - 4 \left(\frac{\sigma}{\tau^2} f_{x_1}(x^*; x_3) g_{x_2}(x^*) - \frac{\sigma}{\tau^2} f_{x_2}(x^*; x_3) g_{x_1}(x^*) \right). \end{aligned}$$

En la Figura 2.5 es posible observar que la $Tr(J) < 0$ para todo valor de $x_1 \in (-75, -60.2)$ y que el signo del discriminante varía en el intervalo marcado.

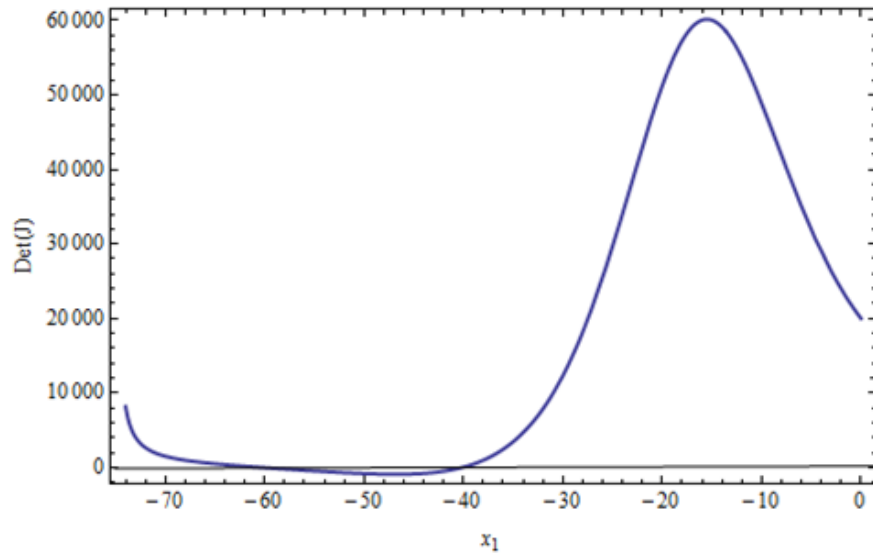


Figura 2.4: **Determinante de la Jacobiana evaluado para cada valor de x_1 .** Es posible observar que el determinante tiene un cambio de signo cuando $x_1 \approx -60.2$ y $x_1 \approx -40$.

- El discriminante en $x_1 \in (-75, -71.3) \cup (-70.96, -61)$ es positivo, lo que implica que el equilibrio es tipo nodo, y por la traza se sabe que es estable.
- El discriminante en $x_1 \in (-71.3, -70.96)$ es negativo, lo que implica que el equilibrio es tipo foco, y por la traza se sabe que son estables.

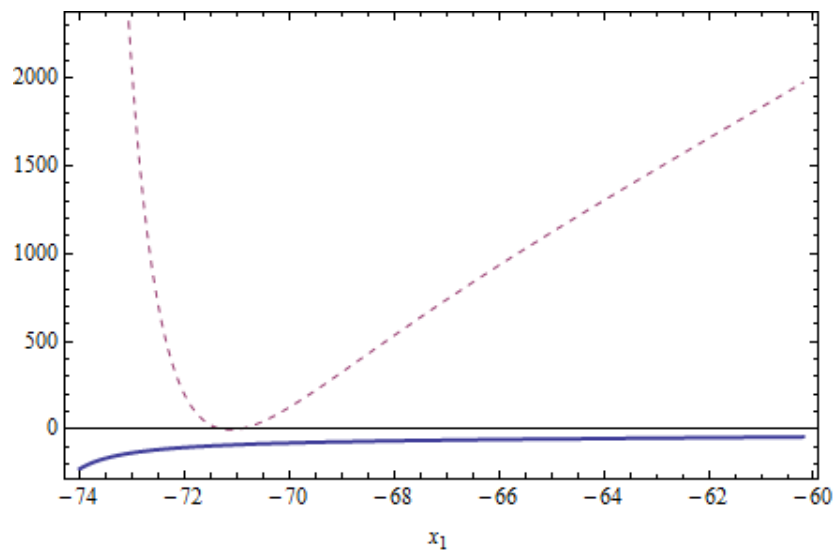


Figura 2.5: **Signo de la $Tr(J)$ y Δ .** En la gráfica se presentan los valores que toma la traza de la matriz Jacobiana con la línea continua y el discriminante de los eigenvalores con la línea punteada para cada valor de $x_1 \in (-75, -60.2)$.

Caso 2. $x_1 \in (-60.2, -40)$ en este intervalo se tiene que el $Det(J) < 0$.

En este caso el discriminante es positivo para todo valor de x_1 en el intervalo, lo cual se puede observar de manera gráfica en la Figura 2.6, por lo cual se tiene que los puntos de equilibrio son tipo nodo. Sin embargo, en este intervalo la traza varía de signo como se puede ver en la Figura 2.7 y conforme cambia el signo de la traza, cambia la estabilidad del equilibrio.

- En el intervalo de $x_1 \in (-60.2, -41.7)$ la traza es negativa, por lo cual el equilibrio es estable. En este intervalo se tiene un nodo estable.
- En el intervalo de $x_1 \in (-41.7, -40)$ la traza es positiva, por lo cual el equilibrio es inestable. En este intervalo se tiene un nodo inestable.

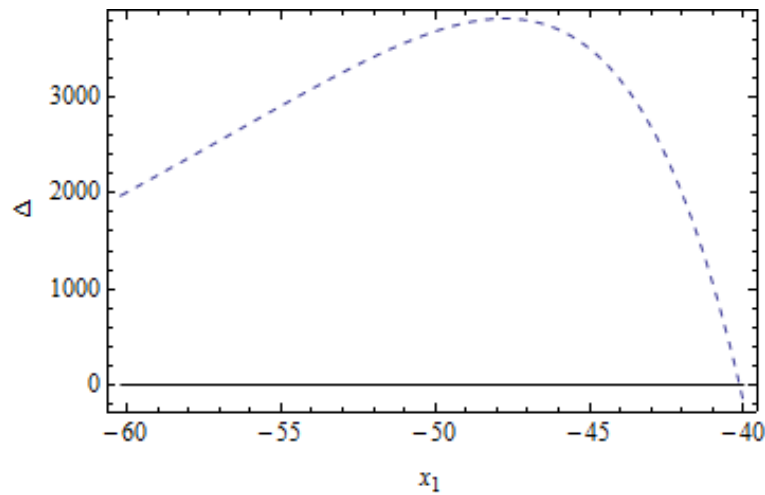


Figura 2.6: **Discriminante de la ecuación (2.10) para valores de $x_1 \in (-60.2, -40)$.** Es posible observar que para todos los valores de x_1 perteneciente a este intervalo el discriminante es positivo.

Existe un punto a partir del cual se da un cambio en la estabilidad, ya que el punto de equilibrio pasa de ser inestable a estable, aunque mantiene el tipo de punto. Se considera que $x_3 \approx 0.22$ y $x_1 \approx -41.47$, con estos valores se tiene que

$$\begin{aligned} Det(J) &> 0 \\ Tr(J) &= 0 \\ Tr^2(J) - 4Det(J) &< 0 \end{aligned}$$

con estos datos se sabe que el sistema linealizado posee un eigenvalor con parte real cero y de la forma

$$\lambda_{1,2} = \pm \sqrt{Det(J)}i.$$

Por lo tanto, se tiene que el sistema (2.4) posee sólo dos eigenvalores en x_0 que son imaginarios puros. Los cuales cumplen la primera condición del Teorema A.1.4 (ver Apéndice

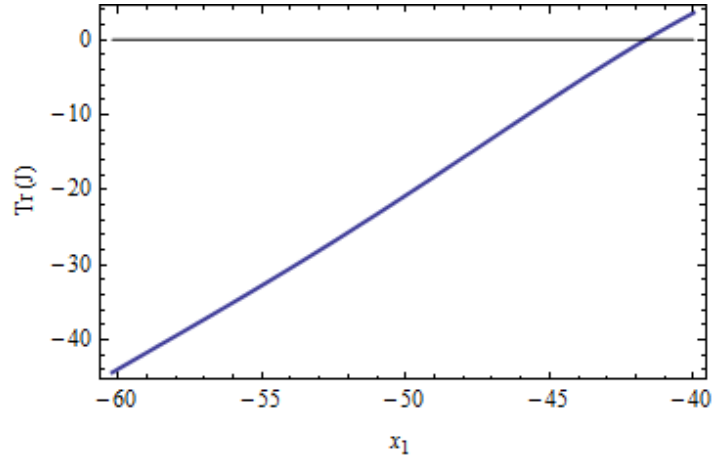


Figura 2.7: **Traza de la Jacobiana para valores de $x_1 \in (-60.2, -40)$.** Es posible observar que en este intervalo la traza presenta variaciones en su signo, para valores de $x_1 \in (-60.2, -41.7)$ la traza es negativa, mientras que para $x_1 \in (-41.7, -40)$ la traza es positiva.

A).

Para la segunda condición del mismo teorema, se tiene que los eigenvalores alrededor del punto son de la forma

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}Tr(J) \pm \frac{1}{2}\sqrt{Tr^2(J) - 4Det(J)}.$$

por lo cual,

$$\left. \frac{d}{dx_3} (Re(\lambda(x_3))) \right|_{x_3=x_3^*} = \frac{d}{dx_3} \left(\frac{Tr(J)}{2} \right) = -\frac{1}{10} \neq 0$$

lo que cumple con la segunda condición. Con estas dos condiciones se tiene la existencia de una bifurcación tipo Hopf para el punto mencionado.

Caso 3. $x_1 \in (-40, 0)$ en este intervalo se tiene que el $Det(J) > 0$.

Este caso se muestra en las Figuras 2.8 y 2.9, se observa los valores que toma la traza y el discriminante según varía x_1 en el intervalo. El discriminante siempre se mantiene negativo, por lo cual para este intervalo se tienen puntos de equilibrio tipo foco. Sin embargo, la traza varía de signo por lo cual la estabilidad de los puntos cambia.

Además para valores de $x_3 \approx -0.0097$ y $x_1 \approx -27$, se tiene que

$$\begin{aligned} Det(J) &> 0 \\ Tr(J) &= 0 \\ Tr^2(J) - 4Det(J) &< 0 \end{aligned}$$

con estos datos se sabe que el sistema linealizado posee un eigenvalor con parte real cero y de la forma

$$\lambda_{1,2} = \pm \sqrt{Det(J)}i.$$

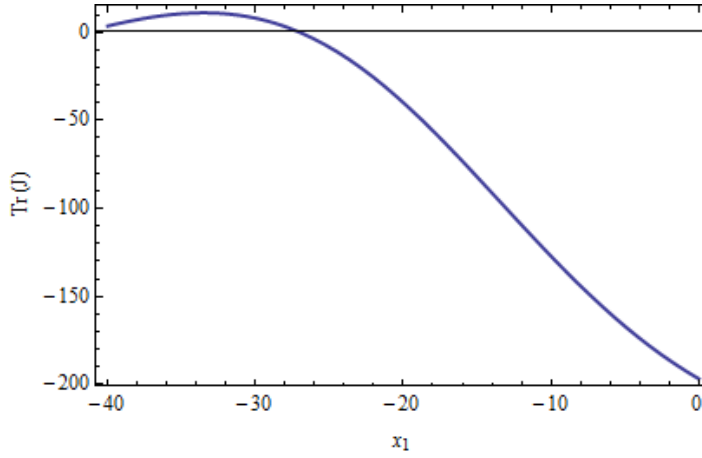


Figura 2.8: **Traza de la Jacobiana para valores de $x_1 \in (-40, 0)$.** Es posible observar que en este intervalo la traza presenta variaciones de signo, para valores de $x_1 \in (-40, -27)$ la traza es positiva, mientras que para $x_1 \in (-27, 0)$ la traza es negativa.

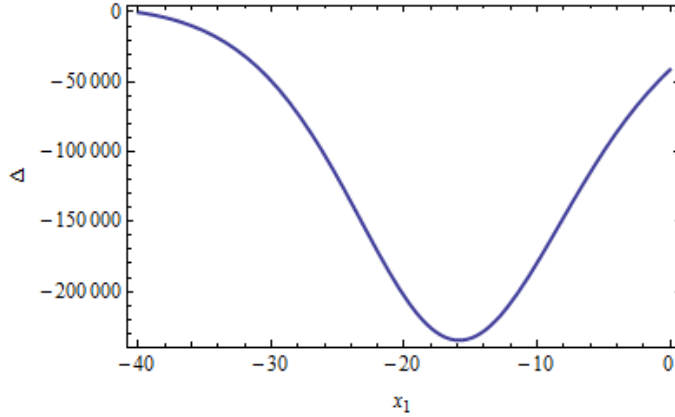


Figura 2.9: **Discriminante de la ecuación (2.7) para valores de $x_1 \in (-40, 0)$.** Es posible observar que para todos los valores de x_1 en el intervalo el discriminante es negativo.

Por lo tanto, se tiene que el sistema (2.4) posee sólo dos eigenvalores en x_0 que son imaginarios puros. Los cuales cumplen la primera condición del Teorema A.1.4 (ver Apéndice A). Para la segunda condición del mismo teorema, se tiene que los eigenvalores alrededor del punto son de la forma

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}Tr(J) \pm \frac{1}{2}\sqrt{|Tr^2(J) - 4Det(J)|}i.$$

por lo cual,

$$\left. \frac{d}{dx_3} (Re(\lambda(x_3))) \right|_{x_3=x_3^*} = \frac{d}{dx_3} \left(\frac{Tr(J)}{2} \right) = -\frac{1}{10} \neq 0$$

lo que cumple con la segunda condición. Con estas dos condiciones se tiene la existencia de una bifurcación tipo Hopf para el punto mencionado.

Caso 4. Transiciones.

Otros puntos a analizar, son cuando se da la transición en los signos del determinante. Se considera que $x_3 = 0.225$, el punto de equilibrio es $x^* = (x_1^*, x_2^*, x_3)^T$ con $x_1^* \approx -40$ y $x_2^* = n_\infty(x_1^*)$. En base al análisis realizado por intervalos, en este punto ocurre una transición de un punto inestable tipo silla-nodo a un foco inestable, es decir, ocurre un cambio en el tipo de punto.

En este caso se tiene que

$$\begin{aligned} Det(J) &= 0 \\ Tr(J) &< 0 \end{aligned}$$

con estos datos se sabe que los eigenvalores de la matriz evaluada en x^* son $\lambda_1 = Tr(J) \neq 0$ y $\lambda_2 = 0$, con los cuales se cumple la primera condición del Teorema A.1.1 (ver Apéndice A). Para la segunda condición del mismo teorema se tiene que

$$\frac{df}{dx_3}(x^*) = \left(\begin{array}{c} \frac{1}{\tau} \frac{df}{dx_3}(x^*) \\ \frac{1}{\tau} \frac{dg}{dx_3}(x^*) \end{array} \right) = \left(\begin{array}{c} -200(75 + x_1) \\ 0 \end{array} \right) \Big|_{x_1=x_1^*}$$

como $x_1^* \neq -75$ la primera derivada del vector no se anula, por lo cual se cumple la segunda condición del teorema.

Además,

$$\frac{dJ}{dx}(x^*) = \left(\begin{array}{cc} \frac{1}{\tau} \frac{d^2f}{dx_1^2}(x^*) & \frac{1}{\tau} \frac{d^2f}{dx_2^2}(x^*) \\ \frac{\sigma}{\tau} \frac{d^2g}{dx_1^2}(x^*) & \frac{\sigma}{\tau} \frac{d^2g}{dx_2^2}(x^*) \end{array} \right) = \left(\begin{array}{cc} 3.39871 & 0 \\ 0.0221135 & 0 \end{array} \right)$$

como la matriz es distinta a la matriz nula, se cumple la tercera condición. Por lo tanto, como se cumplen las tres condiciones se tiene que existe una bifurcación tipo silla-nodo.

Por último, el punto de equilibrio a considerar es cuando $x_3 = 0.174514$, y $x^* = (x_1^*, x_2^*, x_3)^T$ tal que $x_1^* \approx -60$ y $x_2^* = n_\infty(x_1^*)$. Según el análisis por intervalos, en este punto ocurre la transición de un punto inestable tipo silla-nodo a un nodo estable, es decir, ocurre un cambio en el tipo de punto y en la estabilidad. En este caso tenemos que $Det(J) = 0$, con esto se sabe que los eigenvalores de la matriz evaluada en x_0 son $\lambda_1 = Tr(J) \neq 0$ y $\lambda_2 = 0$, lo que cumple con la primer condición del Teorema A.1.1 (ver Apéndice A). Para la segunda condición se tiene que

$$\frac{df}{dx_3}(x^*) = \left(\begin{array}{c} \frac{1}{\tau} \frac{df}{dx_3}(x^*) \\ \frac{1}{\tau} \frac{dg}{dx_3}(x^*) \end{array} \right) = \left(\begin{array}{c} -200(75 + x_1) \\ 0 \end{array} \right) \Big|_{x_1=x_1^*}$$

igual que en caso anterior, como $x_1^* \neq -75$ la primera derivada del vector no se anula, por lo cual se cumple la segunda condición.

Además,

$$\frac{dJ}{dx}(x^*) = \left(\begin{array}{cc} \frac{1}{\tau} \frac{d^2f}{dx_1^2}(x^*) & \frac{1}{\tau} \frac{d^2f}{dx_2^2}(x^*) \\ \frac{\sigma}{\tau} \frac{d^2g}{dx_1^2}(x^*) & \frac{\sigma}{\tau} \frac{d^2g}{dx_2^2}(x^*) \end{array} \right) = \left(\begin{array}{cc} 2.26653 & 0 \\ 0.00063737 & 0 \end{array} \right)$$

como la matriz es distinta a la matriz nula, se cumple la tercera condición del teorema. Por lo tanto, como se cumplen las tres condiciones se tiene que existe una bifurcación tipo silla-nodo.

En la Figura 2.10, se muestra la bifurcación del equilibrio del sistema rápido, donde las líneas continuas representan estabilidad y las líneas punteadas inestabilidad. En el intervalo de $x_1 \in (-75, -60)$ se tienen nodos, entre los cuadrados se tienen equilibrios tipo silla nodo y para $x_1 \in (-40, 0)$ se tienen focos. Los cuadrados determinan las bifurcaciones silla-nodo, mientras que el círculo la bifurcación tipo Hopf.

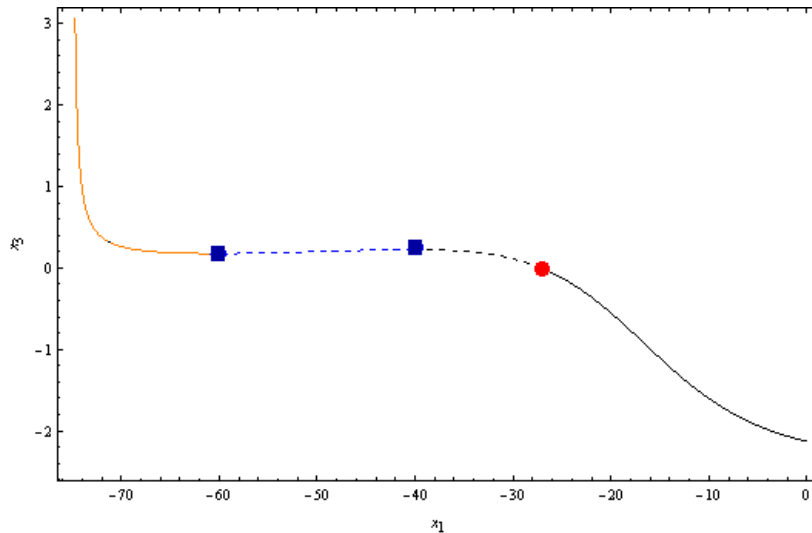


Figura 2.10: **Bifurcación del equilibrio del subsistema rápido.** En la gráfica se muestra la relación entre las variables x_1 y el parámetro x_3 donde la curva marcada son los puntos de equilibrio del subsistema rápido. Además es posible observar la estabilidad y las bifurcaciones existentes en dicho modelo.

2.1.1.2. Subsistema lento

La dinámica para el subsistema lento está dada por

$$\dot{x}_3 = \frac{s_\infty(x_1) - x_3 + \beta}{\tau_s} \quad (2.11)$$

se calcula el punto de equilibrio para esta ecuación y se tiene que $x_3^* = s_\infty(x_1) + \beta$. Se sabe que sobre esta curva la $\frac{dx_3}{dt} > 0$, mientras que por debajo $\frac{dx_3}{dt} < 0$, y es como surge la transición entre la fase activa e inactiva del sistema dependiendo del cambio de signo en la derivada la cual es determinado por el parámetro β , el cual es importante para determinar el equilibrio general del sistema.

2.1.2. Equilibrio del modelo dimensional para una célula aislada

Ya que se tienen los puntos de equilibrio de los subsistemas para el modelo dimensional de la célula β . Como se desea determinar el equilibrio del sistema será necesario analizar si

existe un valor donde las curvas de los equilibrios se crucen. Del subsistema rápido se tiene la ecuación (2.7) mientras que del subsistema lento se tiene $x_3^* = s_\infty(x_1) + \beta$.

Se igualan las ecuaciones

$$s_\infty(x_1) + \beta = -\frac{g_{Ca}m_\infty(x_1)(x_1 - v_{Ca})}{g_s(x_1 - v_K)} - \frac{g_{K}n_\infty(x_1)(x_1 - v_K)}{g_s(x_1 - v_K)}$$

nuevamente no es posible determinar de manera explícita el punto de equilibrio. Sin embargo, utilizando los parámetros marcados en la Tabla 2.1 se grafican las curvas de equilibrio tanto del subsistema rápido como el subsistema lento y es posible observar que existe un cruce entre ellas, lo que se determina que existe un punto de equilibrio $x_0 = (x_1^*, x_2^*, x_3^*)^T$.

En las Figuras 2.11 y 2.12 es posible observar que las curvas se intersecan en distintos puntos dependiendo del parámetro β que se encuentra en la dinámica lenta del sistema. En el primer caso $\beta = 0$ (ver Figura 2.11) , la intersección ocurre en una parte inestable del subsistema rápido, $x_1^* \approx -52.56$, entonces el punto de equilibrio general es

$$x_0 \approx (-52.56, 0.0017437, 0.18908)^T$$

y en la solución del sistema es posible observar oscilaciones en sus tres estados (ver Figura 2.2(a)), se dice que la célula está activa. En el segundo caso $\beta = 0.1$ (ver Figura 2.12) la intersección ocurre en la parte estable del subsistema rápido y en la solución del sistema es posible observar que no se presentan oscilaciones en los estados (ver Figura 2.2(b)), el sistema alcanza un estado estacionario y se dice que la célula está inactiva.

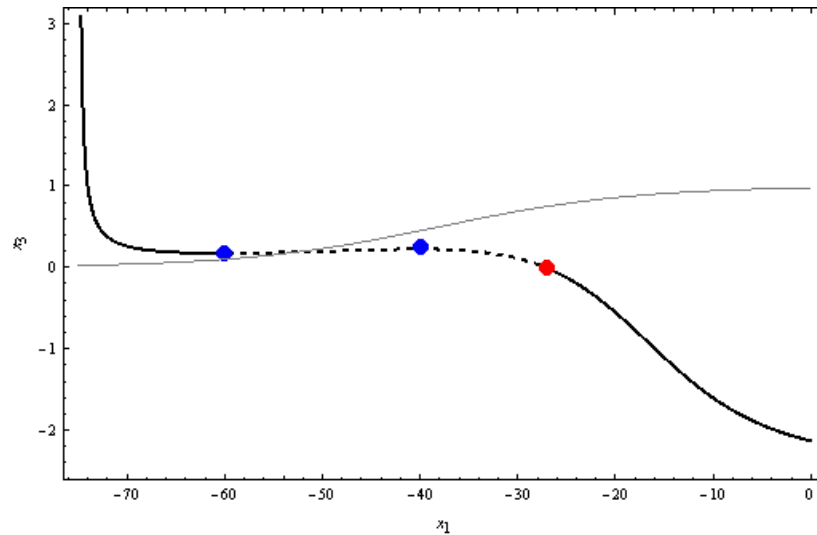


Figura 2.11: **Equilibrio del modelo dimensional con $\beta = 0$.** Se presentan las intersecciones de las curvas de equilibrio del subsistema rápido y el subsistema lento con el parámetro $\beta = 0$, el punto donde ambas curvas se intersecan es el punto de equilibrio del modelo dimensional, en este caso es un punto de equilibrio inestable.

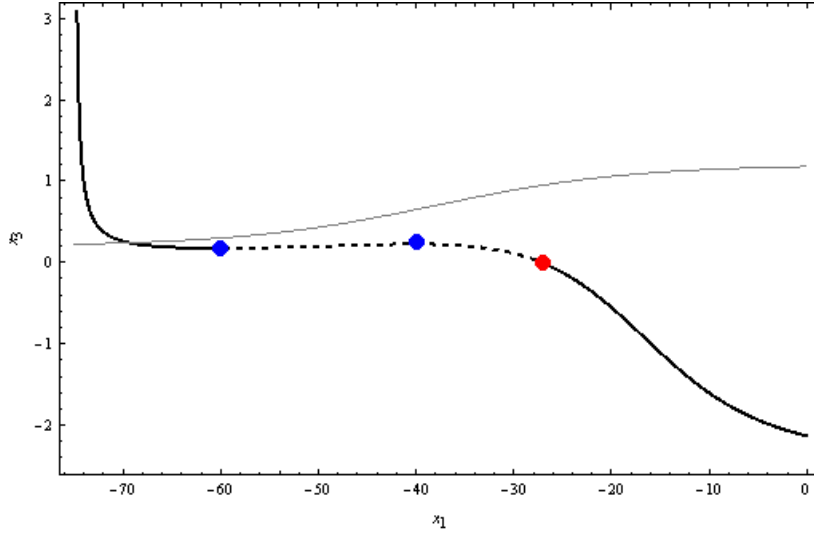


Figura 2.12: **Equilibrio del modelo dimensional con $\beta = 0.1$.** Se presentan las intersecciones de las curvas de equilibrio del subsistema rápido y el subsistema lento con el parámetro $\beta = 0.1$, el punto donde ambas curvas se intersecan es el punto de equilibrio del modelo dimensional, en este caso es un punto de equilibrio estable.

2.2. Modelo adimensional de una célula β aislada

Se considera el modelo propuesto por Pernarowski [30], el cual es una adimensionalización del modelo de Sherman-Keizer-Rinzler con un cambio de variables. El modelo propuesto está dado por

$$\dot{x}_1 = f(x_1) - x_2 - k(x_3) \quad (2.12)$$

$$\dot{x}_2 = \frac{1}{\tau} (w_\infty(x_1) - x_2) \quad (2.13)$$

$$\dot{x}_3 = \varepsilon (h(x_1) - x_3) \quad (2.14)$$

donde x_1 es relativo al potencial de membrana, x_2 es relativo a parámetros de activación de los canales de flujo iónico y capacitancia de membrana, x_3 es relativo a las concentraciones de calcio intracelular u otros agentes que generan los disparos en las células.

Además,

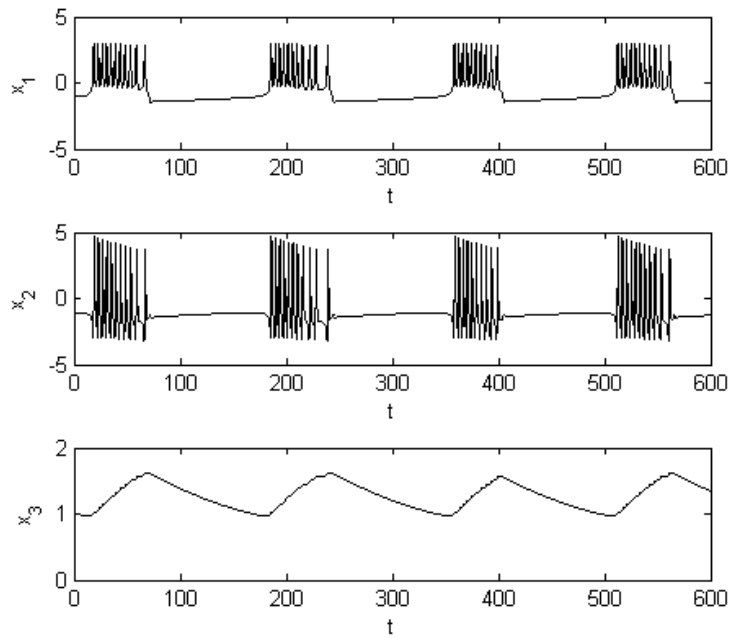
$$f(x_1) = -\frac{a}{3}x_1^3 + a\hat{u}x_1^2 + \left(\frac{1}{\tau} - a(\hat{u}^2 - \eta^2)\right)x_1$$

$$w_\infty(x_1) = \left(\tau - \frac{a}{3}\right)x_1^3 + a\hat{u}x_1^2 + \left(\frac{1}{\tau} - a(\hat{u}^2 - \eta^2) - 3\tau\right)x_1 - 3\tau$$

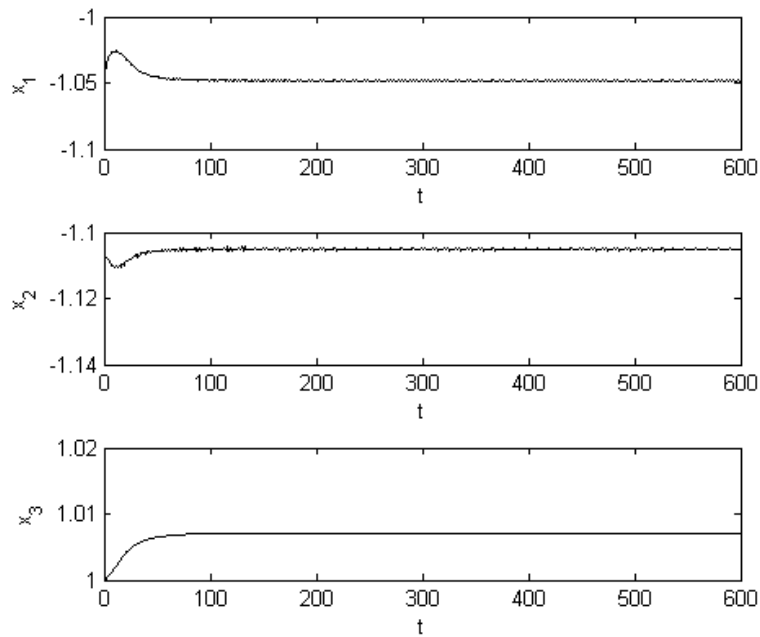
$$k(x_3) = \tau x_3$$

$$h(x_1) = \beta(x_1 - u_\beta)$$

Los valores de los parámetros para realizar las simulaciones de este modelo, como las presentadas en la Figura 2.13 se muestran en la Tabla 2.2. En este caso ya que se tiene que el modelo es adimensional, los parámetros y los estados no poseen unidades.



(a) Células Activas $u_{\beta} = -0.954$



(b) Células Inactivas $u_{\beta} = -1.3$

Figura 2.13: **Simulación numérica de una solución del sistema (2.12)-(2.14)**, donde la variable x_1 es relativa al potencial de membrana, x_2 es relativa a los canales iónicos, y x_3 es relativo a la concentración de agentes que estimulan los disparos.

$a = \frac{1}{4}$	$\eta = \frac{3}{4}$	$u \hat{=} \frac{3}{2}$
$\beta = 4$	$\tau = 1$	$\varepsilon = 0.0025$
Célula activa $u_\beta = -0.954$		Célula inactiva $u_\beta = -1.3$

Tabla 2.2: Parámetros para el modelo adimensional de la célula β

2.2.1. Análisis de subsistemas rápido-lento

En esta sección se presenta un estudio de las ecuaciones del modelo adimensional, donde se divide al sistema de las células β como dos subsistemas: un subsistema rápido formado por las ecuaciones (2.12)-(2.13) y un subsistema lento formado por la ecuación (2.14). Dicho estudio servirá como preámbulo para entender el comportamiento dinámico de las células β .

2.2.1.1. Subsistema rápido

Se consideran las ecuaciones (2.12)-(2.14) como el subsistema rápido con x_3 como parámetro de bifurcación,

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= f(x_1) - x_2 - x_3 \\ \dot{x}_2 &= w_\infty(x_1) - x_2\end{aligned}\tag{2.15}$$

Primeramente, se obtienen los puntos de equilibrio del subsistema anterior, es decir,

$$\dot{x}_1 = 0\tag{2.16}$$

$$\dot{x}_2 = 0\tag{2.17}$$

De la primera ecuación (2.16) se tiene que $x_2 = f(x_1) - x_3$. Mientras que de la segunda ecuación (2.17) se tiene

$$x_3 = -x_1^3 + 3(x_1 + 1).\tag{2.18}$$

Por lo tanto, el punto de equilibrio es de la forma $x^* = (x_1^*, f(x_1^*) - x_3)^T$ con x_1^* tal que cumple con la ecuación (2.18). Como las ecuaciones de (2.15) son un sistema no lineal y se desea estudiar la estabilidad del equilibrio y el comportamiento de las soluciones en una vecindad de estos, se linealiza el sistema

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} f_{x_1}(x_1^*) & -1 \\ w_{\infty x_1}(x_1^*) & -1 \end{pmatrix}$$

donde la traza y el determinante están dados por

$$Tr(J) = f_{x_1}(x_1^*) - 1\tag{2.19}$$

$$Det(J) = w_{\infty x_1}(x_1^*) - f_{x_1}(x_1^*).\tag{2.20}$$

El polinomio característico de la matriz está dado por

$$P_J(\lambda) = \lambda^2 - Tr(J)\lambda + Det(J) = 0$$

sus raíces o los eigenvalores de la matriz Jacobiana son

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left(Tr(J) \pm \sqrt{Tr^2(J) - 4Det(J)} \right)$$

Se realiza un análisis como en el modelo anterior, en base a los signos de la traza y el determinante. Además, ya que las soluciones para la variable x_1 oscilan en un intervalo de $(-5, 5)$ sólo consideraremos este intervalo para el análisis.

El determinante está dado por $Det(J) = 3x_1^2 - 3$, lo que implica

$$\begin{aligned} Det(J) < 0 &\Leftrightarrow |x_1| < 1 \\ Det(J) > 0 &\Leftrightarrow |x_1| > 1 \\ Det(J) = 0 &\Leftrightarrow |x_1| = 1 \end{aligned}$$

Caso 1. $x_1 \in (-5, -1)$ en este intervalo el $Det(J) < 0$.

Para estos puntos la traza es negativa, ya que todos los sumandos son negativos en este intervalo, así que los puntos de equilibrio son estables.

$$Tr(J) = -\frac{1}{4}x_1^2 + \frac{3}{4}x_1 - \frac{27}{64} < 0$$

Si se analiza el signo del discriminante para ver de qué tipo de equilibrio, se tiene que

$$\Delta = \left(-\frac{1}{4}x_1^2 + \frac{3}{4}x_1 - \frac{27}{64} \right)^2 - 4(3x_1^2 - 3) \quad (2.21)$$

en la Figura 2.14 se puede observar que el discriminante en el intervalo $x_1 \in (-5, -1)$. Sin embargo, el discriminante es igual a cero para $x_1 \approx -1.09465$. Esto indica, que existe un cambio de signo, por lo tanto, en el intervalo de $(-5, -1.09465)$ el discriminante es negativo lo que implica que son focos estables. Mientras que para $(-1.09465, -1)$ el discriminante es positivo por lo tanto en este intervalo se tienen nodos estables.

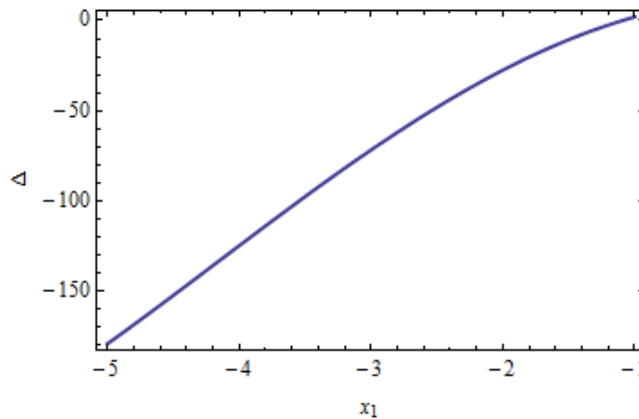


Figura 2.14: **Discriminante de la ecuación (2.21) en el intervalo de $x_1 \in (-5, -1)$.** Se muestran los valores que toma el discriminante para el caso de este intervalo, el cual toma valores negativos hasta el punto $x_1 \approx -1.09465$.

Caso 2. $x_1 \in (-1, 1)$ en este intervalo el $Det(J) < 0$.

Como el determinante tiene signo negativo, esto implica que en esta región se tienen puntos de equilibrio inestables tipo silla-nodo. Sin importar el valor que tome la traza y el discriminante.

Caso 3. $x_1 \in (1, 5)$. en este intervalo el $Det(J) > 0$.

En la Figura 2.15, es posible observar que el discriminante es negativo para todo valor de x_1 , lo que implica que el equilibrio es de tipo foco.

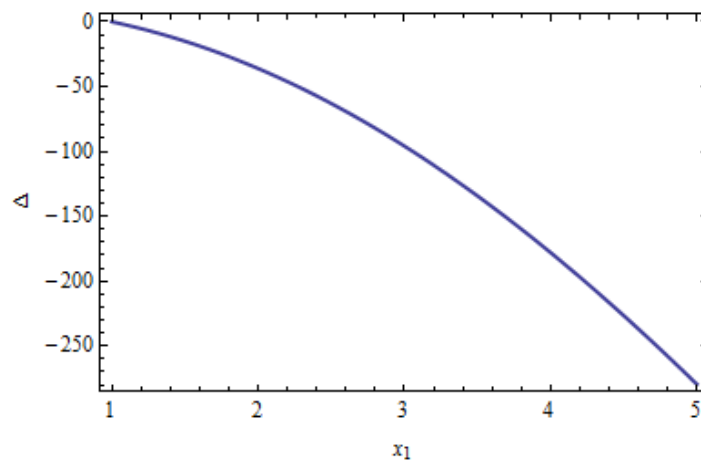


Figura 2.15: **Discriminante evaluado en $x_1 \in (1, 5)$.** Es posible observar que el discriminante es negativo para todo valor de x_1 en el intervalo.

En la Figura 2.16 es posible observar que en el intervalo $(1, 2.25)$ la traza es positiva lo que indica la inestabilidad del punto, mientras que para el intervalo $(2.25, 5)$ la traza es negativa lo que implica la estabilidad del punto.

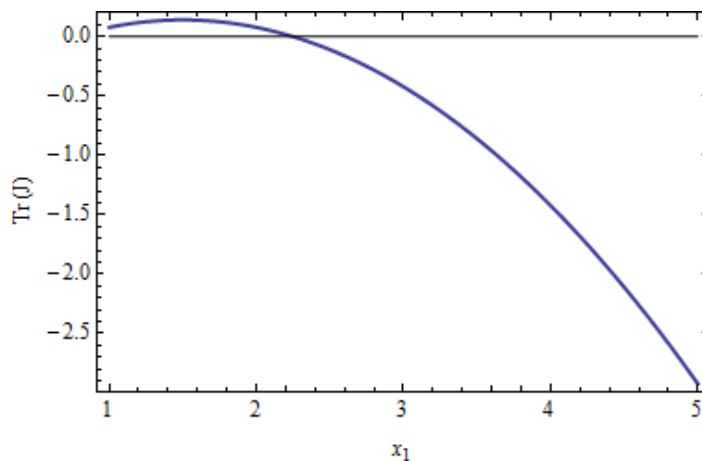


Figura 2.16: **Traza evaluada en $x_1 \in (1, 5)$.** En este intervalo la traza cambia de signo en $x_1 = 2.25$ por lo cual la estabilidad del equilibrio cambia en este valor.

Caso 4. Transiciones

Los puntos que quedan por analizar, son los puntos de equilibrio no hiperbólicos que son los puntos en los cuales ocurre un cambio en la estabilidad del equilibrio o el tipo de punto. Estos puntos son los cuales el $Det(J) = 0$, por lo cual la matriz Jacobiana posee dos eigenvalores, uno con parte real cero y otro $Tr(J)$.

Si $x_1^* = -1$ y $x_3 = 1$, el punto de equilibrio es de la forma $x^* = (x_1^*, x_2^*; x_3)^T$ con $x_2^* = f(-1) - 1$. Para comprobar que es un punto de equilibrio, debe de cumplirse con la ecuación (2.18)

$$\begin{aligned} 1 &= -x_1^3 + 3(x_1 + 1) \\ &= -(-1)^3 + 3(-1 + 1) \end{aligned}$$

con lo cual cumple la ecuación. Por el análisis anterior se tiene que en una vecindad del punto ocurre un cambio de un nodo estable a un silla-nodo, lo que indica que cambia la estabilidad y el tipo de punto. Se considera el Teorema A.1.1 (ver Apéndice A), que indica la existencia de una bifurcación tipo silla-nodo, se tiene que cumple la primera condición al existir el punto de equilibrio y para la segunda se tiene

$$\frac{df}{dx_3}(x^*) = \left(\begin{array}{c} \frac{1}{\tau} \frac{dx_1}{dx_3}(x^*) \\ \frac{1}{\tau} \frac{dx_2}{dx_3}(x^*) \end{array} \right) \Bigg|_{x_1^*=-1} = \left(\begin{array}{c} -1 \\ 0 \end{array} \right)$$

con lo cual, es claro que el vector es distinto al vector nulo, por tanto se cumple la segunda condición.

Además,

$$\frac{dJ}{dx}(x^*) = \left(\begin{array}{cc} \frac{5}{4} & 0 \\ -\frac{19}{4} & 0 \end{array} \right)$$

como la matriz es distinta a la matriz nula, se cumple la tercera condición del teorema. Por lo tanto, debido a que se cumplen las tres condiciones se tiene que existe una bifurcación tipo silla-nodo.

Ahora, para el caso de $x_1^* = 1$ y $x_3 = 5$, el punto de equilibrio es de la forma $x^* = (x_1^*, x_2^*; x_3)^T$ con $x_2^* = f(1) - 5$. Para comprobar que es un punto de equilibrio, debe de cumplirse con la ecuación (2.18)

$$\begin{aligned} 5 &= -x_1^3 + 3(x_1 + 1) \\ &= -(1)^3 + 3(1 + 1) \end{aligned}$$

Por el análisis anterior, se tiene que en este punto ocurre un cambio de foco inestable a silla-nodo, cambiando el tipo de punto. Considerando el Teorema A.1.1(ver Apéndice A) que indica la existencia de una bifurcación silla-nodo, se tiene que cumple la primera condición al existir el punto de equilibrio y para la segunda condición se tiene

$$\frac{df}{dx_3}(x^*) = \left(\begin{array}{c} \frac{1}{\tau} \frac{dx_1}{dx_3}(x^*) \\ \frac{1}{\tau} \frac{dx_2}{dx_3}(x^*) \end{array} \right) \Big|_{x_1=-1} = \left(\begin{array}{c} -1 \\ 0 \end{array} \right)$$

es claro que el vector es distinto al vector nulo, por lo cual se cumple la segunda condición. Además,

$$\frac{dJ}{dx}(x^*) = \left(\begin{array}{cc} \frac{1}{4} & 0 \\ \frac{25}{4} & 0 \end{array} \right)$$

como la matriz es distinta a la matriz nula, se cumple la tercera condición del teorema. Por lo tanto, se tiene una bifurcación silla-nodo.

Para $x_1^* = 2.25$ y $x_3 = -\frac{105}{64}$, el punto de equilibrio es de la forma $x^* = (x_1^*, x_2^*)^T$ con $x_2^* = f(2.25) + \frac{105}{64}$. Para comprobar que es un punto de equilibrio, debe cumplir con la ecuación (2.18)

$$\begin{aligned} -\frac{105}{64} &= -x_1^3 + 3(x_1 + 1) \\ &= -(2.25)^3 + 3(2.25 + 1) \end{aligned}$$

En base al análisis anterior, se tiene que en una vecindad de este punto de equilibrio ocurre un cambio de foco estable a foco inestable, es decir, un cambio de estabilidad del punto. Con estos valores se tiene que

$$\begin{aligned} Det(J) &> 0 \\ Tr(J) &= 0 \\ \Delta = Tr^2(J) - 4Det(J) &< 0 \end{aligned}$$

se sabe que el sistema linealizado posee un eigenvalor con parte real cero y de la forma

$$\lambda_{1,2} = \pm \sqrt{Det(J)}i.$$

Por lo tanto, se tiene que el sistema (2.15) posee sólo dos eigenvalores en x^* que son imaginarios puros. Con los cuales se cumple la primera condición del Teorema A.1.4 (ver Apéndice A).

Para la segunda condición se tiene que los eigenvalores alrededor del punto son de la forma

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}Tr(J) \pm \frac{i}{2}\sqrt{|Tr^2(J) - 4Det(J)|}.$$

por lo cual,

$$\frac{d}{dx_3}(Re(\lambda(x_3))) \Big|_{x_3=x_3^*} = \frac{d}{dx_3} \left(\frac{Tr(J)}{2} \right) \neq 0$$

Así con estas dos condiciones se establece la existencia de una bifurcación tipo Hopf para el punto mencionado.

2.2.1.2. Subsistema lento

En el subsistema lento se tiene que

$$\dot{x}_3 = \varepsilon(h(x_1) - x_3)$$

El punto de equilibrio de este subsistema es

$$\begin{aligned}\varepsilon(h(x_1) - x_3) &= 0 \\ \varepsilon(\beta(x_1 - u_\beta) - x_3) &= 0 \\ x_3^* &= \beta(x_1 - u_\beta).\end{aligned}$$

Se sabe que sobre la curva $\dot{x}_3 > 0$, mientras que por debajo $\dot{x}_3 < 0$. Por lo cual surge la transición entre la fases activas e inactivas ocurre cuando existe un cambio de signo en la derivada el cual esta determinado por el parámetro u_β .

2.2.2. Equilibrio del modelo adimensional para una célula aislada

Ya que se tiene el equilibrio del subsistema rápido (2.15), los cuales son de la forma $x^* = (x_1^*, x_2^*, x_3)^T$ y los puntos de equilibrio del subsistema lento que son x_3^* . Entonces, como el equilibrio del sistema son todos los puntos donde se intersecan ambas curvas de equilibrio y está dado por $x_0 = (x_1^*, x_2^*, x_3^*)^T$. Se igualan las ecuaciones

$$\begin{aligned}-x_1^3 + 3(x_1 + 1) &= \beta(x_1 - u_\beta) \\ x_1^3 + (\beta - 3)x_1 + (-3 - \beta u_\beta) &= 0.\end{aligned}\tag{2.22}$$

las soluciones reales de la ecuación (2.22) son los puntos de equilibrio del sistema en general. Como es un polinomio cúbico reducido, es decir, no tiene el término cuadrático es posible utilizar la Fórmula de Cardano para encontrar las raíces del polinomio [19]. En nuestro caso, el discriminante de la ecuación cúbica está dado por

$$D = \frac{1}{4}(\beta u_\beta + 3)^2 + \frac{1}{27}(\beta - 3)^3,\tag{2.23}$$

donde

- Si $D > 0$, entonces sólo existe una raíz real y dos complejs conjugados, por lo tanto existe sólo un punto de equilibrio.
- Si $D = 0$, entonces todas las raíces son reales y por lo menos dos son iguales. Si las tres raíces son iguales se tiene un punto de equilibrio de multiplicidad tres. Si se tienen dos raíces iguales y una distinta, entonces existen dos puntos de equilibrio uno de multiplicidad dos y otro de multiplicidad uno.
- Si $D < 0$, entonces todas las raíces son reales y distintas, por lo tanto existen tres puntos de equilibrio distintos.

Se analizan cada uno de los casos para el modelo adimensional.

Caso 1. $D = 0$

$$\begin{aligned}\frac{1}{4}(\beta u_\beta + 3)^2 &= 0 \\ (\beta u_\beta + 3)^2 &= -\frac{4}{27}(\beta - 3)^3 \\ \beta u_\beta + 3 &= \pm \frac{2}{3\sqrt{3}}(\beta - 3)^{3/2} \text{ De aqu\u00ed } \beta \leq 3 \\ \beta u_\beta &= \pm \frac{2}{3\sqrt{3}}(\beta - 3)^{3/2} + 3 \\ u_\beta &= \frac{1}{\beta} \left(\pm \frac{2}{3\sqrt{3}}(\beta - 3)^{3/2} + 3 \right)\end{aligned}$$

Caso 2. $D < 0$

$$\begin{aligned}\frac{1}{4}(\beta u_\beta + 3)^2 &< 0 \\ (\beta u_\beta + 3)^2 &< -\frac{4}{27}(\beta - 3)^3 \\ \beta u_\beta + 3 &< \pm \frac{2}{3\sqrt{3}}(\beta - 3)^{3/2} \text{ De aqu\u00ed } \beta \leq 3 \\ \beta u_\beta &< \pm \frac{2}{3\sqrt{3}}(\beta - 3)^{3/2} + 3 \\ u_\beta &< \frac{1}{\beta} \left(\pm \frac{2}{3\sqrt{3}}(\beta - 3)^{3/2} + 3 \right)\end{aligned}$$

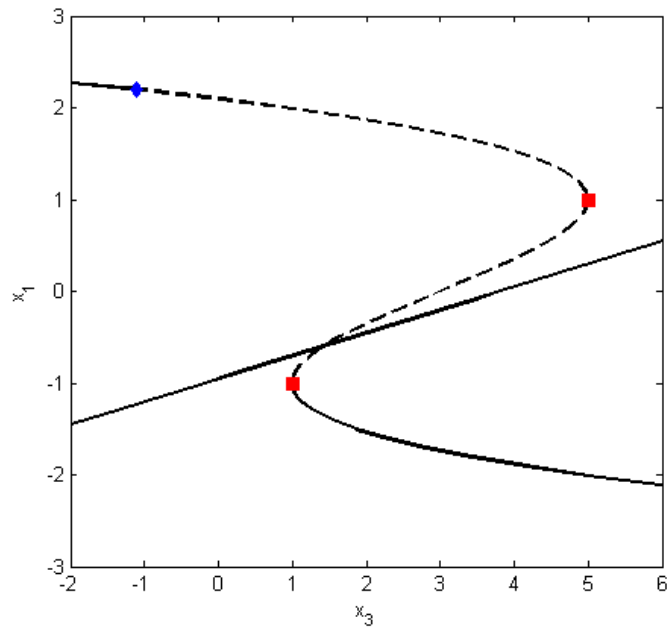
Caso 3. $D > 0$

$$u_\beta > \frac{1}{\beta} \left(\pm \frac{2}{3\sqrt{3}}(\beta - 3)^{3/2} + 3 \right)$$

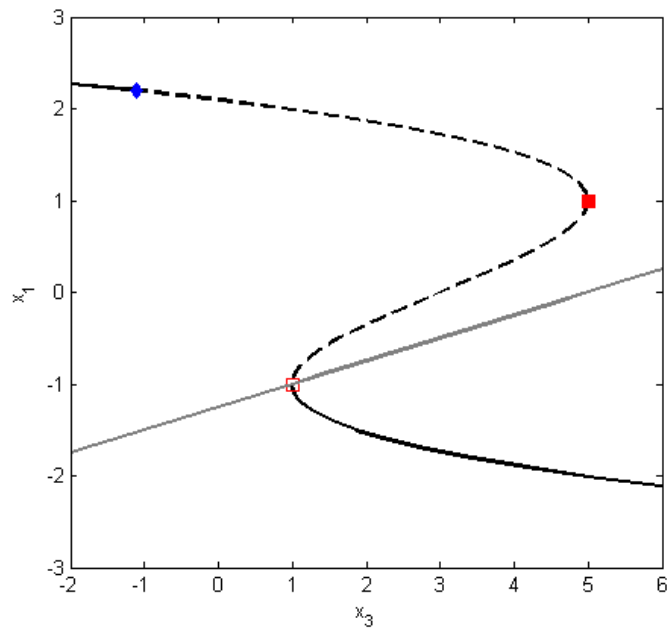
con esto se tiene que el par\u00e1metro u_β no s\u00f3lo determina la actividad o inactividad de las c\u00e9lulas, sino que tambi\u00e9n determina cu\u00e1ntos equilibrios tiene el sistema. En el caso de que el par\u00e1metro $u_\beta = -0.954$ el punto de cruce es en $x_1^* = -\frac{3}{5}$, por lo cual el equilibrio es $x_0 \approx (-\frac{3}{5}, \frac{12879}{8000}, \frac{177}{125})^T$, si analizamos los eigenvalores de la Jacobiana evaluada en ese punto se tiene que dos son positivos, por lo cual el equilibrio es inestable. En el caso de que el par\u00e1metro $u_\beta = -1.3$ el punto de cruce es $x_1^* = -1.05$, por lo cual el equilibrio es $x_0 \approx (-1.05, -1.1, 1)^T$ analizando los eigenvalores de la Jacobiana, se tiene que todos son negativos, por lo cual el equilibrio es estable.

En la Figura 2.17 la curva representa la din\u00e1mica de los puntos de equilibrio del subsistema r\u00e1pido, la l\u00ednea continua representa estabilidad y la discontinua inestabilidad. Mientras que las l\u00edneas paralelas que la cruzan representan equilibrios del subsistema lento bajo una variaci\u00f3n del par\u00e1metro u_β .

El cruce con la l\u00ednea superior representa un punto de equilibrio inestable, mientras que el cruce con la l\u00ednea inferior representa un punto de equilibrio estable. Los cuadrados marcados en la gr\u00e1fica representan la bifurcaci\u00f3n tipo silla-nodo, y el rombo representa la bifurcaci\u00f3n tipo Hopf.



(a) $u_\beta = -0.954$



(b) $u_\beta = -1.3$

Figura 2.17: **Equilibrio del modelo adimensional.** Se presentan las intersecciones de las curvas de equilibrio de los subsistemas rápido y lento del modelo adimensional con distintos valores del parámetro u_β , el punto donde ambas curvas se intersecan es el punto de equilibrio del modelo adimensional.

Los dos modelos matemáticos presentados sirven como preámbulo para el entendimiento y comprensión del funcionamiento de las células β específicamente en relación con la actividad eléctrica de éstas. Es importante mencionar, que para realizar el análisis cualitativo de un islote se toman modelos matemáticos no lineales y simplificados. Por esto, en este capítulo se han considerados dos modelos matemáticos deterministas, con la finalidad de comprender mejor el funcionamiento de la célula β y poder generar el modelo de un cúmulo de células.

La mayoría de los modelos matemáticos que describen el comportamiento eléctrico de las células β son modificaciones del primer modelo propuesto por Chay-Keizer, algunos consideran diferentes corrientes iónicas o diferentes agentes externos que generan las ráfagas. En este capítulo se presentaron dos modelos matemáticos un modelo dimensional el cuál incluye las características mínimas para generar las oscilaciones de las células β y un modelo adimensionalizado propuesto por Pernarowski.

En el modelo dimensional es más sencillo verificar si las simulaciones numéricas obtenidas coinciden con las presentadas por estudios biológicos o fisiológicos y un modelo adimensional. En cambio, en el modelo adimensional es necesario recurrir al cambio de variable para verificar si las simulaciones cumplen con las presentadas por biólogos.

Matemáticamente para resolver puntos de equilibrio, el análisis de estabilidad y sus bifurcaciones es más sencillo trabajar con el modelo adimensional. En el modelo dimensional, la única limitante encontrada es que en la búsqueda del punto de equilibrio, se observa que existe una discontinuidad relacionada con el potencial de membrana de la célula. En el modelo adimensional, no se tienen limitantes en el cálculo de los puntos de equilibrio, sólo que si se desea hacer una modificación en algún parámetro es necesario realizar el cambio de variables y adimensionalizar.

En ambos modelos se tienen reconocidos los parámetros que determinan la actividad o inactividad de las células, este parámetro afecta de manera directa al cambio en la concentración de agente externo que genera los disparos.

Con la información obtenida en este capítulo se tiene una base para empezar a estudiar el comportamiento dinámico de un cúmulo de células β .

Capítulo 3

Células pancreáticas β acopladas

En este capítulo se analiza cómo es la estructura y dinámica de un cúmulo de células β las cuales se pueden estudiar por teoría de redes. La estructura se interesa en las propiedades topológicas de la red, es decir, las propiedades que nos dicen como están conectados los nodos unos con otros. Mientras que la dinámica se interesa en el comportamiento fenomenológico de las características de los nodos y la red en conjunto, sincronización, transiciones de fase, etc. En la sección 3.1 se incluyen algunos de los conceptos básicos de la teoría de redes. En la sección 3.2 se propone una estructura de un grafo en la cual se incluyen un conjunto de supuestos y simplificaciones además de realizar un análisis de la estructura. En la sección 3.3 se estudia la dinámica de la red generada con la finalidad de encontrar diferentes comportamiento dinámicos en estos arreglos.

3.1. Conceptos básicos

3.1.1. Teoría de grafos

A continuación, se presentan definiciones básicas en la teoría de grafos [20, 26, 15].

Un *grafo* se define con un par ordenado $G = (V, E)$, donde $V = \{v_1, v_2, \dots, v_N\}$ es un conjunto no vacío de nodos o vértices y $E = (v_i, v_j)$ es un conjunto de parejas ordenadas $E \subseteq N \times N$ que se denominan enlaces o aristas. Cada par ordenado (v_i, v_j) se llama *enlace dirigido* del nodo v_i al nodo v_j . El grafo G se llama *no dirigido* si para cada par $(v_i, v_j) \in E$ también existe una par $(v_j, v_i) \in E$. De lo contrario, el grafo se denomina *dirigido*.

Propiedades

- El *orden del grafo* está dado por el número de vértices de un grafo G , y se denota por $N = |V(G)|$.
- El *tamaño del grafo* es el número de enlaces de G , y se denota por $M = |E(G)|$. El número mínimo de enlaces en un grafo G es 0 y como máximo tienen $\frac{N(N-1)}{2}$.
- Dos enlaces son *independientes* si no tienen vértices en común.
- Si un enlace relaciona dos vértices (v_i, v_j) se dice que v_i y v_j son vértices *adyacentes*.

- Un *autoenlace* es un enlace que relaciona al mismo nodo, es decir, un enlace donde el nodo inicial y el nodo final coinciden.

Grado de nodo. En un grafo no dirigido, si $v \in V(G)$, el *grado de nodo*, denotado por $k(v)$, es el número de enlaces que son incidentes a v . Un enlace es incidente a un nodo si éste lo une a otro. Un grafo no dirigido en el cual cada nodo tiene el mismo grado se llama *grafo regular*. En un grafo dirigido cada nodo v posee dos grados de nodo: El *grado de nodo de entrada* de v , $k^-(v)$, es el número de enlaces que tienen al nodo v como nodo final, y el *grado de nodo de salida*, $k^+(v)$, es el número de enlaces que tienen al nodo v como nodo inicial, de tal forma que $k(v) = k^-(v) + k^+(v)$.

A un nodo de grado cero se le denomina *nodo aislado*. A un nodo de grado uno se le denomina *nodo terminal o extremo*.

3.1.2. Representaciones de grafos

Existen formas de representar un grafo.

Representación gráfica:

Consiste en un gráfico o diagrama donde los nodos se representan mediante puntos, y la representación de los enlaces depende del tipo de grafo que se tenga. En el caso de un grafo no dirigido, los nodos se unen por segmentos. Si el grafo es dirigido los nodos se unen mediante flechas que indican el nodo inicial y el final. Ver Figura 3.1.

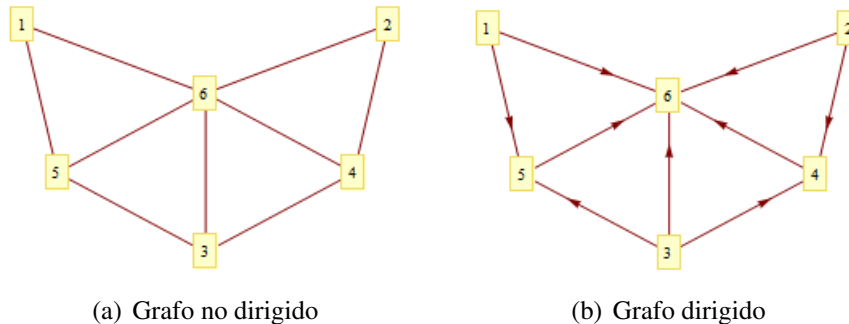


Figura 3.1: **Representación geométrica de un grafo.** Se presentan dos grafos de seis nodos cada uno donde (a) es un grafo no dirigido, sus enlaces son representados por una línea, y (b) es un grafo dirigido, sus enlaces son representados por una flecha.

Representación matricial:

La *matriz de adyacencia* de un grafo G , es la matriz cuadrada y constante $A = (a_{ij})$, con dimensiones $N \times N$, con N como el número de nodos [15].

Si G es un grafo no dirigido se tiene:

$$a_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{si } (v_i, v_j) \in E \quad (\text{si están conectados}) \\ 0, & \text{si } (v_i, v_j) \notin E \quad (\text{si no están conectados}). \end{cases}$$

En este tipo de grafos la matriz de adyacencia A es simétrica, es decir, $a_{ij} = a_{ji}$, para toda $v_i, v_j \in V$.

Si G es un grafo dirigido se tiene:

$$a_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{si } (v_i, v_j) \in E \\ -1 & \text{si } (v_j, v_i) \in E \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

Sea $G = (V, E)$ un grafo con N nodos y M enlaces. El conjunto de nodos es denotado por $V = \{v_1, v_2, \dots, v_N\}$ y el conjunto de enlaces $E = \{e_1, e_2, \dots, e_M\}$. A este grafo le corresponde una matriz $N \times M$ denominada la *matriz de incidencia* de G , denotada por B , y representa cuántas veces el nodo v_i es incidente con un enlace e_j ; se considera que un lazo es dos veces incidente con su único extremo, en esta matriz cada columna corresponde a un enlace y cada renglón corresponde a un vértice.

Si G es un grafo no dirigido se tiene:

$$b_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{si } v_i \text{ es incidente a } e_j \\ 2, & \text{si } e_j \text{ es un autoenlace en } v_i \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

Si G es un grafo dirigido se tiene:

$$b_{ij} = \begin{cases} -1, & \text{si } v_i \text{ es el nodo inicial de } e_j \\ 1, & \text{si } v_i \text{ es el nodo final de } e_j \\ 2, & \text{si } e_j \text{ es un autoenlace en } v_i \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

La *matriz Laplaciana* de G es una matriz tamaño $N \times N$ denotada por \mathcal{L} de G .

$$l_{ij} = \begin{cases} k(v_i), & \text{si } v_i = v_j \\ -1 & \text{si } v_i \neq v_j \text{ (} v_i \text{ es adyacente a } v_j \text{)} \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

$k(v_i)$ indica el grado del i -ésimo nodo.

Recorridos en grafos

Si v_i y v_j son dos nodos de G , un *caminata* es una sucesión de nodos que comienza en v_i y termina en v_j . Los nodos v_i y v_j se denominan nodo inicial y final, respectivamente. La longitud de la caminata es el número de enlaces, r , que contiene la sucesión.

Una caminata que no contiene nodos repetidos se llama *camino o trayectoria*. Mientras que una caminata sin enlaces repetidos se llama *recorrido o circuito*.

Un ciclo es un camino donde el nodo inicial y el nodo final son el mismo, pero además no se repite ningún nodo a excepción del primero y el último.

Algunas otras propiedades de los grafos son descritas en el Apéndice B.

3.2. Estructura de la red

Si bien los conceptos de la sección anterior nos sirven como desarrollo matemático de una teoría, en términos coloquiales es posible considerar a una red como un conjunto de

nodos entre los que existe una conexión. Con ello es posible representar cosas tan simples como los diagramas de la Figura 3.1, hasta cosas más complejas como a la sociedad donde el conjunto de nodos son las personas y el conjunto de enlaces pueden ser las relaciones que existan entre ellos. En nuestro caso, el conjunto de nodos son el cúmulo de células y el conjunto de enlaces son las conexiones de las células que están establecidas por las formas de comunicación entre las células.

Se ha generado una red de células β . A continuación se presentan algunos de los supuestos para la construcción de esta red.

- H1.** El conjunto de nodos son las células, las cuales se consideran esferas rígidas de radio r .
- H2.** Comunicación entre células: Se considera como comunicación intercelular a las uniones de hendidura (*gap-junction*).
- H3.** Uniones de hendidura: Las uniones de hendidura coinciden con el punto de contacto de las células y la conductancia de estas uniones es relativa a la magnitud de la fuerza de acoplamiento.
- H4.** Conexión de las células: Se consideran conexiones simétricas, es decir, si la célula A está conectada con la célula B, entonces la célula B está conectada con la célula A.
- H5.** Arreglo de células adyacentes: Se considera que dos células son adyacentes si sus membranas están en contacto físico. En términos matemáticos se denotará con 1 si existe el contacto y con 0 si no existe.

Con respecto a las consideraciones **H1** y **H5**, en base a la geometría de la esfera y a estructuras cristalinas se tiene que alrededor de una esfera el número máximo de vecinos de la misma forma y radio son otras doce esferas, a dicha estructura se le llamará celda (Ver Figura 3.2).

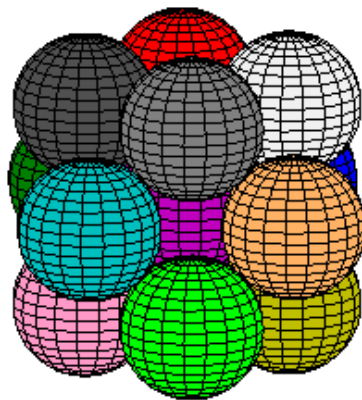


Figura 3.2: **Arreglo de trece esferas.** Estructura mínima de un arreglo de trece esferas conocida como celda. Las capas superior e inferior están formadas por cuatro esferas cada una, mientras que la capa media está formada por cinco esferas.

En este caso, el conjunto de nodos son las células (o esferas) y a cada esfera se le etiqueta con un número natural $V = \{1, 2, \dots, 13\}$. El conjunto de enlaces se define por las esferas que se tocan en un punto, además con **H4** se tiene un grafo no dirigido, ya que las conexiones son simétricas, ver Figura 3.3.

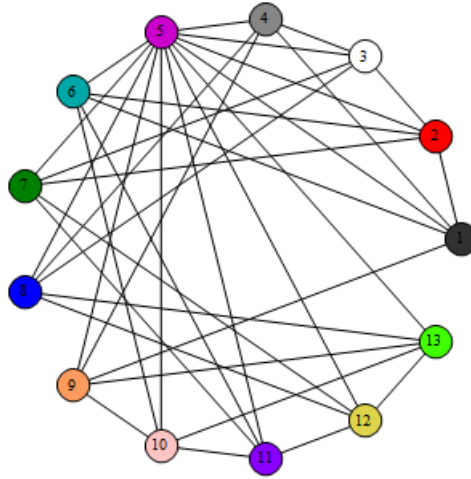


Figura 3.3: **Representación gráfica de la celda.** Se muestra un grafo no dirigido de trece nodos y 36 enlaces que representa la celda, en base al arreglo tridimensional mostrado en la Figura 3.2.

Representación matricial de la celda

La representación matricial de la celda está dada por la matriz de adyacencia

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

y la matriz Laplaciana

$$\mathcal{L} = \begin{pmatrix} -5 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -5 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -5 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & -5 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & -12 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & -5 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & -5 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & -5 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & -5 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & -5 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & -5 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & -5 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & -5 \end{pmatrix},$$

la cual es una matriz simétrica, semidefinida negativa e irreducible, y sus eigenvalores son reales no positivos, los cuales son

$$\sigma(\lambda) = \{0, -3, -3, -3, -5, -5, -5, -7, -7, -7, -7, -7, -13\}.$$

Propiedades de la celda

Algunas de las características topológicas (ver Apéndice B) de la celda se encuentran en la Tabla 3.1. Además se tiene que el grafo es conexo, no dirigido, no ponderado, simétrico, simple y no vacío.

Orden del grafo (Número de nodos)	13	Tamaño del grafo (Número de enlaces)	36
Conjunto de nodos	$\{1, 2, \dots, 12, 13\}$	Núcleo	5
Grado de nodo	$k(v_i) = \begin{cases} 12 & \text{Si } i = 5 \\ 5 & \text{En otro caso} \end{cases}$	Grado promedio de nodo $\langle k \rangle$	5.538
Probabilidad de grado de nodo	$p(k) = \begin{cases} 0.923 & k(v_i) = 5 \\ 0.077 & k(v_i) = 12 \\ 0 & k(v_i) \neq 5 \text{ y } k(v_i) \neq 12 \end{cases}$	Fragmentación	$\frac{1}{13} \approx 0.769231$
Diámetro	2	Distancia promedio $\langle l \rangle$	$\frac{240}{156} \approx 1.53$
Eficiencia del i-ésimo nodo	$\begin{cases} 0.0526316 & \text{Si } i \neq 5 \\ 0.0833333 & \text{Si } i = 5 \end{cases}$	Eficiencia global $\langle l^{-1} \rangle$	$\frac{95}{156} \approx 0.6089$
Coefficiente de agrupamiento	$C_{v(i)} = \begin{cases} 0.6 & \text{Si } i \neq 5 \\ 0.36 & \text{Si } i = 5 \end{cases}$	Coefficiente de agregación promedio $\langle C \rangle$	0.581

Tabla 3.1: Propiedades topológicas de la celda

3.3. Dinámica de la red

Para el análisis de la dinámica de la red se busca estudiar el comportamiento fenomenológico de las características de las células y de la celda. Se tienen en cuenta además de la estructura las consideraciones **H2** y **H3**.

La comunicación intercelular se considera solamente como uniones de hendidura o *gap-junctions*, ya que estas uniones surgen cuando las membranas de las células están a una distancia muy corta $\approx 2nm$. Además, de acuerdo a los estudios realizados por [12] donde investigan la arquitectura del islote y las comunicaciones, proponen que la comunicación intercelular entre células β es a través de *gap-junctions*. En términos de redes, el acoplamiento es determinado por las uniones de hendidura, por lo cual, la magnitud de la fuerza de acoplamiento será relativa a la conductancia de las uniones de hendidura.

Con respecto a la dinámica se tienen dos tipos de celdas:

Celda homogénea: En este caso se considera que todas las células de la celda tienen los mismos parámetros y distintas condiciones iniciales, es decir, es posible tener conjuntos donde todas las células estén activas (presenten oscilaciones) o estén inactivas (sin oscilaciones).

Celda heterogénea: En este caso se considera que las células tienen distintas condiciones iniciales y distintos parámetros entre ellas, es decir, algunas células se encuentran activas y otras inactivas.

3.3.1. Dinámica de una celda homogénea

Se considera que cada célula de la celda es un sistema no lineal de tres dimensiones, donde sus parámetros son iguales para todas. Según [29] para el acoplamiento de las células efectuado por uniones de hendidura, sólo es necesario el acoplamiento eléctrico para la sincronización de los tres estados. El acoplamiento entre dos células es representado por

$$g_i(x_{i_1} - x_{j_1}) \quad (3.1)$$

donde g_i es la fuerza de acoplamiento y es relativo a la conductancia del *gap-junction* entre esas dos células y x_{i_1}, x_{j_1} representan el primer estado de la i -ésima y j -ésima célula respectivamente.

Si se considera que la dinámica de cada célula está dada por el modelo de Pernarowski revisado en el capítulo anterior y que el acoplamiento es descrito como en la ecuación (3.1). El modelo con el acoplamiento puede ser escrito de la siguiente manera

$$\begin{aligned} \dot{x}_{i_1} &= f(x_{i_1}) - x_{i_2} - x_{i_3} + u_i \\ \dot{x}_{i_2} &= w_\infty(x_{i_1}) - x_{i_2} \\ \dot{x}_{i_3} &= \varepsilon(\beta(x_{i_1} - u_\beta) - x_{i_3}) \end{aligned} \quad (3.2)$$

para toda $i = 1, 2, \dots, N$. La entrada u_i en el primer estado representa el acoplamiento entre la i -ésima célula y las que están en contacto con ella, para simplificar nuestro análisis,

consideremos que el acoplamiento es uniforme, es decir, $g_i = g \forall i$, entonces

$$u_i = g \sum_{j=1}^N l_{ij}(x_i - x_j) \quad (3.3)$$

donde l_{ij} son elementos de la matriz Laplaciana que indican como es la conexión entre las células de la celda. La ecuación (3.2) indica la dinámica de la i -ésima célula y puede reescribirse como

$$\dot{x}_i = F(x_i) + g \sum_{j=1}^N l_{ij}\Gamma(x_i - x_j) \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, N. \quad (3.4)$$

donde para el caso de la celda $N = 13$, $x_i \in \mathbb{R}^3$ es el vector de estados de la i -ésima célula, $F : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ es la función que describe la dinámica de cada célula. La matriz $\Gamma \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ es conocida como matriz de acoplamiento interno, es decir, es la matriz que determina los estados que están conectados entre las células y es una matriz constante de ceros y unos. En este caso $\Gamma = \text{diag}(1, 0, 0)$. La matriz $\mathcal{L} = (l_{ij})$ es conocida como la matriz Laplaciana o la matriz de acoplamiento externo de la celda determinada en la sección anterior.

3.3.1.1. Sincronización de la celda criterio λ_2

En relación a la función que tienen las células en el cuerpo, la cual es la producción y secreción de insulina, y cómo se debe de dar la liberación de esta hormona, es necesario que las células β pertenecientes a un islote se sincronicen, y también que la población de islotes se encuentre sincronizado, para obtener la respuesta de insulina deseada [29]. También se ha encontrado que las células β presentan un patrón único homogéneo cuando están en acoplamiento [32].

Es por eso que en la celda se busca la sincronización completa de la celda, es decir, se busca la perfecta unión de las trayectorias de dos sistemas por medio de una señal de acoplamiento. En otras palabras, si en cada nodo se satisface

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|x_i(t) - \bar{x}(t)\| = 0$$

para $i = 1, 2, \dots, N$, donde $\bar{x}(t) \in \mathbb{R}^3$ puede ser una solución periódica, caótica o un punto de equilibrio del sistema de un nodo aislado, y debe satisfacer que $\dot{\bar{x}} = F(\bar{x})$.

Para determinar el comportamiento de la celda, se analiza la dinámica del error de sincronización, que está dado por $e_i(t) = x_i(t) - \bar{x}(t)$. Siguiendo un análisis como el presentado en [5].

La derivada del error es

$$\begin{aligned} \dot{e}_i(t) &= \dot{x}_i(t) + \dot{\bar{x}}(t) \\ &= F(x_i(t)) + g \sum_{j=1}^N l_{ij}\Gamma(x_i(t) - x_j(t)) - F(\bar{x}(t)) \\ &= F(x_i(t)) - F(\bar{x}(t)) + g \sum_{j=1}^N l_{ij}\Gamma(x_i(t) - x_j(t)) \end{aligned} \quad (3.5)$$

Sea $x_i(t) = e_i(t) + \bar{x}(t)$ y $x_j(t) = e_j(t) + \bar{x}(t)$, la ecuación (3.5) puede reescribirse como

$$\begin{aligned}
\dot{e}_i(t) &= F(x_i(t)) - F(\bar{x}(t)) + g \sum_{j=1}^N l_{ij} \Gamma (e_i(t) + \bar{x}(t) - e_j(t) - \bar{x}(t)) \\
&= F(x_i(t)) - F(\bar{x}(t)) + g \sum_{j=1}^N l_{ij} \Gamma (e_i(t) - e_j(t)) \\
&= F(x_i(t)) - F(\bar{x}(t)) + g \Gamma e_i(t) \sum_{j=1}^N l_{ij} - g \sum_{j=1}^N l_{ij} \Gamma e_j(t) \\
&= F(x_i(t)) - F(\bar{x}(t)) - g \sum_{j=1}^N l_{ij} \Gamma e_j(t) \\
&= \bar{F}(e_i) - g \sum_{j=1}^N l_{ij} \Gamma e_j(t)
\end{aligned} \tag{3.6}$$

donde $\bar{F}(e_i) = F(x_i(t)) - F(\bar{x}(t))$.

Se sabe que ninguna célula está aislada y que la matriz \mathcal{L} es una matriz simétrica e irreducible. Se linealiza la ecuación (3.6) alrededor de la solución $\bar{x}(t)$, se tiene la ecuación de variacional del comportamiento transversal

$$\dot{\eta}_i = DF(\bar{x}(t)) + g \sum_{j=1}^N l_{ij} \Gamma e_j \tag{3.7}$$

para $i = 1, 2, \dots, N$, donde $DF(\bar{x}(t))$ es el Jacobiano de $F(\cdot)$ evaluado en $\bar{x}(t)$.

Como la matriz \mathcal{L} es real y simétrica existe una matriz unitaria, tal que puede diagonalizarse mediante un cambio de coordenadas, tal que

$$\dot{\epsilon}_i(t) = (DF(\bar{x}) + g\lambda_i \Gamma) \epsilon_i(t) \tag{3.8}$$

con $i = 1, 2, \dots, N$. Entonces, el estado sincronizado es estable si las siguientes $N - 1$ ecuaciones del sistema son estables

$$\dot{\omega}_k(t) = (DF(\bar{x}) + g\lambda_k \Gamma) \omega_k(t) \quad \text{para } k = 2, 3, \dots, N. \tag{3.9}$$

Para demostrar la estabilidad, se recurre a la función de Lyapunov

$$V_k(t) = \frac{1}{2} \omega_k^T P \omega_k > 0 \quad \text{para } k = 2, 3, \dots, N. \tag{3.10}$$

Si nombramos $d = g\lambda_i$, y se calcula la derivada de la función de Lyapunov

$$\begin{aligned}
\dot{V}_k &= \dot{\omega}_k^T P + P \dot{\omega}_k \\
&= (DF(\bar{x}) + d\Gamma)^T P + P (DF(\bar{x}) + g\lambda_i \Gamma)
\end{aligned} \tag{3.11}$$

si $\dot{V}_k \leq 0$ para $k = 2, 3, \dots, N$, las ecuaciones son estables en el sentido de Lyapunov.

Bajo estas consideraciones y el teorema de Wang y Chen [23] que dice:

Teorema 3.3.1. *Si existe una matriz diagonal P positiva definida, $P \in \mathbb{R}^{N \times N}$ y dos constantes $\bar{d} < 0$ y $\bar{\tau} > 0$ tal que*

$$(DF(\bar{x}) + \bar{d}\Gamma)^T P + P(DF(\bar{x}) + \bar{d}\Gamma) \leq -\bar{\tau}I_N$$

para todo $d < \bar{d}$, donde $I_N \in \mathbb{R}^{N \times N}$ es la matriz identidad y la fuerza de acoplamiento que satisface

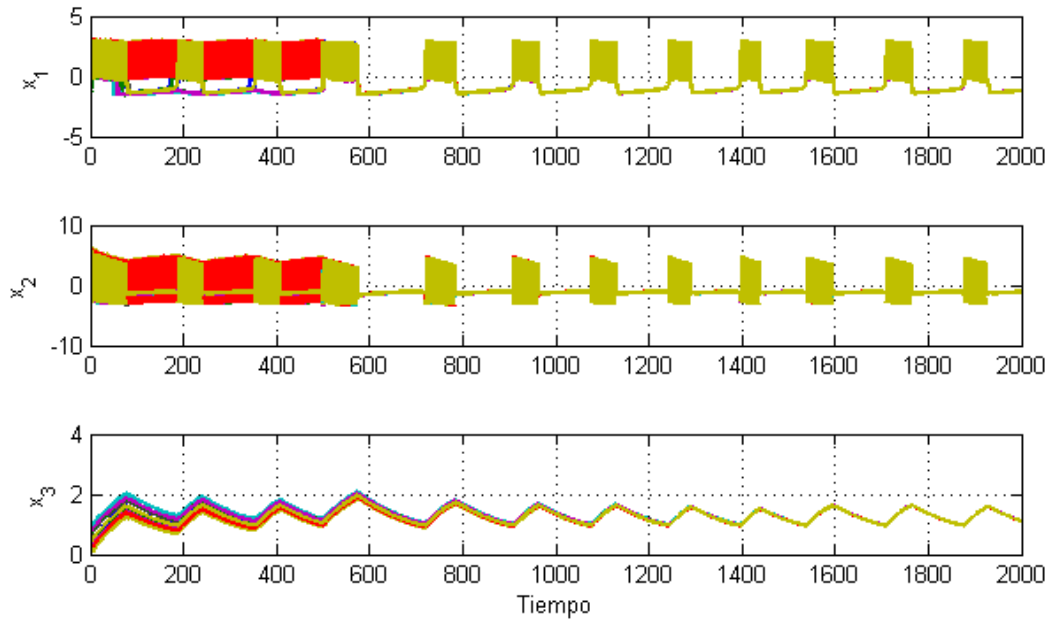
$$g \geq \left| \frac{\bar{d}}{\lambda_2} \right|.$$

Entonces, los estados sincronizados de la dinámica de la red son exponencialmente estables [23].

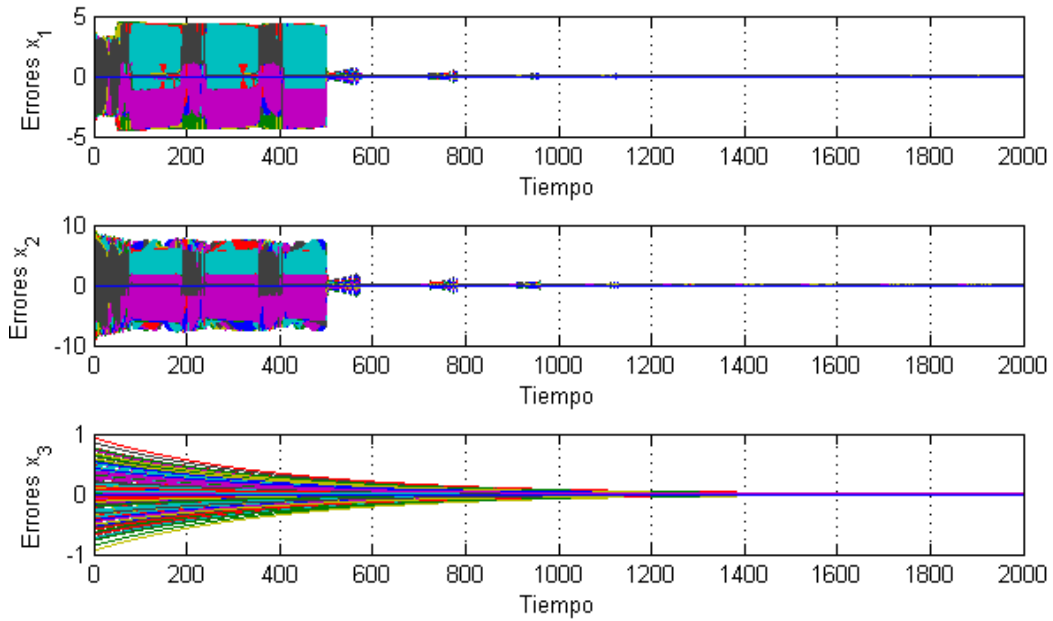
En [33] se tiene que para células idénticas activas el valor de $\bar{d} = 1.6$. Utilizando este valor, el Teorema 3.3.1 y los eigenvalores de la matriz de conectividad de la celda, es posible calcular la mínima fuerza de acoplamiento para la sincronización.

$$g \geq -\frac{\bar{d}}{\lambda_2} = \frac{1.6}{3} \approx 0.53333$$

Mientras que para la celda de células idénticas inactivas, la mínima fuerza de acoplamiento es cualesquiera $g \geq 0$, ya que las soluciones para este tipo de células tienden a un punto de equilibrio estable. En las Figuras 3.4 y 3.5 se muestran las simulaciones y los errores de los tres estados de las células de la celda cuando están activas o inactivas respectivamente, con una fuerza de acoplamiento mayor a la obtenida por el Teorema 3.3.1.

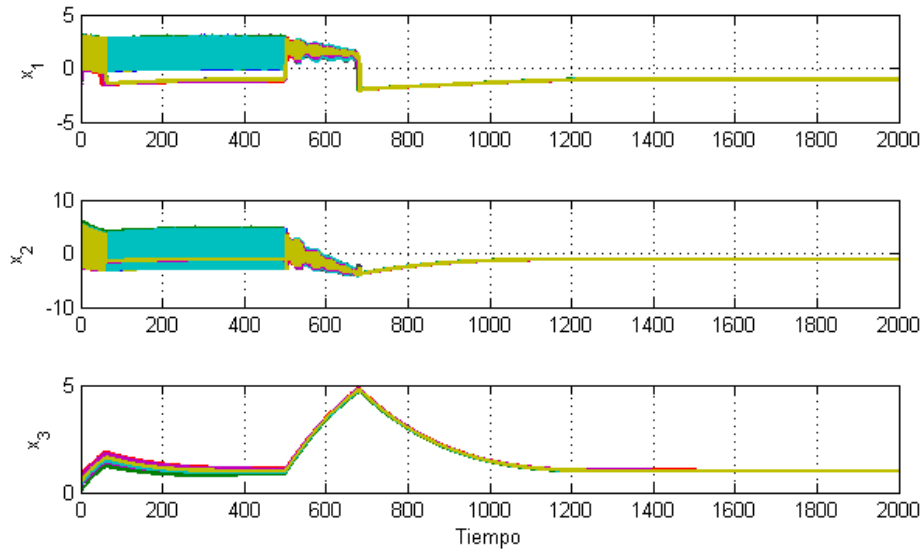


(a) Simulación numérica de los tres estados de la célula

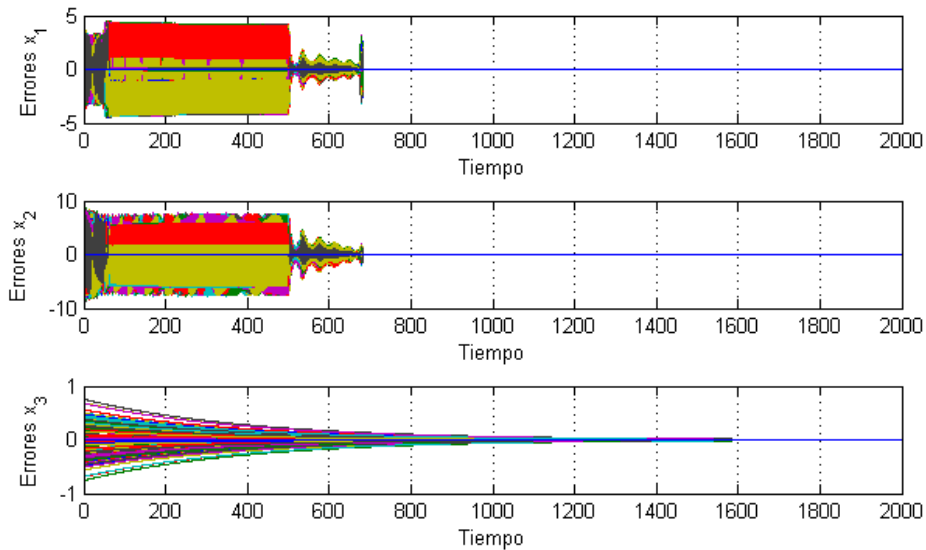


(b) Errores de sincronización

Figura 3.4: **Simulación numérica para una celda completamente activa $g=0.7$.** (a) se muestra la simulación para las trece células de la celda donde cada una de ellas tiene los parámetros para presentar actividad y distintas condiciones iniciales. La fuerza de acoplamiento es de $g = 0.7$ la cual entra en el tiempo de simulación igual a 500. (b) es posible observar cómo a partir de 500 el error tiende a cero en cada uno de los estados.



(a) Simulación numérica de los tres estados de las trece células de la celda



(b) Errores de sincronización en los tres estados

Figura 3.5: **Simulación numérica para una celda completamente inactiva $g=0.3$.** (a) se muestra la simulación para las trece células de la celda donde cada una de ellas tiene los parámetros para presentar inactividad y distintas condiciones iniciales. La fuerza de acoplamiento es de $g = 0.3$ la cual entra en el tiempo de simulación igual a 500. (b) es posible observar cómo a partir de 500 el error tiende a cero en cada uno de los estados.

3.3.1.2. Exponentes transversos de Lyapunov

Además de las funciones de Lyapunov como una herramienta para analizar la estabilidad del estado sincronizado de la red, también es posible utilizar los exponentes transversos de Lyapunov (tLes), los cuales describen la separación de las trayectorias con respecto a la solución sincronizada.

Los tLes son descritos por los exponentes de Lyapunov del sistema de cada nodo, así como los eigenvalores de la matriz de conectividad \mathcal{L} y la fuerza de acoplamiento

$$\mu_i(\lambda_k) = h_i + g\lambda_k \quad (3.12)$$

para $i = 1, 2, \dots, n$ y $k = 2, 3, \dots, N$, con h_i como el i -ésimo exponente de Lyapunov, λ_k como el k -ésimo eigenvalor de \mathcal{L} [33].

Se tiene que la sincronización de la red es estable si todos los tLes son negativos. Además, para una fuerza de acoplamiento lo suficientemente grande, la red converge cada vez más rápido conforme g crece. Consideraremos las celdas con células idénticas, donde el parámetro que determina la diferencia entre actividad e inactividad de las células es u_β .

Otro punto que es posible analizar con los tLes, es bajo qué condiciones de la fuerza de acoplamiento la dinámica de la celda pasa de un estado punto fijo estable a un estado oscilatorio similar al de las células β activas.

Células activas.

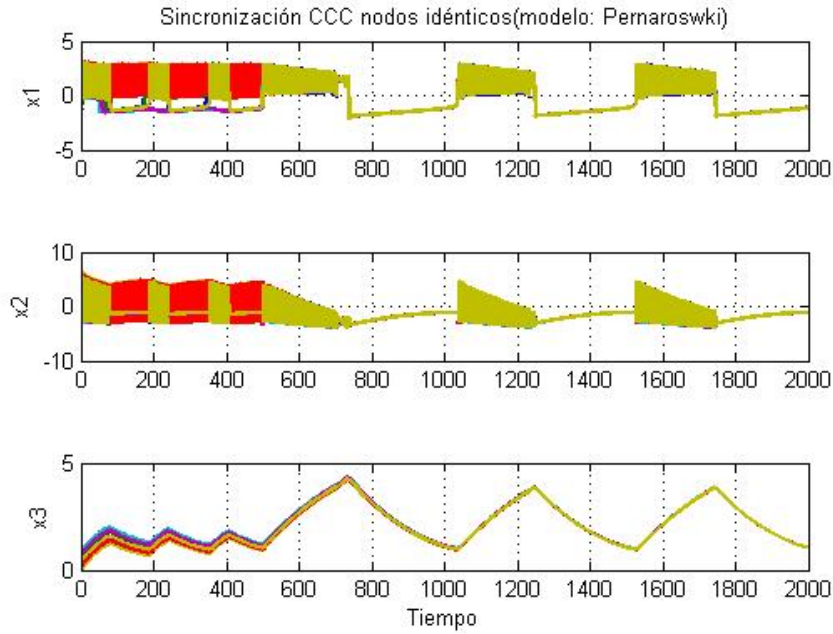
En el caso de células activas con el parámetro $u_\beta = -0.954$ se tiene que el sistema presenta un punto de equilibrio inestable en $\bar{x} = \left(-\frac{3}{5}, -\frac{12879}{8000}, \frac{177}{125}\right)^T$ donde los exponentes de Lyapunov son

$$h_1 = 0.9789 \quad h_2 = 0.0072 \quad h_3 = -1.9454$$

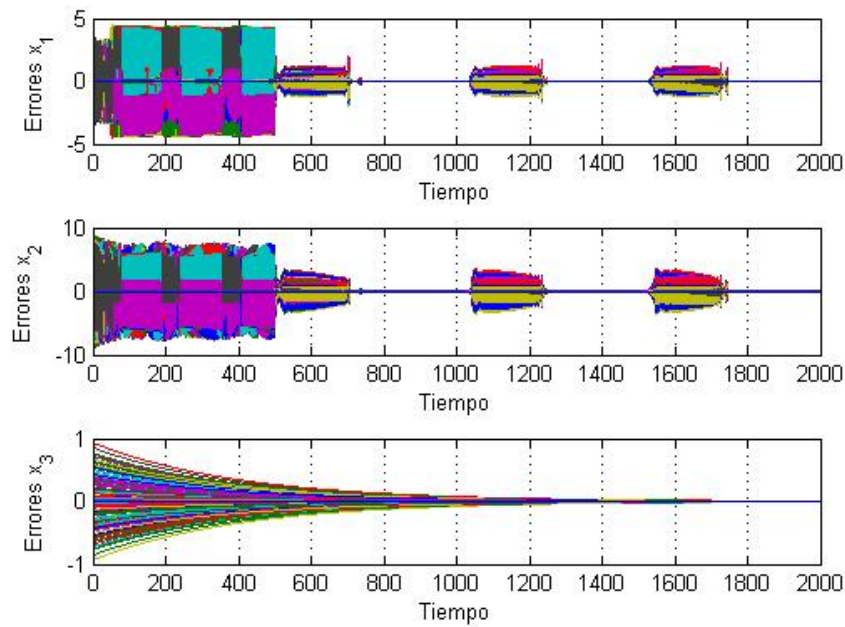
Con estos parámetros es posible analizar la estabilidad del estado sincronizado de la red, si todos los tLes son negativos la red es estable. Por lo tanto, si el mayor de los tLes es negativo los otros lo serán. En este caso

$$\begin{aligned} \mu_1(\lambda_2) = h_1 + g\lambda_2 &< 0 \\ g &> \frac{-h_1}{-|\lambda_2|} \\ g &> 0.3263 \end{aligned} \quad (3.13)$$

para $g > 0.3263$ los tLes son negativos. Lo cual ha aumentado el margen de estabilidad del estado sincronizado, para valores entre $0.3263 < g < 0.5333$ la red se estabiliza, sin embargo no se logra a sincronización completa de la celda. En la Figura 3.6 se puede observar la simulación para una fuerza de acoplamiento dentro del margen mencionado y es posible observar cómo el periodo de las fases es un poco más prolongado. Se sabe que conforme $g \rightarrow \infty$, la variedad de sincronización se hace más estable, ya que los tLes serán más negativos, con lo que se logra la sincronización completa de la red.



(a) Simulación numérica con $g = 0.35$



(b) Error de sincronización

Figura 3.6: **Sincronización y error de los estados por los tLes $g=0.35$.** (a) Se muestra la simulación numérica para las trece células de la celda donde cada una de ellas tiene los parámetros para presentar actividad y distintas condiciones iniciales. La fuerza de acoplamiento es de $g = 0.35$ la cual entra en el tiempo de simulación igual a 500. (b) es posible observar cómo a partir de 500 el error es muy cercano a cero en cada uno de sus estados.

Con esta herramienta, también es posible determinar cuándo la variedad de sincronización de la red es inestable, es decir, por lo menos uno de los μ es positivo. Se considera que el mayor lo es

$$\begin{aligned}\mu_1(\lambda_2) = h_1 + g\lambda_2 &> 0 \\ 0.9789 - 3g &> 0 \\ g &< 0.3263\end{aligned}$$

Para valores $g < 0.3263$ las soluciones del estado sincronizado del sistema son inestables, en la Figura 3.7 es posible observar las regiones de estabilidad e inestabilidad conforme el número de nodos crece.

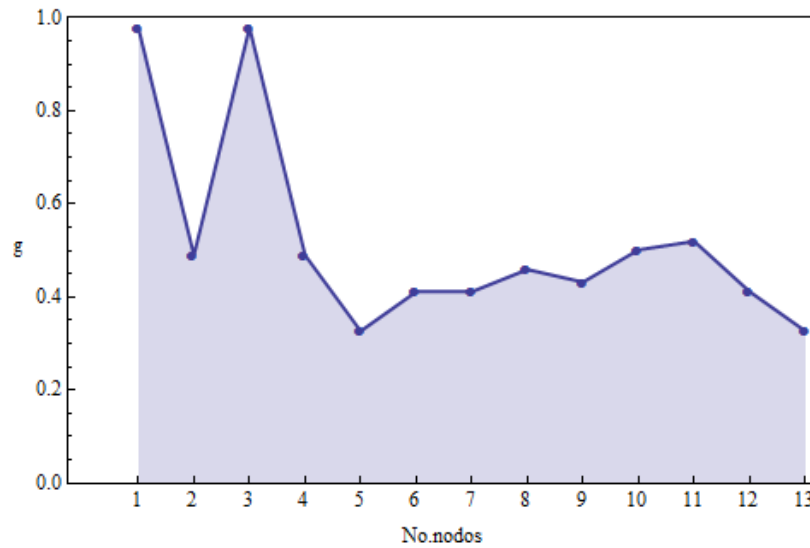


Figura 3.7: **Relación entre el número de nodos y fuerza de acoplamiento.** Se presenta la relación entre la fuerza de acoplamiento y el número de nodos, el área sombreada representa donde la variedad de sincronización es inestable.

Células inactivas.

En el caso de que las células estén inactivas, el parámetro $u_\beta = -1.3$ y se tiene que el sistema presenta un punto de equilibrio estable en $\bar{x} = (-1.05, -1.105, -1.007)^T$ y los exponentes de Lyapunov alrededor del punto son

$$h_1 = -0.0373 \quad h_2 = -0.2007 \quad h_3 = -1.2422$$

En este caso, se determina la estabilidad de la red y el surgimiento del comportamiento complejo acotado, que en realidad, se busca un comportamiento parecido a las oscilaciones cuadradas que presentan las células β activas.

El criterio para la estabilidad está dado por la ecuación (3.13) que indica que el mayor de los μ es negativo, en este caso se obtiene con

$$g > -0.1243$$

como se considera que la fuerza de acoplamiento es positiva, la red es estable para todo valor de g . Esto es claro, ya que dada cualquier condición inicial en un tiempo t las soluciones de las células inactivas aisladas tienden al equilibrio del sistema.

Por otra parte, si se desea encontrar la fuerza de acoplamiento que logre la activación de una celda con células inactivas, es decir, buscar la transición de un comportamiento estable a un comportamiento complejo, donde sea posible que se presenten oscilaciones en los estados de las células. Con una fuerza de acoplamiento positiva, no será posible lograr este objetivo, ya que conforme $g \rightarrow \infty$ la variedad de sincronización se hace más estable y tLes son más negativos.

Matemáticamente, para lograr la transición del equilibrio estable a un comportamiento complejo por medio del estudio de los exponentes transversos de Lyapunov [7], es necesario la inestabilidad de la variedad sincronizada y la existencia de trayectorias acotadas.

La inestabilidad se obtiene cuando por lo menos uno de los exponentes transversos de Lyapunov es positivo, en este caso se pide que por lo menos el mayor lo sea. Para el caso de las trayectorias acotadas, es necesario que las soluciones estén acotadas y que la suma de todos los exponentes transversos de Lyapunov para cada nodo de la red sea negativa. Por lo cual, se considera una fuerza de acoplamiento negativa para lograr estos dos puntos.

En este caso, el exponente transverso de Lyapunov mayor es $\mu_1(\lambda_N)$. Para la celda se tiene que

$$\begin{aligned}\mu_1(\lambda_N) &= h_1 - |g|\lambda_N = 0 \\ -|h_1| + |g||\lambda_N| &= 0 \\ |g| &= \frac{|h_1|}{|\lambda_N|} \\ |g| &= 0.002869,\end{aligned}$$

por lo cual, para valores de $|g| < 0.002869$ la variedad de sincronización permanecerá estable ya que los exponentes transversos de Lyapunov serán negativos, debido a que el mayor de ellos es negativo. Obteniendo así el margen de estabilidad con una fuerza de acoplamiento negativa.

En cambio, si $|g| > 0.002869$ la variedad de sincronización es inestable, ya que por lo menos uno de los exponentes es positivo. Además, se sabe que las soluciones de los sistemas son acotadas [8] y que la suma de todos los tLes para cada nodo de la red debe ser negativa, es decir,

$$\begin{aligned}\sum \mu_i(\lambda_k) &< 0 \\ h_1 + h_2 + h_3 + 3|g||\lambda_k| &< 0 \\ |g| &< \frac{|h_1 + h_2 + h_3|}{3|\lambda_k|}\end{aligned}$$

para la celda se tiene

$$\begin{aligned}\sum \mu_i(\lambda_2) &= -1.4802 + 9|g| < 0 \Rightarrow |g| < 0.1644 \\ \sum \mu_i(\lambda_5) &= -1.4802 + 15|g| < 0 \Rightarrow |g| < 0.0986 \\ \sum \mu_i(\lambda_8) &= -1.4802 + 21|g| < 0 \Rightarrow |g| < 0.0704 \\ \sum \mu_i(\lambda_{13}) &= -1.4802 + 39|g| < 0 \Rightarrow |g| < 0.0379.\end{aligned}$$

Con $|g| < 0.03795$ se logra que la suma de los tLes para cada nodo de la celda sea negativa. Sin embargo, en simulación se observa que en el intervalo de $0.002869 < |g| < 0.03795$ sólo se activan unas de las células con una dinámica parecida a las células β activas. Para el intervalo de $0.03795 < |g| < 0.0704$ se sigue manteniendo condiciones para el comportamiento inestable, y se observa la actividad de por lo menos dos células. Sin embargo, no se cumple que la suma de todos los tLes permanezca negativa y no se puede asegurar que las trayectorias no se disparen por las variedades inesperadas (Ver Figuras 3.8 y 3.9).

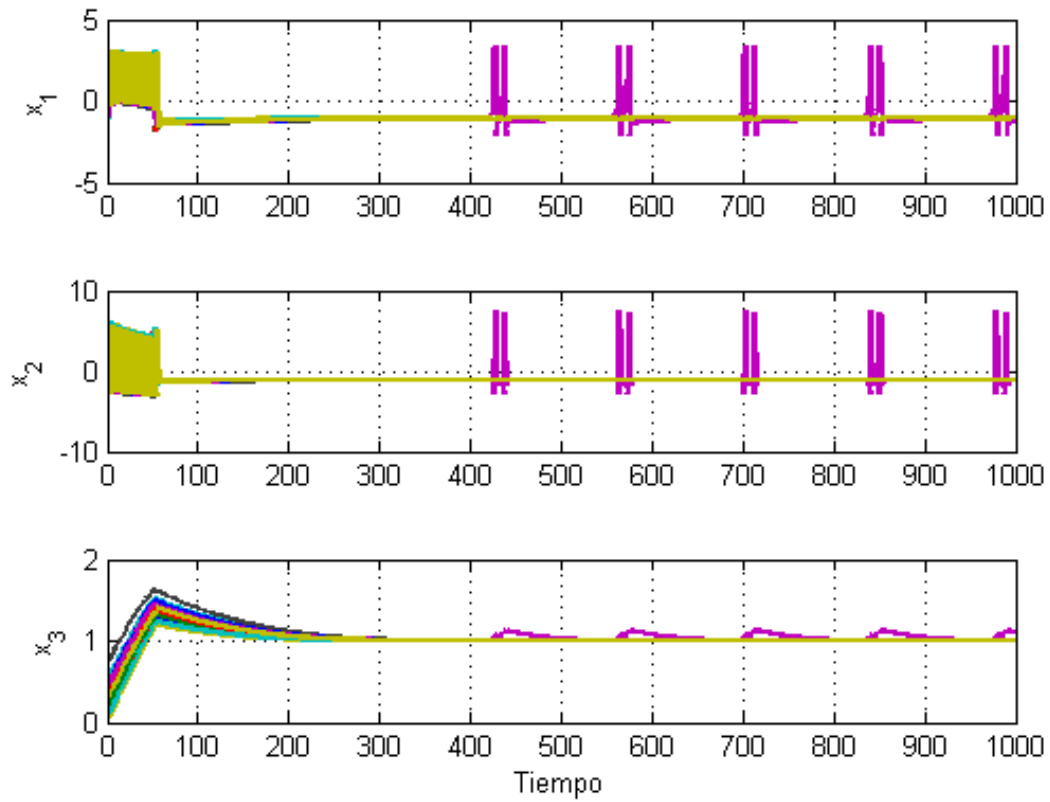


Figura 3.8: **Simulación de una celda inactiva con una fuerza de acoplamiento negativa.** Simulación numérica de las soluciones de 13 células inactivas acopladas en una celda donde el acoplamiento inicia en el tiempo 500 y tiene una magnitud de $g = -0.03$ la cual se encuentra dentro del intervalo del comportamiento complejo, es posible observar que por lo menos una de las células presenta oscilaciones.

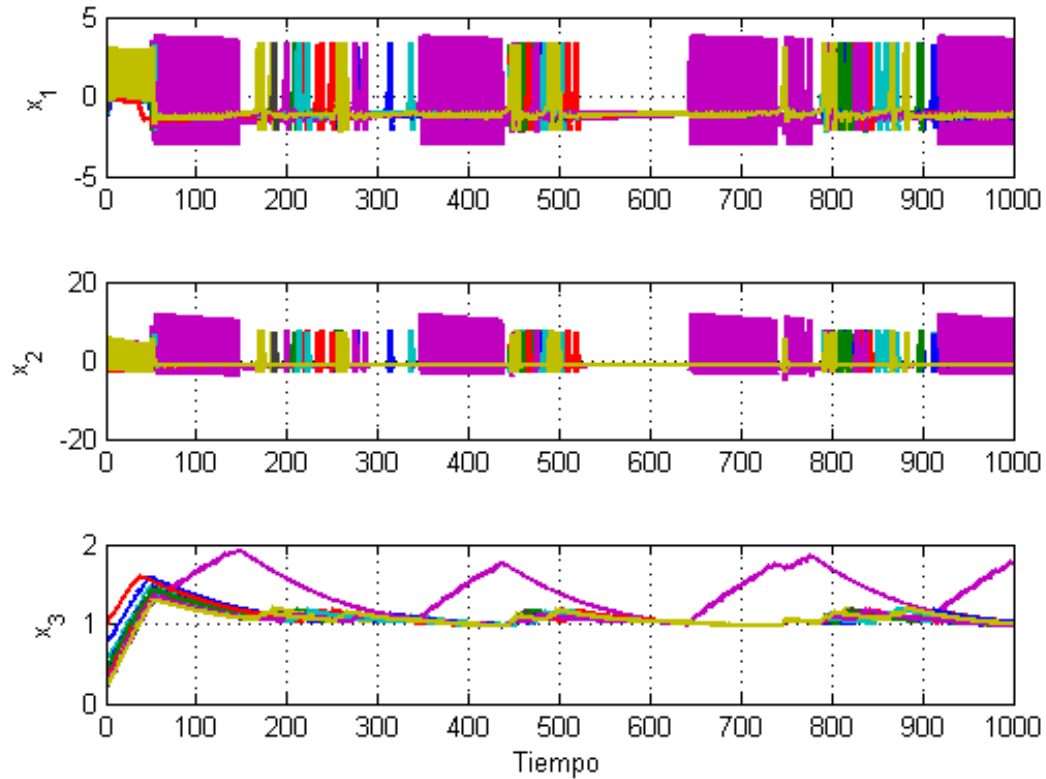


Figura 3.9: **Simulación de una celda inactiva con una fuerza de acoplamiento negativa.** Simulación numérica de las soluciones de 13 células inactivas acopladas en una celda donde el acoplamiento inicia en el tiempo 500 y tiene una magnitud de $g = -0.07$ la cual se encuentra dentro del intervalo del comportamiento complejo, es posible observar que por lo menos una de las células presenta oscilaciones.

Por otra parte, en [6] toman como condición para las trayectorias acotadas que la suma de todos los $tLes$ de la red sea negativa. Por lo que se tiene

$$\sum tLes = N \left(\sum_{i=1}^m h_i \right) + m \sum_{k=2}^N |\lambda_k| |g| < 0$$

$$|g| < \frac{N \sum_{i=1}^m |h_i|}{m \sum_{k=2}^N |\lambda_k|}$$

donde $m = 3$ indica la dimensión de los estados de cada nodo, $N = 13$ que es el número de nodos de la red. Para la celda se tiene que

$$\sum tLes < 0$$

$$|g| < \frac{13(1.4802)}{3(72)}$$

$$|g| < 0.08908$$

con lo que se aumenta un poco el intervalo para el comportamiento acotado de la red. Entonces, es posible decir, que para este tipo de comportamiento se tiene que la fuerza de acoplamiento se encuentra acotada en una región determinada por los exponentes de Lyapunov de los nodos aislados y los eigenvalores de la matriz de conectividad de la red. El intervalo establecido es

$$\underline{g} = \frac{|h_i|}{|\lambda_N|} \quad (3.14)$$

$$\bar{g} = \min \left(\frac{N \sum_{i=1}^m |h_i|}{m \sum_{k=2}^N |\lambda_k|}, \frac{\sum_{i=1}^m |h_i|}{m |\lambda_N|} \right) \quad (3.15)$$

para la celda la fuerza de acoplamiento se encuentre en $(0.002869, 0.0704)$, aunque no se logra del todo la activación completa de la celda.

En [7] se han determinado un intervalo para la fuerza de acoplamiento en el cual surge el comportamiento complejo acotado conforme el número de nodos crece en la red.

$$\underline{g}^* = \frac{|h_1|}{N}$$

$$\bar{g}^* = \min \left(\frac{|h_m|}{N}, \frac{\sum_{i=1}^m |h_i|}{mN} \right)$$

En la Figura 3.10 es posible observar en las líneas continuas las cotas marcadas por el intervalo anterior y el área sombreada es la región para el comportamiento complejo acotado. Las líneas punteadas representan las cotas encontradas en nuestro caso, para una celda ya establecida.

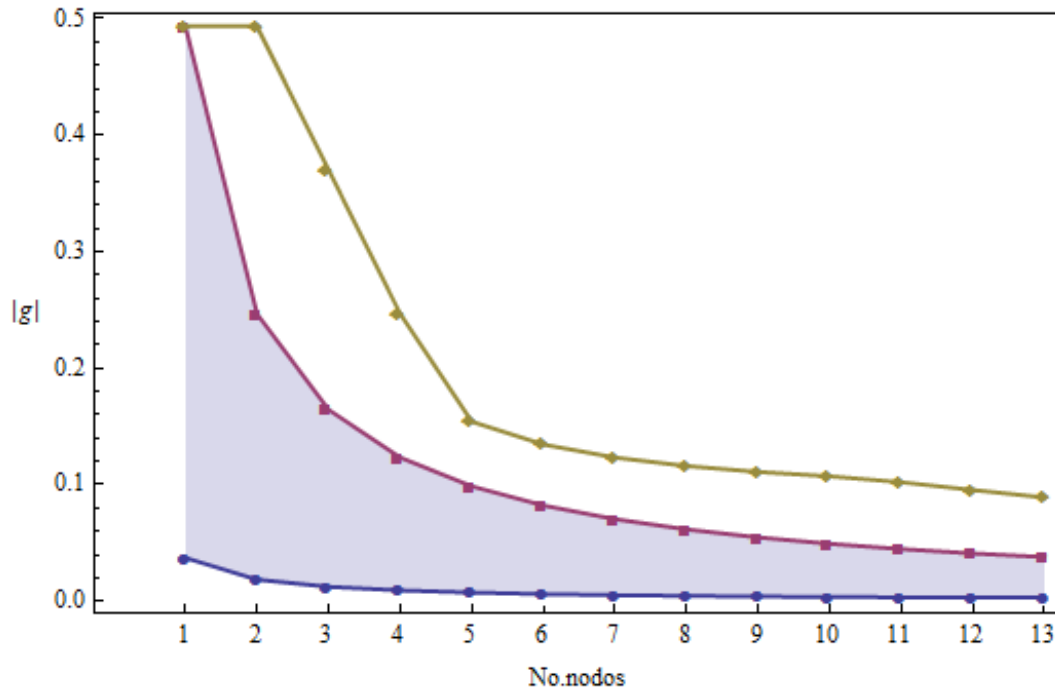


Figura 3.10: **Margen para el comportamiento complejo de la celda.** Conforme el número de nodos crece el margen de la fuerza de acoplamiento para el comportamiento complejo se reduce.

3.3.2. Dinámica de la celda heterogénea

En el caso de que la celda no esté compuesta por células idénticas, no es posible obtener la sincronización completa, aun con una fuerza de acoplamiento muy grande. Una de las razones es que las células inactivas necesitan mayores concentraciones de calcio para liberar insulina, por lo cual se ven afectados los estados de las células.

El tipo de sincronización obtenida es la sincronización práctica, la cual surge cuando para cada par de nodos se cumple que $\limsup_t \|x_i(t) - x_j(t)\| < \epsilon_k$, para $i, j = 1, 2, \dots, N$ para algún $\epsilon_k < 1$ con $k = 1, 2, 3$. Es decir, el error converge a una vecindad alrededor del origen.

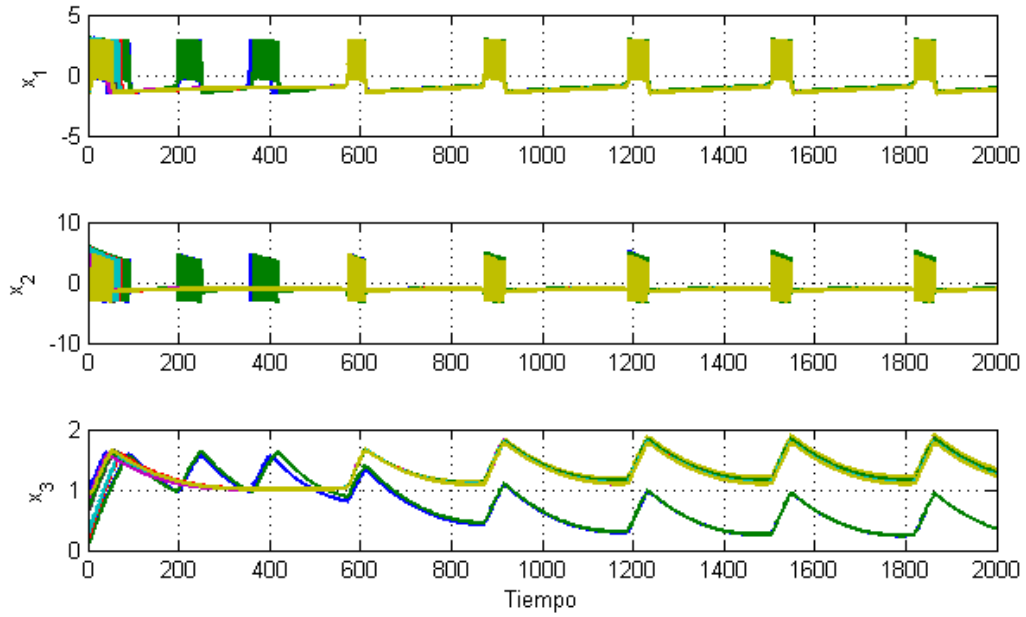
Según el Teorema 3.3.1 y el trabajo de [33] que indica que el valor de $\bar{d} = 3.6$ para células no idénticas, la mínima fuerza de acoplamiento para la celda es

$$g \geq -\frac{\bar{d}}{\lambda_2} = \frac{3.6}{3} \approx 1.2$$

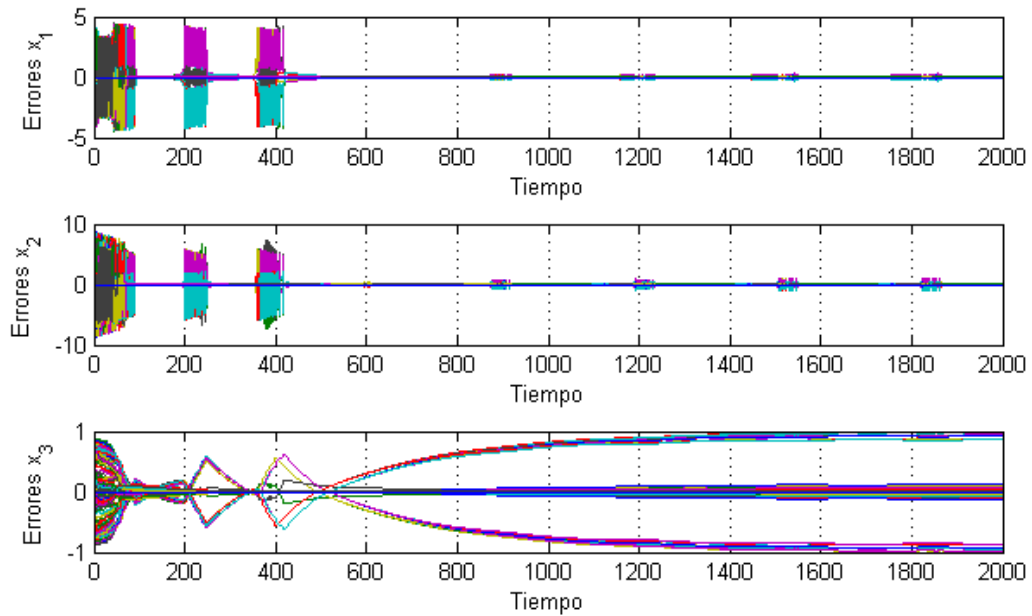
En la Figura 3.11 es posible observar la simulación de la sincronización de la celda mixta con las cuatro células de la capa superior activa y las 9 restantes inactivas, con $g = 1.2$.

Así también es posible verificar la dinámica del error, el cual en sus tres estados está acotado por un $\epsilon_k < 1$.

Con estos dos casos, la dinámica de la celda para nodos idénticos o no idénticos, es posible establecer un teorema similar al Teorema 2 de [8], la diferencia principal es que en este caso se considera la red establecida por la celda y en el caso del artículo consideran una red globalmente acoplada, es decir, todos contra todos.



(a) Simulación de celda mixta



(b) Error de sincronización

Figura 3.11: **Sincronización de una celda con células no idénticas.** En la simulación se consideraron que dos células adyacentes estén activas y las once restantes inactivas, el acoplamiento es inducido en el tiempo 500 con una fuerza de acoplamiento de $g = 1.4$

Teorema 3.3.2. *Considere una celda de N células con la dinámica de (3.2) acopladas con (3.3). Existe una constante $\bar{g} > 0$ tal que $gN > \bar{g}$ y logra la sincronización completa de la celda, entonces*

1. *si todas las células están activas ($n_1 = N$), toda la celda se sincroniza y presenta oscilaciones.*
2. *si todas las células están inactivas ($n_2 = N$), toda la celda se sincroniza a un punto de equilibrio estable.*
3. *si $n_1 < N$ células son activas y $n_2 < N$ células son inactivas, entonces las células activas se sincronizan y las células inactivas se sincronizan, pero no se logra la sincronización completa entre ellas.*

3.3.3. Análisis por subredes

Una forma de abordar el análisis de una celda mixta de N nodos es mediante un análisis de sus subredes, las cuales se definen por n_1 y n_2 nodos idénticos acoplados de manera lineal y difusiva, donde $N = n_1 + n_2$. La dinámica de cada nodo de la subred puede escribirse como

$$\dot{x}_i = F_1(x_i) + g_1 \sum_{k=1}^{n_1} \bar{l}_{ik} \Gamma(x_k - x_i) + \bar{c} \sum_{k=n_1+1}^N \bar{z}_{ik} \Gamma(y_k - x_i) \quad (3.16)$$

$$i = 1, 2, \dots, n_1;$$

$$\dot{y}_i = F_2(y_i) + g_2 \sum_{k=n_1+1}^N \hat{l}_{ik} \Gamma(y_k - y_i) + \hat{c} \sum_{k=1}^{n_1} \hat{z}_{ik} \Gamma(x_k - y_i) \quad (3.17)$$

$$i = n_1 + 1, n_1 + 2, \dots, n_1 + n_2;$$

donde $F_1, F_2 : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ son las ecuaciones que representan la dinámica de las células β aisladas, las cuales sólo difieren en el parámetro u_β , el cual determina la activación o inactivación de las células. La matriz $\Gamma \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ es una matriz de ceros y unos que determina que variables de estado están conectadas, como se mantiene que el acoplamiento sólo afecta el primer estado $\Gamma = \text{diag}(1, 0, 0)$. Las matrices $\bar{L} = (\bar{l}_{ik})$ y $\hat{L} = (\hat{l}_{ik})$ son las matrices de conectividad de la subred 1 y la subred 2, respectivamente. Mientras que las matrices $\bar{Z} = (\bar{z}_{ik})$ y $\hat{Z} = (\hat{z}_{ik})$ representan la conectividad entre subredes. Las constantes g_1 y g_2 son las fuerzas de acoplamiento de las subredes 1 y 2 respectivamente, mientras que las constantes \bar{c} y \hat{c} son las fuerzas de acoplamiento entre subredes.

Ahora, si

$$\bar{a}_i = \bar{c} \sum_{k=n_1+1}^N \bar{z}_{ik}, \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, n_1$$

$$\hat{a}_i = \hat{c} \sum_{k=1}^{n_1} \hat{z}_{ik}, \quad \text{para } i = n_1 + 1, n_1 + 2, \dots, n_1 + n_2$$

donde las constantes \bar{a}_i son elementos de la matriz \bar{A} e indica la fuerza de entrada para la i -ésima célula de la subred 1, y las constantes \hat{a}_i son elementos de la matriz \hat{A} e indica la

fuerza de entrada para la i -ésima célula de la subred 2.

$$\begin{aligned}\bar{A} &= \text{diag}(\bar{a}_1, \bar{a}_2, \dots, \bar{a}_{n_1}) \\ \hat{A} &= \text{diag}(\hat{a}_{n_1+1}, \hat{a}_{n_1+2}, \dots, \hat{a}_{n_1+n_2})\end{aligned}$$

Las ecuaciones (3.16)-(3.17) se pueden reescribir como

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= F_1(x_i) + \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma g_1 \bar{l}_{ik} (x_k - x_i) - \bar{a}_i x_i + c \sum_{k=n_1+1}^N \bar{z}_{ik} \Gamma y_k \\ &\text{para } i = 1, 2, \dots, n_1\end{aligned}\quad (3.18)$$

$$\begin{aligned}\dot{y}_i &= F_2(y_i) + \sum_{k=n_1+1}^N \Gamma g_2 \hat{l}_{ik} (y_k - y_i) + \hat{a}_i y_i + \bar{c} \sum_{k=n_1+1}^N \hat{z}_{ik} \Gamma x_k \\ &\text{para } i = n_1 + 1, n_1 + 2, \dots, n_1 + n_2\end{aligned}\quad (3.19)$$

Se busca la sincronización completa de los cúmulos o sincronización completa de clústeres, en el sentido de que, todos los nodos de una subred están completamente sincronizados entre sí. Mientras que los estados sincronizados de las subredes son distintos y denotados por $s_1(t)$ y $s_2(t)$ respectivamente. Para realizar el análisis de la estabilidad, se considera que las subredes no tienen nodos aislados, por lo cual las matrices \bar{L} y \hat{L} son simétricas e irreducibles. Para realizar el análisis de la sincronización completa de cúmulos sólo se considera la subred (3.18), y el resultado para la subred (3.19) es análogo a éste. Siguiendo un análisis como el presentado en [14], se define el error como $e_{ij}(t) = x_j(t) - x_i(t)$, y su dinámica está dada por

$$\begin{aligned}\dot{e}_{ij}(t) &= \dot{x}_j(t) - \dot{x}_i(t) \\ &= F_1(x_j) + \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma g_1 \bar{l}_{jk} (x_k - x_j) - \bar{a}_j x_j + c \sum_{k=n_1+1}^N \bar{z}_{jk} \Gamma y_k \\ &\quad - F_1(x_i) - \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma g_1 \bar{l}_{ik} (x_k - x_i) + \bar{a}_i x_i - c \sum_{k=n_1+1}^N \bar{z}_{ik} \Gamma y_k \\ &= F_1(x_j) + \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma g_1 \bar{l}_{jk} e_{jk} - \bar{a}_j x_j - F_1(x_i) - \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma g_1 \bar{l}_{ik} e_{ik} + \bar{a}_i x_i\end{aligned}\quad (3.20)$$

Sea $F_1(e_{ij}) = F_1(x_j) - F_1(x_i)$ y $a_i = a_j = a$ para toda i, j . Se puede reescribir la ecuación (3.20) como

$$\dot{e}_{ij} = F_1(e_{ij}) - a \Gamma e_{ij} + g_1 \sum_{k=1}^{n_1} (\bar{l}_{jk} \Gamma e_{jk} - \bar{l}_{ik} \Gamma e_{ik}).$$

A la ecuación anterior, se le añaden dos términos que algebraicamente no afectan el resultado.

$$F_1(e_{ij}) - (a + r) \Gamma e_{ij} + g_1 \sum_{k=1}^{n_1} (\bar{l}_{jk} \Gamma e_{jk} - \bar{l}_{ik} \Gamma e_{ik}) + r \Gamma e_{ij}\quad (3.21)$$

donde $r > 0$ es un parámetro auxiliar. Los términos $\pm r\Gamma e_{ij}$ unen los términos del acoplamiento con el sistema individual, donde $-r\Gamma e_{ij}$ puede ser visto como una contribución de los términos de acoplamiento en las inestabilidades de amortiguamiento causadas por los eigenvalores con parte real positiva de la matriz Jacobiana del sistema individual y $r\Gamma e_{ij}$ puede ser despreciado con ayuda de los términos del acoplamiento. Se considera la linealización alrededor de la variedad de sincronización de los dos primeros términos de la ecuación (3.21)

$$\varepsilon_{ij} = (DF_1(s_1) - (a+r)\Gamma)\varepsilon_{ij}$$

Si la ecuación anterior es asintóticamente estable, se tendrá que en una vecindad alrededor de la solución sincronizada del sistema no lineal también es asintóticamente estable.

Se considera la función de Lyapunov,

$$\omega_{ij} = \frac{1}{2}\varepsilon_{ij}^T M \varepsilon_{ij}$$

con M una matriz definida positiva. La derivada de la función debe cumplir que

$$\dot{\omega}_{ij} = \varepsilon_{ij}^T M (DF_1(s_1) - (a+r)\Gamma)\varepsilon_{ij} < 0$$

lo que implica que $(DF_1(s_1) - (a+r)\Gamma) < 0$. Entonces, para lograr nuestro objetivo debe existir un valor de a tal que la derivada $\dot{\omega}_{ij}$ sea negativa.

Se construye una función de Lyapunov todo el sistema (3.21)

$$V = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T M e_{ij},$$

la derivada con respecto al tiempo de la función anterior es

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T M \dot{e}_{ij} \\ &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T M (F_1(e_{ij}) - (a+r)\Gamma)e_{ij} + g_1 \sum_{k=1}^{n_1} (l_{jk}\Gamma e_{jk} - l_{ik}\Gamma e_{ik}) + r\Gamma e_{ij} \\ &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T M (F_1(e_{ij}) - (a+r)\Gamma)e_{ij} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T r M \Gamma e_{ij} \\ &\quad + \frac{1}{2} g_1 \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} \sum_{k=1}^{n_1} (l_{jk} e_{ij}^T M \Gamma e_{jk} - l_{ik} e_{ij}^T M \Gamma e_{ik}) \\ &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T M (F_1(e_{ij}) - (a+r)\Gamma)e_{ij} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T r M \Gamma e_{ij} \\ &\quad + g_1 \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{n_1-1} \sum_{j>k}^{n_1} (n_1 l_{jk} e_{jk}^T M \Gamma e_{jk}) \end{aligned}$$

Ahora definiendo

- $\bar{S}_1 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T M (F_1(e_{ij}) - (a+r)\Gamma) e_{ij} < 0$, si $a+r < 0$.
- $\bar{S}_2 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T r M \Gamma e_{ij} > 0$, ya que $r > 0$ y M es positiva definida.
- $\bar{S}_3 = \frac{g_1}{2} \sum_{k=1}^{n_1-1} \sum_{j>k}^{n_1} (n_1 l_{jk} e_{jk}^T M \Gamma e_{jk}) < 0$, pero además debe compensar al sumando \bar{S}_2

Entonces,

$$\bar{S}_2 + \bar{S}_3 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1-1} \sum_{j>i}^{n_1} e_{ij}^T M g_1 (r - n_1 l_{ij}) \Gamma e_{ij} \leq 0$$

con lo cual se cumple que la red es asintóticamente estable. Entonces, para obtener la sincronización de la subred 1 aún con una fuerza de entrada, es necesario que $\bar{a} + \bar{r} < 0$ y además $\bar{r} - g_1 n_1 \bar{l}_{ij} < 0$, donde r es obtenido por el método de conexión de grafo, propuesto en [10]. Para el caso de la subred 2, se tiene un resultado similar sólo que $\hat{a} + \hat{r} < 0$ y además $\hat{r} - g_2 n_2 \bar{l}_{ij} < 0$.

Así que, la sincronización de las subredes depende de la estructura interna de las celdas y la fuerza de entrada obtenida. Si la fuerza de entrada es lo suficientemente grande es posible cambiar la dinámica del estado sincronizado de las dos subredes.

Ejemplo:

Se consideran dos subredes de la celda, donde cada subred está formada por nodos idénticos pero entre subredes nodos distintos. A manera de ejemplo, consideremos que la subred 1 está formada por 4 nodos (ver Figura 3.12), los cuales pertenecen a la capa superior de la celda.

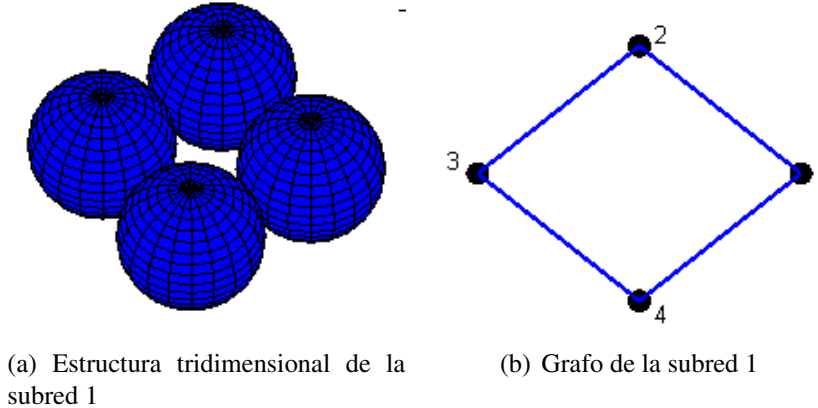


Figura 3.12: **Representación de la subred 1.** a) Se muestra la estructura tridimensional para la subred 1. b) Se muestra el grafo asociado a la subred 1.

La matriz Laplaciana de la subred 1 está dada por

$$\bar{\mathcal{L}} = \begin{pmatrix} -2 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & -2 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & -2 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & -2 \end{pmatrix}$$

la cual es una matriz simétrica, irreducible y semidefinida negativa ya que sus eigenvalores son $-4, -2, -2, 0$.

Para la subred 2 consideraremos las nueve células restantes de la cúmulo (ver Figura 3.13),

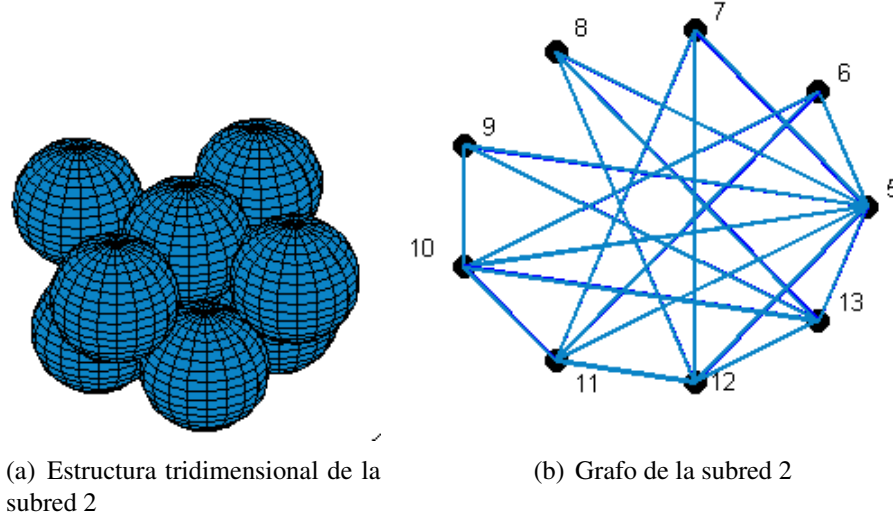


Figura 3.13: **Representación de la subred 2.** a) Se muestra la estructura tridimensional para la subred 2. b) Se muestra el grafo asociado a la subred 2.

y su matriz Laplaciana está dada por

$$\hat{L} = \bar{g}_2 \begin{pmatrix} -8 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & -3 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -3 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & -3 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & -3 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & -5 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & -5 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & -5 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & -5 \end{pmatrix}$$

la cual es una matriz simétrica, irreducible y semidefinida negativa ya que sus eigenvalores son $-9, -7, -5.73, -5.73, -5, -3, -2.26, -2.26, 0$.

Mientras, que la de conectividad entre subredes son

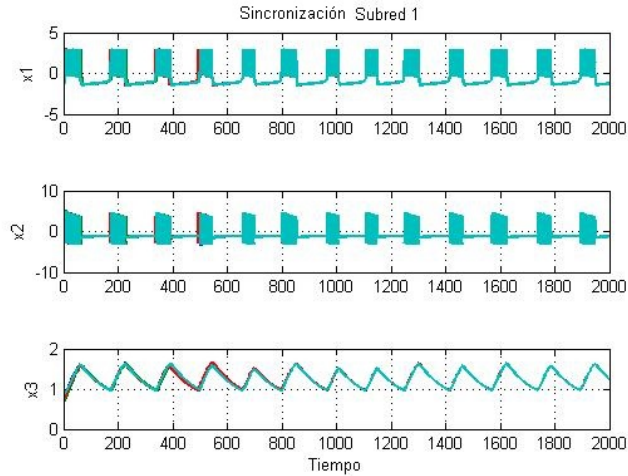
$$\bar{Z} = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \text{ y } \bar{Z} = \bar{Z}^T.$$

Considerando $ag_1 = 1.2$ y $\bar{g}_2 = 0.01$ como las fuerzas de acoplamiento para las subredes, se calculan los parámetros auxiliares $\bar{r} = \frac{4}{3}g_1$ y $\hat{r} = \frac{9}{5}\bar{g}_2$, para obtener la fuerza de entrada

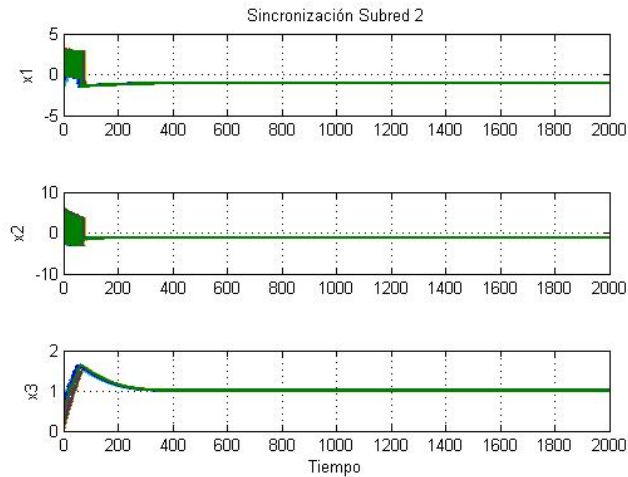
necesaria para lograr la sincronización completa entre las dos subredes de la celda mixta, es decir, sin que las subredes pierdan la sincronización completa.

En la Figura 3.14 es posible observar la simulaciones con la fuerza de entrada obtenida. En este caso, las células de la subred 1 están activas, mientras que las células de la subred 2 se encuentran inactivas.

En el caso de la Figura 3.15 se considera la dinámica de las subredes como en la anterior, pero la fuerza de entrada es mucho mayor que la obtenida. Es posible observar que la subred 1 deja de presentar oscilaciones y la subred 2 no se ve afectada. En este caso no se logra la sincronización por cúmulos en las subredes.

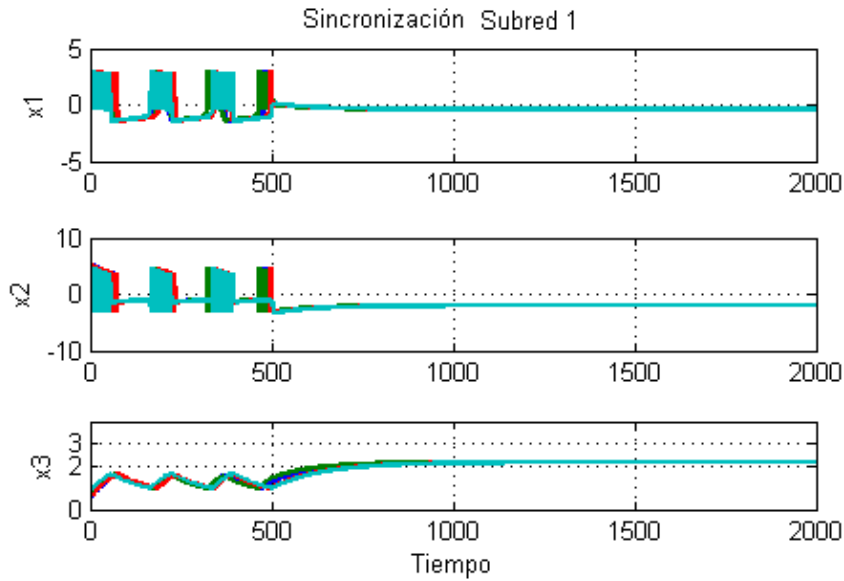


(a) Sincronización para la subred-1 $g_1 = 1.2$

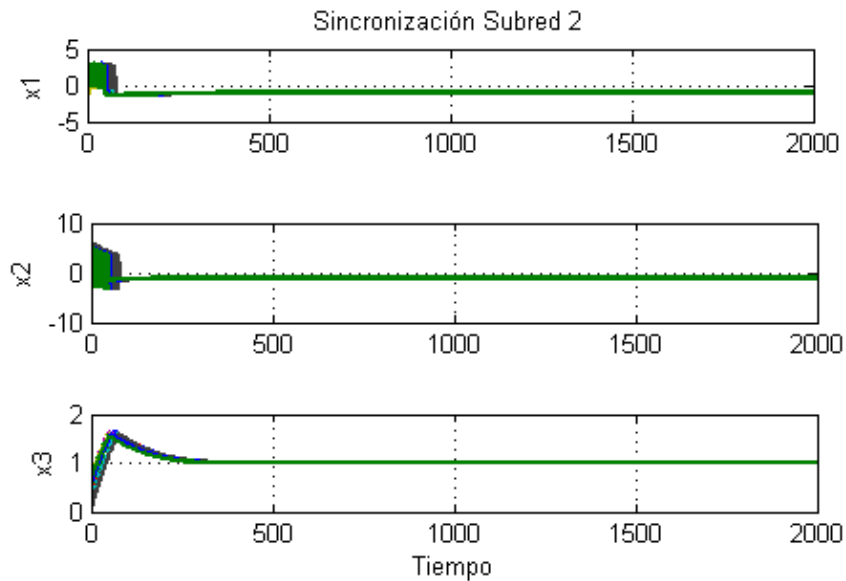


(b) Sincronización para la subred-2 $g_2 = 0.1$

Figura 3.14: **Sincronización por clúster de dos subredes.** Simulación numérica de dos subredes con la fuerza de acoplamiento máxima para conservar la sincronía en cada subred.



(a) Sincronización para la subred-1 $g_1 = 1.2$ y $a = 1.6$



(b) Sincronización para la subred-2 $g_2 = 0.1$

Figura 3.15: **Sincronización por clúster de dos subredes.** Simulación numérica de dos subredes con la fuerza de acoplamiento \bar{a} y \hat{a} mayor a la máxima para no desincronizar cada subred, es posible observar que ambas subredes se sincronizan no produciendo oscilaciones.

Capítulo 4

Red de celdas

En el capítulo anterior, en base a una estructura mínima que se denominó celda, se realizó un análisis de una celda con células idénticas y no idénticas. Sin embargo, el número de células considerado en la celda es muy pequeño en comparación con las células de un islote pancreático. Un islote pancreático está compuesto de aproximadamente 1000 ó 3000 células, de las cuales entre 540 y 1620 son células β [11, 12]. Por lo cual, en este capítulo se realizará la construcción y el análisis tanto de la estructura y dinámica de lo que se denomina red de celdas, con la finalidad de aproximarnos más a la estructura y modelado de la dinámica de islotes pancreáticos.

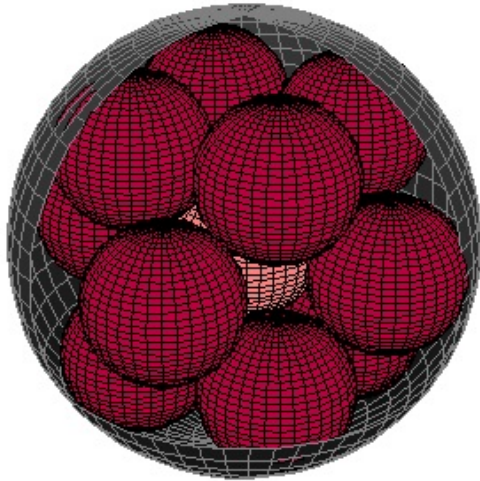
Se mantienen los cinco supuestos mencionados en el capítulo anterior, que corresponden a la forma de las células, arreglos adyacentes, conexión de las células y comunicación intercelular. Además de

- H6.** Celdas adyacentes: Se supone que dos celdas son adyacentes, si por lo menos una célula de la celda A y una célula de la celda B tienen a sus membranas en contacto, es decir, las células son adyacentes entre sí (ver **H5**).
- H7.** Celdas aisladas: No se consideran arreglos con celdas aisladas, con la finalidad de mantener la comunicación por uniones de hendidura entre las celdas.
- H8.** Estructura del islote: En base a las propuestas de arquitectura del islote en [11, 12] determinan que las células β se encuentran entremezcladas con los otros tipos celulares.

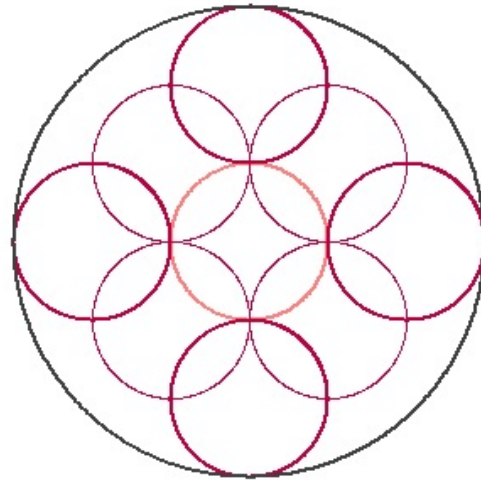
4.1. Estructura de la red de celdas

Para la construcción de esta red, se utilizan los cúmulos de las células analizados en el capítulo anterior, teniendo en cuenta las nuevas consideraciones **H6**, **H7** y **H8**. Se busca generar una estructura de celdas, las cuales se toquen en por lo menos una célula y existan espacios entre celdas. Una propuesta es encapsular las celdas en una esfera de radio $3r$ como se muestra en la Figura 4.1 y al igual que en la creación de la celda agrupando a su alrededor otras doce esferas del mismo radio.

Por lo cual, se ha generado una red de 169 células agrupadas en 13 cúmulos cada uno con 13 esferas, la imagen tridimensional puede ser vista en la Figura 4.2.



(a) Estructura tridimensional



(b) Proyección en el plano

Figura 4.1: **Encapsulamiento de la celda.** Es posible observar cómo la celda de trece esferas de radio r , se pueden cubrir o encapsular en una esfera de un radio mayor.

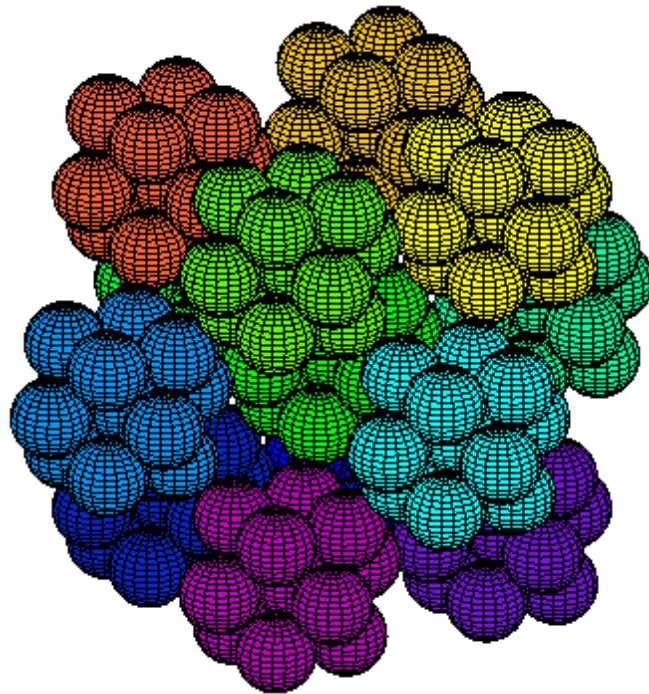


Figura 4.2: **Estructura tridimensional de la red de celdas.** Es posible observar la estructura tridimensional de la red de celdas, donde cada cúmulo de células (celda) está determinado por un color y tiene la estructura determinada en el capítulo anterior.

Si se analiza la estructura de la red de celdas, considerando que cada cúmulo es un solo nodo de la red, según la construcción de la red la matriz de adyacencia entre celdas es

$$A_{celdas} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

Como se puede observar, la matriz A_{celdas} es idéntica a la matriz de adyacencia de la celda individual, A , y esto se debe a la manera en que es construida la red. En este caso, el “1” en la posición ij de la matriz indica que la i -ésima celda está conectada con la j -ésima y el “0” que no existe una conexión. Sin embargo, la matriz anterior no determina con exactitud cuáles son las células conectadas para cada celda.

Es necesario una matriz de dimensiones 169×169 , o bien, una matriz por bloques de tamaño 13×13 , de la siguiente manera

$$A_{red} = \begin{pmatrix} A_1 & B_{12} & 0 & B_{14} & B_{15} & B_{16} & 0 & 0 & B_{19} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ B_{21} & A_2 & B_{23} & 0 & B_{25} & B_{26} & B_{27} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & B_{32} & A_3 & B_{34} & B_{35} & 0 & B_{37} & B_{38} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ B_{41} & 0 & B_{43} & A_4 & B_{45} & 0 & 0 & B_{48} & B_{49} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ B_{51} & B_{52} & B_{53} & B_{54} & A_5 & B_{56} & B_{57} & B_{58} & B_{59} & B_{510} & B_{511} & B_{512} & B_{513} \\ B_{61} & B_{62} & 0 & 0 & B_{65} & A_6 & 0 & 0 & 0 & B_{610} & B_{611} & 0 & 0 \\ 0 & B_{72} & B_{73} & 0 & B_{75} & 0 & A_7 & 0 & 0 & 0 & B_{711} & B_{712} & 0 \\ 0 & 0 & B_{83} & B_{84} & B_{85} & 0 & 0 & A_8 & 0 & 0 & 0 & B_{812} & B_{813} \\ B_{91} & 0 & 0 & B_{94} & B_{95} & 0 & 0 & 0 & A_9 & B_{910} & 0 & 0 & B_{913} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & B_{105} & B_{106} & 0 & 0 & B_{109} & A_{10} & B_{1011} & 0 & B_{1013} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & B_{115} & B_{116} & B_{117} & 0 & 0 & B_{1110} & A_{11} & B_{1112} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & B_{125} & 0 & B_{127} & B_{128} & 0 & 0 & B_{1112} & A_{12} & B_{1213} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & B_{135} & 0 & 0 & B_{138} & B_{139} & B_{1310} & 0 & B_{1312} & A_{13} \end{pmatrix}$$

donde los elementos A_i son bloques de 13×13 donde sus elementos son iguales a los elementos de las matriz de adyacencia de la celda. Los elementos fuera de la diagonal principal son submatrices de 13×13 donde el 0 indica una submatriz nula y el elemento B_{ij} indica que la celda i y j están conectadas. Además, la matriz A_{red} es una matriz simétrica, por lo que los elementos $B_{ji} = B_{ij}^T$ para toda $i, j = 1, 2, \dots, 13$. Las matrices B_{ij} tienen la característica de tener sólo un elemento distinto a 0 debido a que las celdas se tocan en una sola célula en la Tabla 4.1 se determina que elemento de cada bloque es distinto a cero.

B_{12} 1 Si $p=7$ y $q=9$ 0 En otro caso.	B_{14} 1 Si $p=8$ y $q=6$ 0 En otro caso.	B_{15} 1 Si $p=12$ y $q=1$ 0 En otro caso.	B_{16} 1 Si $p=11$ y $q=4$ 0 En otro caso.
B_{19} 1 Si $p=13$ y $q=2$ 0 En otro caso.	B_{23} 1 Si $p=8$ y $q=6$ 0 En otro caso.	B_{25} 1 Si $p=13$ y $q=2$ 0 En otro caso.	B_{26} 1 Si $p=10$ y $q=3$ 0 En otro caso.
B_{27} 1 Si $p=12$ y $q=13$ 0 En otro caso.	B_{34} 1 Si $p=6$ y $q=7$ 0 En otro caso.	B_{35} 1 Si $p=10$ y $q=3$ 0 En otro caso.	B_{37} 1 Si $p=11$ y $q=4$ 0 En otro caso.
B_{38} 1 Si $p=13$ y $q=12$ 0 En otro caso.	B_{45} 1 Si $p=11$ y $q=4$ 0 En otro caso.	B_{48} 1 Si $p=12$ y $q=1$ 0 En otro caso.	B_{49} 1 Si $p=10$ y $q=3$ 0 En otro caso.
B_{56} 1 Si $p=6$ y $q=12$ 0 En otro caso.	B_{57} 1 Si $p=7$ y $q=9$ 0 En otro caso.	B_{58} 1 Si $p=8$ y $q=6$ 0 En otro caso.	B_{59} 1 Si $p=9$ y $q=7$ 0 En otro caso.
$B_{5,10}$ 1 Si $p=10$ y $q=3$ 0 En otro caso.	$B_{5,11}$ 1 Si $p=11$ y $q=4$ 0 En otro caso.	$B_{5,12}$ 1 Si $p=12$ y $q=1$ 0 En otro caso.	$B_{5,13}$ 1 Si $p=13$ y $q=2$ 0 En otro caso.
$B_{6,10}$ 1 Si $p=13$ y $q=12$ 0 En otro caso.	$B_{6,11}$ 1 Si $p=12$ y $q=1$ 0 En otro caso.	$B_{7,11}$ 1 Si $p=10$ y $q=3$ 0 En otro caso.	$B_{7,12}$ 1 Si $p=13$ y $q=2$ 0 En otro caso.
$B_{8,12}$ 1 Si $p=11$ y $q=14$ 0 En otro caso.	$B_{8,13}$ 1 Si $p=10$ y $q=3$ 0 En otro caso.	$B_{9,10}$ 1 Si $p=10$ y $q=4$ 0 En otro caso.	$B_{9,13}$ 1 Si $p=12$ y $q=1$ 0 En otro caso.
$B_{10,11}$ 1 Si $p=7$ y $q=9$ 0 En otro caso.	$B_{10,13}$ 1 Si $p=8$ y $q=12$ 0 En otro caso.	$B_{11,12}$ 1 Si $p=11$ y $q=12$ 0 En otro caso.	$B_{12,13}$ 1 Si $p=12$ y $q=13$ 0 En otro caso.

Tabla 4.1: Elementos de los bloques B_{ij} de la matriz de adyacencia A_{red}

El grafo de la red de celdas puede ser visto en la Figura 4.4. En la Tabla 4.2 y Figura 4.3 se muestran algunas de sus propiedades topológicas. Es un grafo no dirigido, simétrico, simple, no ponderado, Hamiltoniano ya que posee una sucesión de aristas adyacentes, que visita todos los vértices del grafo una sola vez.

Ciclo Hamiltoniano: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 7, 12, 8, 45, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 35, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 21, 16, 15, 14, 17, 18, 19, 24, 20, 25, 26, 22, 23, 68, 67, 66, 69, 70, 72, 76, 71, 75, 74, 78, 73, 77, 131, 132, 133, 88, 83, 79, 80, 84, 89, 85, 81, 82, 86, 90, 91, 87, 59, 54, 53, 56, 50, 49, 48, 52, 47, 51, 92, 93, 39, 34, 38, 33, 37, 36, 55, 57, 58, 62, 61, 65, 60, 64, 63, 134, 135, 136, 140, 141, 137, 142, 138, 143, 139, 124, 119, 118, 121, 120, 122, 123, 128, 127, 126, 130, 129, 125, 162, 158, 159, 101, 97, 96, 94, 95, 100, 104, 99, 103, 98, 102, 147, 144, 145, 146, 148, 149, 153, 154, 150, 155, 151, 156, 152, 163, 161, 160, 164, 168, 167, 166, 169, 165, 157, 116, 109, 105, 108, 107, 112, 117, 113, 114, 110, 115, 111, 106, 13, 9, 1.

Orden del grafo (Número de nodos)	169	Tamaño del grafo (Número de enlaces)	504
Conjunto de nodos	$\{1, 2, \dots, 168, 169\}$	Núcleo	57
Grado de nodo	$k(v_i) = \left\{ \begin{array}{l} 5, 5, 5, 5, 12, 5, 6, 6, 5, 5, 6, 6, 6, \\ 5, 5, 5, 5, 12, 5, 5, 6, 6, 5, 6, 6, 6, \\ 5, 5, 5, 5, 12, 6, 5, 5, 6, 6, 6, 5, 6, \\ 5, 5, 5, 5, 12, 6, 6, 5, 5, 6, 6, 6, 5, \\ 6, 6, 6, 6, 12, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6, \\ 5, 5, 6, 6, 12, 5, 6, 5, 5, 6, 6, \\ 6, 5, 5, 6, 12, 5, 5, 5, 6, 6, 5, 5, 6, \\ 6, 6, 5, 5, 12, 6, 5, 5, 5, 6, 6, 5, 5, \\ 5, 6, 6, 5, 12, 5, 6, 5, 5, 5, 6, 6, 5, \\ 5, 6, 6, 6, 12, 5, 6, 6, 5, 5, 5, 5, 5, \\ 6, 5, 6, 6, 12, 5, 5, 6, 6, 5, 5, 5, 5, \\ 6, 6, 5, 6, 12, 6, 5, 5, 6, 5, 5, 5, 5, \\ 6, 6, 6, 5, 12, 6, 6, 5, 5, 5, 5, 5, 5 \end{array} \right\}$	Probabilidad de grado de nodo	$p(k) = \begin{cases} 0.4913 & k(v_i) = 5 \\ 0.077 & k(v_i) = 12 \\ 0.426 & k(v_i) = 6 \\ 0 & \text{En otro caso} \end{cases}$
Grado promedio de nodo $\langle k \rangle$	5.9645	Grado máximo y grado mínimo	$\Delta(G) = 12$ $\delta(G) = 5$
		Fragmentación	$\frac{157}{169} \approx 0.928994$
Diámetro	8	Distancia promedio $\langle l \rangle$	≈ 5.06509
Coefficiente de agrupamiento promedio $\langle C \rangle$	0.6347	Eficiencia global $\langle l^{-1} \rangle$	≈ 0.00591104

Tabla 4.2: Propiedades topológicas de la Red de celdas

La topología de un grafo se refiere al patrón que forman sus nodos y enlaces, hasta este punto no es posible establecer nuestro grafo dentro de una topología de las ya existentes. No es un grafo regular, ya que los nodos de la red no poseen el mismo grado de nodo. Sin embargo, a la que más se asemeja, es a una red de mundo pequeño ya que su coeficiente de agrupamiento promedio es grande alrededor de 0.6347 y posee y en el caso de la longitud de camino promedio es cercana a $Ln|V|$. Sin embargo, el diámetro no es pequeño. Aun así, nuestra red se asemeja más a esta topología.

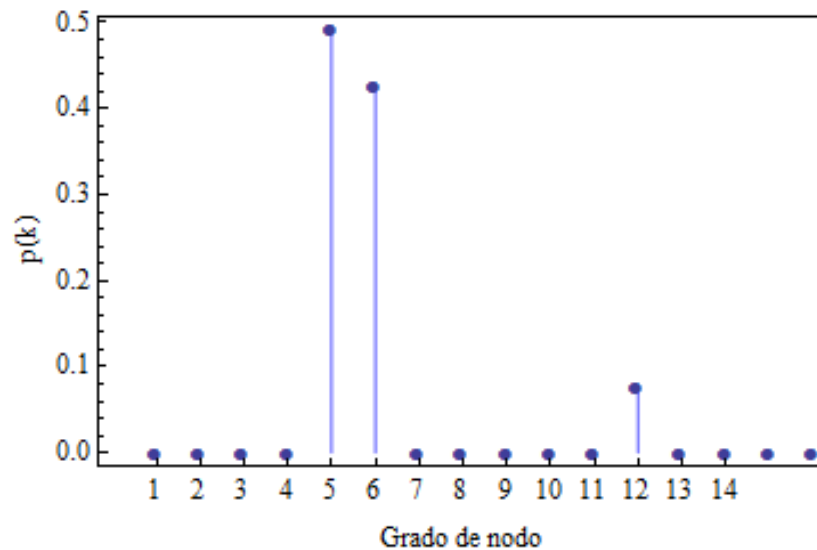


Figura 4.3: **Distribución grado de nodo.** Se muestra la relación entre los grados de nodo de la red de redes y la probabilidad de que de un nodo escogido al azar tenga grado de nodo k .

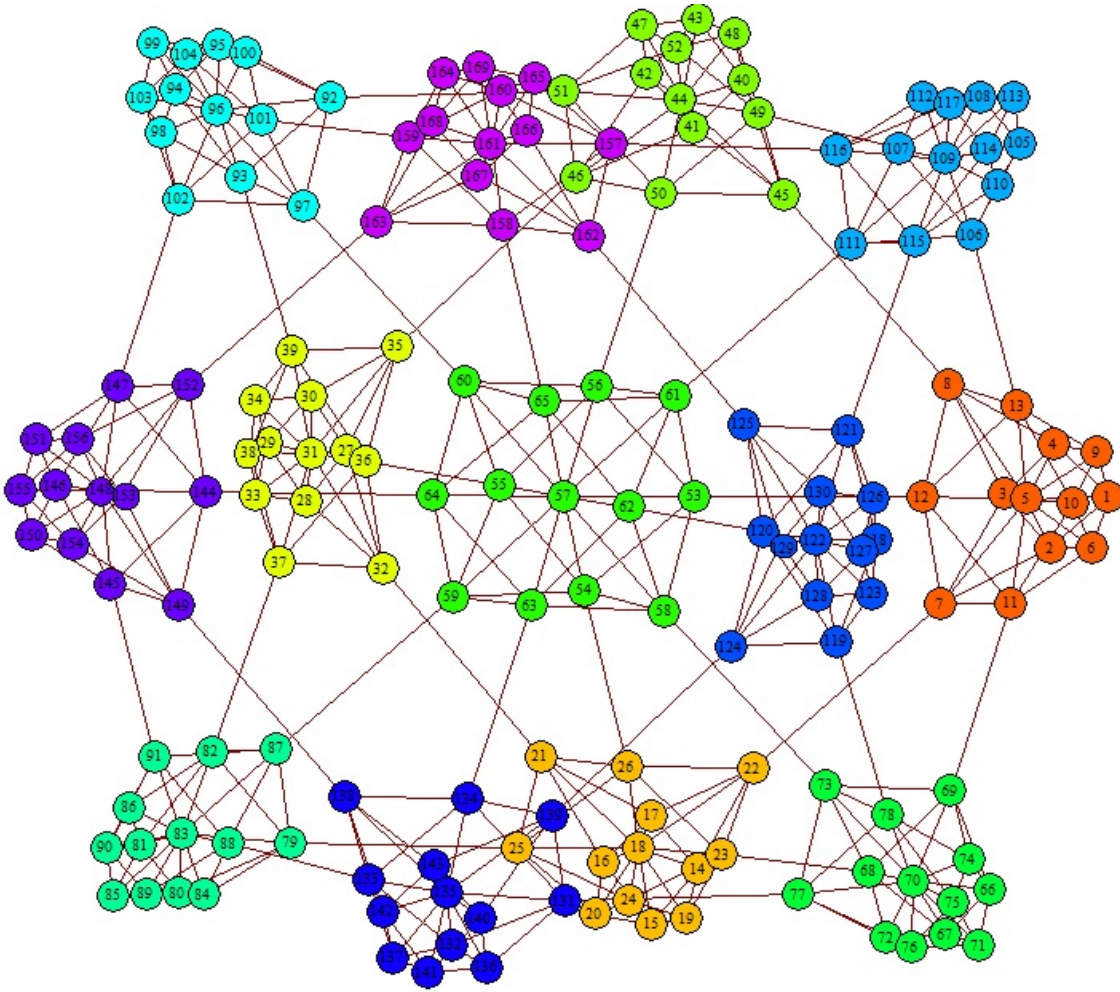


Figura 4.4: **Grafo de la red de celdas.** Se presenta un grafo de 169 nodos con 504 enlaces que representa la estructura tridimensional presentada en la Figura 4.2. En este grafo cada grupo de nodos del mismo color representan cada una de las celdas interconectadas.

4.2. Dinámica de la red de celdas

En esta sección se estudia la dinámica de la red de celdas de tres maneras diferentes, con un acoplamiento global y uniforme muy similar al capítulo anterior, por medio de los exponentes transversos de Lyapunov y con la sincronización de clústeres.

4.2.1. Acoplamiento global

Si las celdas son de células idénticas, sus parámetros son los mismos, y convergen al mismo equilibrio o solución periódica de la célula aislada. Una manera de estudiar la estructura, es como la red de la celda sólo que con un número mayor de nodos.

La dinámica de la red de celdas puede ser descrita por

$$\dot{x}_i = F(x_i) + g \sum_{j=1}^N l_{ij} \Gamma(x_i - x_j) \quad (4.1)$$

donde N es el número de células, en este caso 169. $F : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ es la dinámica de un nodo aislado, Γ es la matriz de acoplamiento entre estados, g es la fuerza de acoplamiento y \mathcal{L} es la matriz de conectividad de la red.

La matriz Laplaciana de la red es

$$\mathcal{L} = A_{red} - D$$

donde A_{red} es la matriz de adyacencia presentada en la sección anterior, D es una matriz diagonal de tamaño $N \times N$ y sus elementos son de la forma $d_{ii} = k_i$ para toda $i = 1, 2, \dots, N$ con k_i como el grado del i -ésimo nodo. La matriz D es conocida como *matriz de grado de grafo*. Además, se tiene que \mathcal{L} , es una matriz simétrica, irreducible y semidefinida negativa. Su eigenvalor más grande distinto de cero es $\lambda_2 = -0.1536$. Así que con el Teorema 3.3.1 se tiene que la mínima fuerza de acoplamiento necesaria para la sincronización completa es

$$g \geq -\frac{\bar{d}}{\lambda_2}.$$

Celdas	Fuerza de acoplamiento
Todas Activas	$g \geq \frac{1.6}{0.1536} \approx 10.43$
Todas Inactivas	$g \geq 0$

Tabla 4.3: Fuerza de acoplamiento red de celdas

En la Tabla 4.3 se muestra la fuerza de acoplamiento mínima para cada tipo de red, y es posible observar que en comparación con la celda unitaria se necesita una fuerza de acoplamiento mayor conforme el número de nodos crece. En las Figuras 4.5 y 4.6 se muestran la sincronización completa de una red de celdas con células activas e inactivas respectivamente.

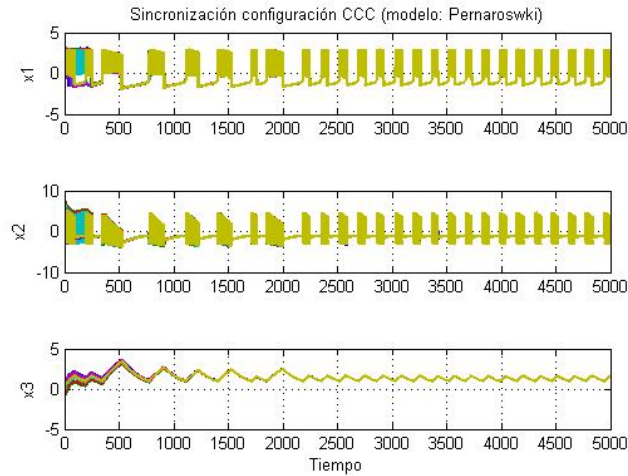


Figura 4.5: **Sincronización de las células activas** $g = 11$. Se muestra la sincronización completa de 169 células todas activas con una fuerza de acoplamiento de $g = 11$, la cual inicia en el tiempo de simulación 500.

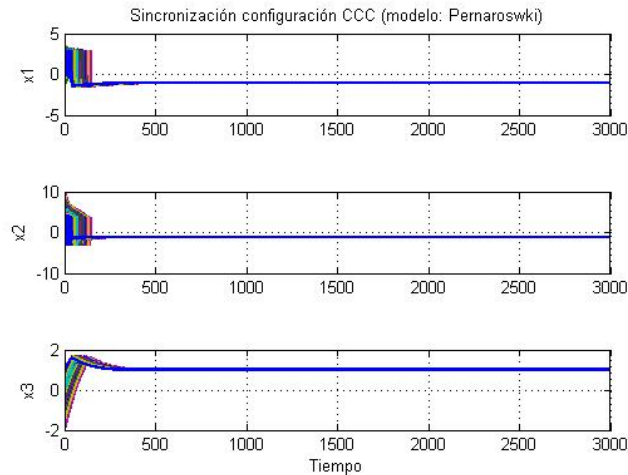


Figura 4.6: **Sincronización de las células inactivas** $g = 5$. Se muestra la sincronización completa de 169 células todas inactivas con una fuerza de acoplamiento de $g = 5$, la cual inicia en el tiempo de simulación 500.

4.2.2. Exponentes transversos de Lyapunov

La sincronización de la red de celdas también puede ser estudiada por los tLes. En este caso sólo es posible analizar una red de celdas con nodos idénticos, sin embargo es posible obtener el margen para la estabilidad del estado sincronizado de las soluciones de la red o para qué valores de la fuerza de acoplamiento ocurre una transición entre el estado sincronizado estable y un comportamiento complejo acotado.

4.2.2.1. Células Activas

Para la estabilidad, es necesario que el mayor de los tLe sea negativo. Con una fuerza de acoplamiento positiva, para nuestra red de celdas es mayor de los exponentes es $\mu_1(\lambda_2)$,

$$\begin{aligned}\mu_1(\lambda_2) = h_1 + g\lambda_2 &< 0 \\ 0.9789 - 0.1536g &< 0 \\ g &> 6.37304\end{aligned}$$

con este análisis se aumenta el rango de la fuerza de acoplamiento para garantizar la estabilidad del estado sincronizado. Sin embargo, no se logra la sincronización completa de las células en el margen de $6.37304 < g < 10.43$. Otro punto que se puede observar, es que conforme $g \rightarrow \infty$ el estado sincronizado se hace más y más estable.

4.2.2.2. Células Inactivas

En el caso de las células inactivas, sus soluciones tienden a un punto de equilibrio estable del sistema, se dice, que el estado sincronizado del sistema es estable. Aunque utilizando los tLes es posible comprobar este resultado.

De nuevo, se considera el exponente transverso de Lyapunov más grande y se busca que sea negativo

$$\begin{aligned}\mu_1(\lambda_2) = h_1 + g\lambda_2 &< 0 \\ g &> -\frac{0.0373}{0.1536} \\ g &> -0.2428\end{aligned}$$

como se considera que $g \geq 0$, se tiene que para todo valor de g la red es estable y todos sus tLes son negativos.

En cambio, si se busca la transición del equilibrio estable a un comportamiento complejo acotado o a un comportamiento parecido al que presentan las células β activas, es necesario considerar una fuerza de acoplamiento negativa. De nuevo, en este punto el inducir una fuerza de acoplamiento negativa al sistema no indica que se le esté quitando energía al sistema. Indica que es necesario inducir algún agente externo para lograr nuestro objetivo.

La transición del equilibrio al comportamiento complejo surge cuando por lo menos uno de los tLes es positivo y la suma de todos es negativa. Se considera que el mayor de los tLes es positivo, en este caso el mayor es $\mu_1(\lambda_N)$ y se tiene

$$\begin{aligned}\mu_1(\lambda_N) = h_1 - |g|\lambda_N &> 0 \\ |g| &> \frac{h_1}{|\lambda_N|} \\ g &> 0.0028\end{aligned}$$

La suma de los tLes es

$$\sum tLes = N \sum_{i=1}^d h_i + d|g| \sum_{j=1}^N |\lambda_j| < 0$$

$$|g| < \frac{-N \sum_{i=1}^d h_i}{d \sum_{j=1}^N |\lambda_j|}$$

$$g < 0.0827229$$

con $d = 3$ es la dimensión del modelo de la célula aislada, $N = 169$ el número de células de la red, h_i es el i -ésimo exponente de Lyapunov y λ_j es el j -ésimo eigenvalor de la matriz de conectividad. El intervalo para el comportamiento complejo acotado $0.0028 < |g| < 0.0827229$, es lo bastante pequeño en comparación con el comportamiento de la celda, en otro caso el sistema es inestable.

En la Figura 4.7 se muestran los márgenes para el comportamiento complejo de las celdas conforme va creciendo a red. Debido a que la cota superior del comportamiento complejo es la mínima entre

$$\bar{g} = \min \left(\frac{\sum_{i=1}^d h_i}{d|\lambda_N|}, \frac{-N \sum_{i=1}^d h_i}{d \sum_{j=1}^N |\lambda_j|} \right)$$

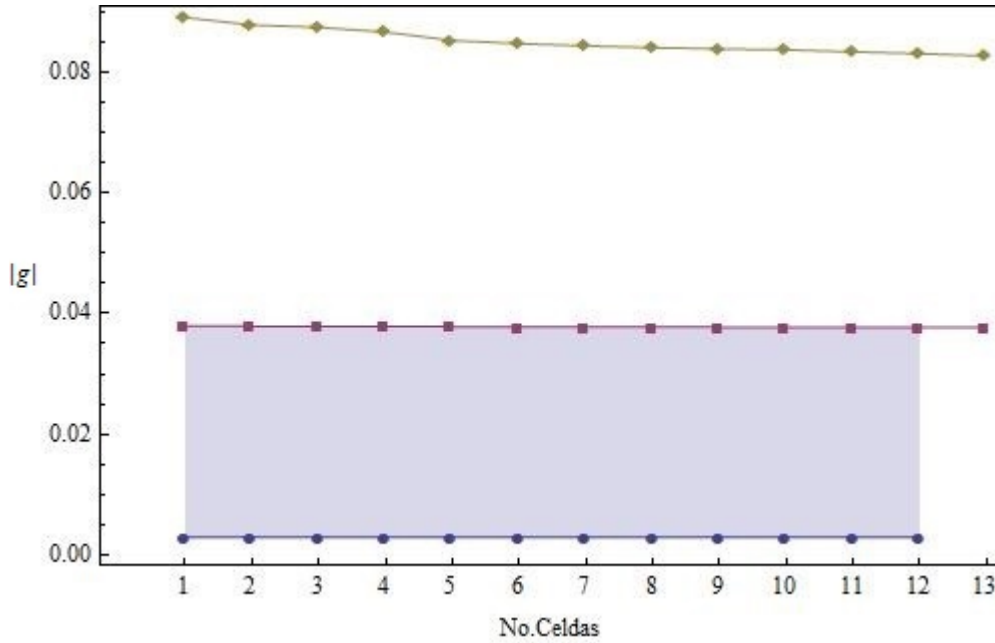


Figura 4.7: Comportamiento complejo de la red de celdas conforme va creciendo el número de celdas, cambia el margen del comportamiento complejo de la red.

De manera general, el comportamiento complejo acotado está en el intervalo

$$\frac{|h_1|}{|\lambda_N|} < |g| < \frac{-\sum_{i=1}^d h_i}{d|\lambda_N|}$$

4.3. Análisis por subredes

Para iniciar nuestro análisis por subredes, se consideran dos celdas conectadas de manera lineal y difusiva, tal y como se sincronizó en el capítulo anterior. Cada una de estas celdas esta compuesta por 13 nodos idénticos acoplados de manera lineal y difusiva, es decir, $n_1 = n_2 = 13$.

En este caso, los nodos de cada celda poseen su respectiva dinámica, la cual se puede escribir de manera general como

$$\dot{x}_i = F_1(x_i) + g_1 \sum_{k=1}^{n_1} \bar{l}_{ik} \Gamma(x_k - x_i) + \bar{c} \sum_{k=n_1+1}^N \bar{z}_{ik} \Gamma(y_k - x_i) \quad (4.2)$$

$$i = 1, 2, \dots, n_1;$$

$$\dot{y}_i = F_2(y_i) + g_2 \sum_{k=n_1+1}^N \hat{l}_{ik} \Gamma(y_k - y_i) + \hat{c} \sum_{k=1}^{n_1} \hat{z}_{ik} \Gamma(x_k - y_i) \quad (4.3)$$

$$i = n_1 + 1, n_1 + 2, \dots, n_1 + n_2;$$

donde $F_1, F_2 : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ son las ecuaciones que representan la dinámica de las células β aisladas, las cuales sólo difieren en el parámetro u_β , el cual determina la activación o inactivación de las células. La matriz $\Gamma \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ es una matriz de ceros y unos que determina que variables de estado están conectadas, como se mantiene que el acoplamiento sólo afecta el primer estado $\Gamma = \text{diag}(1, 0, 0)$. Las matrices $\bar{L} = (\bar{l}_{ik})$ y $\hat{L} = (\hat{l}_{ik})$ son las matrices de conectividad de la subred 1 y la subred 2, respectivamente. Mientras que las matrices $\bar{Z} = (\bar{z}_{ik})$ y $\hat{Z} = (\hat{z}_{ik})$ representan la conectividad entre subredes. Las constantes g_1 y g_2 son las fuerzas de acoplamiento de las subredes 1 y 2 respectivamente, mientras que las constantes \bar{c} y \hat{c} son las fuerzas de acoplamiento entre subredes.

Las matrices $\bar{Z} = (\bar{z}_{ik})$ y $\hat{Z} = (\hat{z}_{ik})$ son las matrices de acoplamiento entre las dos subredes. Las constantes g_1 y g_2 son las fuerzas de acoplamiento de las subredes 1 y 2 respectivamente, mientras que las constantes \bar{c} y \hat{c} son las fuerzas de acoplamiento entre subredes. Es importante mencionar, que para realizar la sincronización por clúster en estos casos es necesario que los elementos de las matrices \bar{Z} y \hat{Z} cumplan con la siguiente condición: $z_{ik} = z_{jk}$ para toda i, j, k , es decir, los elementos de la k -ésima columna de la matriz sean iguales.

Sea

$$\bar{a}_i = \bar{c} \sum_{k=n_1+1}^N \bar{b}_{ik}, \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, n_1$$

$$\hat{a}_i = \hat{c} \sum_{k=1}^{n_1} \hat{b}_{ik}, \quad \text{para } i = n_1 + 1, n_1 + 2, \dots, n_1 + n_2$$

Es posible reescribir las ecuaciones (4.2) y (4.3) como

$$\dot{x}_i = F_1(x_i) + \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma(g_1 l_{ik}(x_k - x_i) - \bar{a}_i x_i) + \bar{c} \sum_{k=n_1+1}^N \bar{b}_{ik} \Gamma y_k \quad (4.4)$$

$$\dot{y}_i = F_2(y_i) + \sum_{k=n_1+1}^N \Gamma(g_2 l_{ik}(y_k - y_i) - \hat{a}_i y_i) + \hat{c} \sum_{k=1}^{n_1} \hat{b}_{ik} \Gamma x_k \quad (4.5)$$

Se escriben las dos ecuaciones anteriores como una sola y se tiene que

$$\dot{X} = \bar{F}(X) + (C \otimes \Gamma)X \quad (4.6)$$

La matriz C es la matriz de conectividad de la red, la cual tiene la forma

$$C = \begin{pmatrix} g_1 \mathcal{L}_{n_1 \times n_1} & \bar{c} \bar{\mathcal{Z}}_{n_1 \times n_2} \\ \hat{c} \hat{\mathcal{Z}}_{n_2 \times n_1} & g_2 \mathcal{L}_{n_2 \times n_2} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \bar{A}_{n_1 \times n_1} & 0_{n_1 \times n_2} \\ 0_{n_2 \times n_1} & \hat{A}_{n_2 \times n_2} \end{pmatrix}$$

Se pretende encontrar condiciones para la sincronización por clústeres de las celdas, es decir, si todos los nodos de la celda 1 están completamente sincronizados entre sí. Mientras que los nodos de la celda 2 están completamente sincronizados entre si. Aun cuando sus estados sincronizados son distintos y denotados por $s_1(t)$ y $s_2(t)$ respectivamente.

Se considera primero la celda 1 determinada por la ecuación (4.4) y los resultados para la celda 2 (4.5) se pueden obtener de manera análoga. Como la celda 1 está completamente sincronizada entre sí la dinámica del error, $e_{ij}(t) = x_j(t) - x_i(t)$, puede ser descrita por

$$\begin{aligned} \dot{e}_{ij} &= \dot{x}_j(t) - \dot{x}_i(t) \\ &= F_1(x_j) + \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma (g_1 l_{jk}(x_k - x_j) - \bar{a}_j x_j) + \bar{c} \sum_{k=n_1+1}^N \bar{z}_{jk} \Gamma y_k \\ &\quad - F_1(x_i) - \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma (g_1 l_{ik}(x_k - x_i) - \bar{a}_i x_i) - \bar{c} \sum_{k=n_1+1}^N \bar{z}_{ik} \Gamma y_k \\ &= F_1(x_j) + \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma (g_1 l_{jk}(x_k - x_j) - \bar{a}_j x_j) - F_1(x_i) - \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma (g_1 l_{ik}(x_k - x_i) - \bar{a}_i x_i) \\ &= F_1(x_j) - F_1(x_i) + \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma (g_1 l_{jk}(x_k - x_j) - \bar{a}_j x_j - g_1 l_{ik}(x_k - x_i) + \bar{a}_i x_i) \\ &= F_1(e_{ij}) + \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma (g_1 l_{jk} e_{jk} - g_1 l_{ik} e_{ik}) - a \Gamma e_{ij} \end{aligned}$$

A la ecuación anterior, es posible añadirle dos términos que algebraicamente no afecten el resultado. donde $r > 0$ es un parámetro auxiliar. Los términos $\pm r \Gamma e_{ij}$ unen los términos del acoplamiento con el sistema individual, donde $-r \Gamma e_{ij}$ puede ser visto como una contribución de los términos de acoplamiento en las inestabilidades de amortiguamiento causadas por los eigenvalores con parte real positiva de la matriz Jacobiana del sistema individual y $r \Gamma e_{ij}$ puede ser despreciado con ayuda de los términos del acoplamiento.

$$\dot{e}_{ij} = F_1(e_{ij}) - (a+r) \Gamma e_{ij} + \sum_{k=1}^{n_1} \Gamma (g_1 l_{jk} e_{jk} - g_1 l_{ik} e_{ik}) + r \Gamma e_{ij} \quad (4.7)$$

Se considera una función de Lyapunov para el sistema (4.7)

$$V = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T M e_{ij},$$

la derivada con respecto al tiempo de la función anterior es

$$\begin{aligned}
\dot{V} &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T M \dot{e}_{ij} \\
&= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T M (F_1(e_{ij}) - (a+r)) \Gamma e_{ij} + \sum_{k=1}^{n_1} (g_1 l_{jk} \Gamma e_{jk} - g_1 l_{ik} \Gamma e_{ik}) + r \Gamma e_{ij} \\
&= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T M (F_1(e_{ij}) - (a+r) \Gamma) e_{ij} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T r M \Gamma e_{ij} \\
&\quad + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} \sum_{k=1}^{n_1} (g_1 l_{jk} e_{ij}^T M \Gamma e_{jk} - g_1 l_{ik} e_{ij}^T M \Gamma e_{ik}) \\
&= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T M (F_1(e_{ij}) - (a+r) \Gamma) e_{ij} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T r M \Gamma e_{ij} \\
&\quad + \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{n_1-1} \sum_{j>k}^{n_1} (n_1 g_1 l_{jk} e_{jk}^T M \Gamma e_{jk})
\end{aligned}$$

Ahora

- $\bar{S}_1 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T M (F_1(e_{ij}) - (a+r) \Gamma) e_{ij} < 0$, si $a+r < 0$.
- $\bar{S}_2 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_1} e_{ij}^T r M \Gamma e_{ij} > 0$, ya que $r > 0$ y M es positiva definida.
- $\bar{S}_3 = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{n_1-1} \sum_{j>k}^{n_1} (n_1 g_1 l_{jk} e_{jk}^T M \Gamma e_{jk}) < 0$, pero además debe compensar al sumando \bar{S}_2

Entonces,

$$\bar{S}_2 + \bar{S}_3 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_1-1} \sum_{j>i}^{n_1} e_{ij}^T M (r - n_1 g_1 l_{ij}) \Gamma e_{ij} \leq 0$$

con lo cual se cumple que la red es asintóticamente estable. Entonces, para obtener la sincronización del subred 1 aún con una fuerza de entrada, es necesario que $a+r < 0$ y además $r - n_1 g_1 l_{ij} < 0$, donde r es obtenido por el método de conexión de grafo, propuesto en [10]. Para el caso de la subred 2, se tiene un resultado similar sólo que $\bar{a} + \bar{r} < 0$ y además $\bar{r} - n_2 \bar{g}_1 l_{ij} < 0$.

Con lo cual, se tienen las condiciones necesarias para que el sistema (4.7) sea asintóticamente estable, que son $a+r < 0$ y $r - n_1 g_1 l_{ij} < 0$. Además, la cota para el valor de r es obtenida por el método de conexión de grafo, propuesto en [10]. Obteniendo con esto la fuerza necesaria para realizar la sincronización de subredes.

Es importante mencionar, que el análisis realizado en esta sección no aplica para la red de celdas presentada en las secciones anteriores. Debido a que las matrices de acoplamiento entre subredes no cumplen con las condiciones necesarias para realizar este análisis, sin embargo se presenta otra oportunidad de sincronizar dos celdas con nodos no idénticos. La desventaja de este tipo de acoplamiento, es que no será posible considerar que la comunicación entre celdas es por uniones tipo *gap* donde la unión surge con el contacto directo de sus membranas.

Capítulo 5

Conclusiones y trabajo a futuro

5.1. Conclusiones

En este trabajo de tesis se estudió la estructura y la dinámica de un red de células pancreáticas β utilizando como herramienta matemática la teoría de grafos.

Se inició el estudio de las células β aisladas con la finalidad de comprender mejor al sistema por sí solo y obtener una idea de cómo es la dinámica de las células en cúmulo. Los modelos matemáticos que describen la actividad eléctrica de las células aisladas resultan ser todo un tema de investigación debido a la complejidad que presentan los picos de disparos, las oscilaciones involucradas en el proceso de la actividad eléctrica de la célula. Sin embargo, para este trabajo se han abordado dos modelos deterministas de los cuales existe información en la literatura, para cada modelo se determinaron puntos de equilibrio, la estabilidad de los mismos, las bifurcaciones y los parámetros que determinan la activación o inactivación de las células. Aunque exista toda una línea de investigación para las células aisladas, el interés principal de este trabajo, es modelar una red de cúmulos de células donde cada una de ellas tiene la dinámica no lineal de los modelos de células aisladas estudiados.

Para el estudio de las células β acopladas se ha considerado como herramienta matemática el uso de la teoría de grafos, se ha analizado tanto la estructura como la dinámica de arreglos de células. Con respecto a la estructura, bajo los supuestos de que las células son esferas rígidas de radio r , que las conexiones entre células se establecen bajo el contacto físico de sus membranas se generó una estructura mínima de trece células denominada celda. Después, una vez obtenido el análisis de esta estructura se estableció otra de mayor número de células, la cual se denomina red de celdas. Se estudiaron las características topológicas de ambas estructuras, y en base a estos arreglos se establecen conexiones.

Con respecto a la dinámica de la celda y la red de celdas, se considera que cada nodo posee la dinámica del modelo de Pernarowski para células aisladas y además se ha supuesto que la intercomunicación entre células es solamente por uniones de hendidura, se considera que estas uniones se encuentran en el punto de contacto de las esferas y que la fuerza de acoplamiento es relativa a la conductancia de estas uniones.

Se encontraron magnitudes de la fuerza de acoplamiento, de tal manera que se logre la sincronización completa en el caso de celdas con células idénticas, es decir, todas las células con los mismos parámetros y distintas condiciones iniciales; la sincronización práctica en el caso de celdas con células no idénticas, donde las células diferían entre activas e inacti-

vas. Dichas condiciones fueron encontradas utilizando el criterio de λ_2 y el estudio de los exponentes transversos de Lyapunov. Cuando se considera que la fuerza de acoplamiento es global y uniforme conforme el número de células crece la fuerza necesaria para lograr la sincronización también aumenta.

Como punto particular en la dinámica de las células acopladas, en el caso de tener una red de células idénticas inactivas por medio del estudio de los exponentes transversos de Lyapunov del sistema, se encontró una fuerza de acoplamiento de magnitud negativa tal que se generan oscilaciones en este sistema. Sin embargo, es importante mencionar que el signo no indica que se le esté quitando energía al sistema, nos indica que es necesario inducir algún agente externo para lograr la activación y la cantidad de agente necesario. Esta fuerza de acoplamiento negativa deja algunas interrogantes sin resolver como ¿qué agente introducir al sistema?, ¿cómo y dónde introducir el agente?, pero no es objetivo de esta tesis dar respuesta a estas preguntas.

Por otro lado, para el estudio de una red con células no idénticas se considera una fuerza de acoplamiento global y se obtienen condiciones para la sincronización parcial, pero de nueva cuenta conforme el número de nodos crece la fuerza de acoplamiento necesaria para realizar la sincronización es cada vez más grande. Por lo cual, se estudia el caso donde la fuerza de acoplamiento no es uniforme en toda la red, se analiza la red por medio de subredes cada una con su respectiva fuerza de acoplamiento para que la subred esté completamente sincronizada. Se determina la fuerza de acoplamiento necesaria entre las subredes para que éstas se sincronicen de manera completa, esto es importante, ya que si la fuerza de acoplamiento inducida entre las dos redes es mucho mayor que la necesaria, se pierden las oscilaciones periódicas de las subredes.

En conclusión, la teoría de grafos permite modelar la dinámica de las células pancreáticas β en un islote de Langerhans, es decir, si tomamos una estructura tridimensional de las células pancreáticas β , y bajo ciertos supuestos es posible determinar si este cúmulo se activo, inactivo o si se presentarán oscilaciones después de determinado tiempo.

5.2. Trabajo a futuro

El trabajo de investigación realizado en esta tesis permitió reafirmar que la teoría de grafos nos permite modelar la dinámica de las células β en un islote de Langerhans. Sin embargo, el estudio de las células β tanto de manera aislada como acopladas avanza día tras día. Este trabajo se enfocó sólo en el estudio de las células pancreáticas β , pero mencionó que los islotes de Langerhans también están compuestos por otros tipos de células. Como trabajo a futuro se propone incorporar las otras células pertenecientes al islote ya que éstas también pueden influir en la dinámica del mismo, además de considerar otros tipos de comunicaciones intercelulares.

Con respecto a la dinámica de nuestra red, se consideró que la dinámica de los nodos de la red estaba establecida por un modelo determinista, una propuesta para trabajo a futuro es que bajo la estructura ya establecida de la red analizar la dinámica cambiando los modelos de las células aisladas, ya sea por un modelo que incluya otros factores o agentes externos o incluso algún modelo estocástico que represente la actividad eléctrica de las células.

Respecto a la estructura, se idealizó el modelo tridimensional de las células suponiendo

que eran esferas rígidas del mismo radio, por lo cual se propone realizar otro tipo de estructura ya sea deformando las esferas o buscando otro acoplamiento entre celdas, siempre y cuando no se consideren celdas aisladas y se dejen huecos intersticiales de las células, donde se puedan acoplar los otros tipos celulares. Todo esto con la finalidad de ir generando una estructura de un islote pancreático.

Con respecto a la fuerza de acoplamiento primero resolver las interrogantes generadas por la fuerza de acoplamiento negativa, determinar qué agente externo sería necesario introducir al sistema, de qué manera y cómo se introduciría dicho agente. Por otra parte la fuerza de acoplamiento de la celda o la red de celdas como un grafo no dirigido, donde la fuerza de acoplamiento entre células sea distinta. Si bien, para la red de celdas se tiene algo similar, sería interesante analizar cuáles son las condiciones para la sincronización en el caso de que la fuerza de acoplamiento sea distinta para todos los enlaces.

Apéndice A

Bifurcaciones

A continuación se presenta los conceptos básicos para las bifurcaciones uniparamétricas, y se mencionan los teoremas utilizados para establecer la existencia de las bifurcaciones en la dinámica de la células aisladas.

Una *bifurcación* es el cambio cualitativo en la estructura de la órbita de un sistema dinámico al variar uno o más parámetros. Los cambios asociados al número y estabilidad de la órbita, pueden ser

- Estáticos (equilibrios)
 - Estables (nodo o foco)
 - Inestables (nodo, foco o tipo silla)
- Periódicos (ciclos límites)
- Atractores caóticos

Las bifurcaciones se pueden clasificar en: *bifurcaciones locales* y *bifurcaciones globales*. Las bifurcaciones locales, es un fenómeno local que es posible captar analizando la Jacobiana del sistema en el punto de bifurcación. Las bifurcaciones globales, son más complejas ya que su producción depende de fenómeno global.

A.1. Bifurcaciones Uniparamétricas

Las bifurcaciones uniparamétricas o de codimensión-1 dependen de un sólo parámetro y en los teoremas presentados a continuación se mencionan las bifurcaciones principales. Las demostraciones de estos teoremas se encuentran en [21, 27]

A.1.1. Bifurcación silla-nodo

La bifurcación silla-nodo se presenta cuando al cruzar el parámetro un determinado valor aparecen dos nuevos puntos singulares.

Teorema A.1.1. Sea $\dot{x} = f(x; \mu)$ un sistema de ecuaciones diferenciales en \mathbb{R}^n que depende de un sólo parámetro μ . Suponga que cuando $\mu = \mu_0$, existe un punto de equilibrio en $x = x_0$ que satisface las siguientes condiciones, existe una bifurcación tipo silla-nodo.

Condición SN1. $D_x f(x_0; \mu_0)$ tienen un eigenvalor simple nulo, k eigenvalores con parte real negativa y $n - k - 1$ eigenvalores con parte real positiva (incluyendo multiplicidades)

Condición SN2. $\frac{\partial f}{\partial \mu} f(x_0; \mu_0) \neq 0$

SN3. $D_x^2 f(x_0; \mu_0) \neq 0$

A.1.2. Bifurcación transcítica

La bifurcación transcítica sólo ocurre cuando el sistema posee un punto singular que existe para todos los valores de los parámetros y nunca es destruido.

Teorema A.1.2. Sea $\dot{x} = f(x; \mu)$ un sistema de ecuaciones diferenciales en \mathbb{R}^n que depende de un sólo parámetro μ . Suponga que cuando $\mu = \mu_0$, existe un punto de equilibrio en $x = x_0$ que satisface las siguientes condiciones, existe una bifurcación tipo transcítica.

Condición T1. $D_x f(x_0; \mu_0)$ tienen un eigenvalor simple nulo, k eigenvalores con parte real negativa y $n - k - 1$ eigenvalores con parte real positiva (incluyendo multiplicidades)

Condición T2. $\frac{\partial}{\partial \mu} D_x f(x_0; \mu_0) \neq 0$

Condición T3. $D_x^2 f(x_0; \mu_0) \neq 0$

A.1.3. Bifurcación tridente-Pitchfork

La bifurcación tridente sólo existe cuando hay simetría respecto a la variable x .

Teorema A.1.3. Sea $\dot{x} = f(x; \mu)$ un sistema de ecuaciones diferenciales en \mathbb{R}^n que depende de un sólo parámetro μ . Suponga que cuando $\mu = \mu_0$, existe un punto de equilibrio en $x = x_0$ que satisface las siguientes condiciones, existe una bifurcación tipo tridente o pitchfork.

Condición P1. $D_x f(x_0; \mu_0)$ tienen un eigenvalor simple nulo, k eigenvalores con parte real negativa y $n - k - 1$ eigenvalores con parte real positiva (incluyendo multiplicidades)

Condición P2. $\frac{\partial}{\partial \mu} D_x f(x_0; \mu_0) \neq 0$

Condición P3. $\frac{\partial^3 f}{\partial x^3} f(x_0; \mu_0) \neq 0$

- Si $\frac{\partial^3 f}{\partial x^3} f(x_0; \mu_0) < 0$ es supercrítica.
- Si $\frac{\partial^3 f}{\partial x^3} f(x_0; \mu_0) > 0$ es subcrítica.

A.1.4. Bifurcación Hopf

En este tipo de bifurcación es necesario que el sistema sea de dimensión $n \geq 2$. Considere $\dot{x} = f(x; \mu)$, con μ_0 como un valor de parámetro y el punto $x_0(\mu_0)$ tiene sólo un par de eigenvalores imaginarios puros $\pm i\omega_0$, con $\omega_0 > 0$.

Teorema A.1.4. *Supongamos que el sistema $\dot{x} = f(x; \mu)$, un sistema de ecuaciones diferenciales en \mathbb{R}^n que depende de un sólo parámetro μ . Tiene un punto de equilibrio (x_0, μ_0) en el que se satisfacen las siguientes condiciones.*

Condición H1. $D_x f(x_0; \mu_0)$ tienen sólo un par de eigenvalores imaginarios puros y no tienen otros eigenvalores con parte real nula.

Condición H2. Sea $\lambda(\mu)$, $\bar{\lambda}(\mu)$ los valores propios de $D_x f(x_0; \mu)$ los cuales son imaginarios en $\mu = \mu_0$, tales que

$$d = \left. \frac{\partial}{\partial \mu} \operatorname{Re} \lambda(\mu) \right|_{\mu=\mu_0} \neq 0$$

Entonces existe una variedad central tridimensional que pasa por (x_0, μ_0) en $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}$ y es un cambio de coordenadas diferenciable para la expansión de Taylor de orden 3 en la variedad central, en coordenadas polares, es dado por

$$\begin{aligned} \dot{r} &= (d\mu + l_1 r^2)r, \\ \dot{\theta} &= \omega + c\mu + br^2 \end{aligned}$$

Si $l_1 \neq 0$, entonces existe una superficie de soluciones periódicas en la variedad central, la cual tiene tangencia cuadrática con el eigenespacio de $\lambda(\mu_0)$, $\bar{\lambda}(\mu_0)$ que coincide en dimensión dos con el paraboloido $\mu = -\frac{l_1}{d}r^2$. Si $l_1 < 0$, entonces, esas soluciones periódicas son un ciclo límite estable, mientras que si $l_1 > 0$, son ciclos límite inestable.

Apéndice B

Conceptos útiles para el estudio de grafos

Siguiendo con los conceptos básicos presentados en la Sección 3.1, en este apéndice se presentan algunas medidas básicas para su estudio de grafos.

Sea un grafo, $G = (V, E)$, con N nodos y M enlaces. El conjunto de nodos está dado por $V = \{v_1, v_2, \dots, v_N\}$ y el conjunto de enlaces $E = \{e_1, e_2, \dots, e_M\}$.

Métricas

Tamaño y orden

Orden del grafo: Número de vértices del grafo G . $|V(G)| = N$.

Tamaño del grafo: Número de enlaces del grafo G . $|E(G)| = M$.

Grado de los nodos

Grado de nodo: Número de enlaces conectados un nodo, es una de las características más elementales en un nodo.

$$k(v_i) = \sum_j a_{ij} = \sum_j a_{ji}$$

donde a_{ij} son elementos de la matriz de adyacencia de G .

Grado promedio de nodo: Es el promedio de los grados de nodo de todos los nodos del grafo

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_i k(v_i)$$

Grado máximo o mínimo: el *grado máximo* de G se expresa como $\Delta(G)$ mientras que el *grado mínimo* se expresa como $\delta(G)$.

Núcleo o centro: es el nodo más conectado, el que posee el mayor grado de nodo.

Distribución de grado

p(k): Es la relación de que un nodo escogido al azar tenga k enlaces.

$$p(k) = \frac{\text{Número de nodos que tienen } k \text{ enlaces}}{\text{Número total de nodos}}$$

Representación: Se puede representar la distribución de los grados de nodo como un plano cartesiano, en el eje x se representan los posibles grados y en el eje y se representan la probabilidad con la que un nodo escogido al azar tenga k enlaces.

Distribuciones: Existen tres tipos de distribuciones importantes.

- Distribución para una red con topología de Poisson $P(k) = e^{-z} \frac{z^k}{k!}$
- Distribución para una red con topología Exponencial $P(k) = Ce^{-\alpha k}$
- Distribución para una red con topología Libre de Escala $P(k) = Ck^{-\gamma}$

Caminos

Distancia: es una métrica y se denota por d_{ij} . Puede ser vista como la longitud de camino más corto que une a dos nodos. La determinación de la distancia sólo es posible si se conoce toda la información del grafo.

Diámetro: es la distancia más grande de todas las distancias del grafo, se denota por D

$$D = \max_{i,j} \{d_{ij}\}$$

Longitud de camino promedio: es el promedio de todas las distancias mínimas del grafo y ofrece una medida de navegabilidad del grafo o dependencia de la comunicación.

$$\langle l \rangle = \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i < j}^N d_{ij}$$

Eficiencia global: es la capacidad que tiene la red del intercambio de información entre sus nodos.

$$\langle l^{-1} \rangle = \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i > j}^N \frac{1}{d_{ij}}$$

Clusterización

Coefficiente de agrupamiento para el nodo v_i , se define como la relación de parejas de vecinos de un nodo que son también a su vez vecinos entre ellos. En otras palabras, si el nodo A está conectado con B, y B está conectado con C, entonces muy probablemente A también tienen enlace directo con C.

$$C_{v_i} = \frac{2M_i}{k(v_i)[k(v_i) - 1]}$$

con M_i como el número de enlaces que existe entre los vecinos del nodo v_i .

Coefficiente de agrupamiento promedio: es el promedio de todos los C_{v_i} y sólo toma valores entre cero y uno. Es cero si y sólo si los vecinos están desconectados y uno si todos los nodos están conectados.

$$\langle C \rangle = \frac{1}{N} \sum_i^N C_{v_i}$$

Fragmentación: proporción de nodos que no están directamente conectados.

$$F_G = 1 - 2 \sum_{i,j}^N \frac{a_{ij}}{N(N-1)}$$

con a_{ij} como elementos de la matriz de adyacencia.

Bibliografía

- [1] Imagen de homeostasis de glucosa tomada de: <http://www.vi.cl/gepe/34-11.jpg>.
- [2] Organización mundial de la salud: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/.
- [3] Real academia española: <http://www.rae.es/>.
- [4] A.Sherman. 10. calcium and membrane potential oscillations in pancreatic β -cells. *Case Studies in Mathematical Modeling Ecology, Physiology, and Cell Biology*, page 203, 1997.
- [5] J.G. Barajas-Ramírez. Transiciones a sincronizaciones en islotes de células pancreáticas. In *Congreso Nacional de Control Automático, Monterrey, Nuevo León*, 2007.
- [6] J.G. Barajas-Ramírez and R. Femat. Transition to complex behavior in networks of coupled dynamical systems. In *17th IFAC World Congress, Seoul Korea*, 2008.
- [7] J.G. Barajas-Ramírez and R. Femat. On the emergence of chaos in dynamical networks. *International Journal of Systems Science*, 43(12):2240–2248, 2012.
- [8] J.G. Barajas-Ramírez, E. Steur, R. Femat, and H. Nijmeijer. Synchronization and activation in a model of a network of β -cells. *Automatica*, 47(6):1243–1248, 2011.
- [9] S. Soriano Úbeda. *Efecto del bloqueo intercelular en la actividad oscilatoria síncrona en sistemas biológicos: célula β pancreática*. Tesis doctoral, Universidad de Alicante, Junio 2006.
- [10] I.V. Belykh, M. Hasler, M. Lauret, and H. Nijmeijer. Synchronization and graph topology. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 15(11):3423–3433, 2005.
- [11] M. Brissova, M.J. Fowler, and A. Chu W.E. Nicholson, B. Hirshberg, D.M. Harlan, and A.C. Powers. Assessment of human pancreatic islet architecture and composition by laser scanning confocal microscopy. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 53(9):1087–1097, 2005.
- [12] O. Cabrera, D.M. Berman, N.S. Kenyon, C. Ricordi, P. Berggren, and A. Caicedo. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(7):2334–2339, 2006.

- [13] T.R. Chay and J. Keizer. Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic beta-cell. *Biophysical Journal*, 42(2):181–189, 1983.
- [14] L. Chen et al. Cluster synchronization in a complex dynamical network with two non-identical clusters. *Journal of Systems Science and Complexity*, 21(1):20–33, 2008.
- [15] M.V. Nguyen D. Joyner and N. Cohen. Algorithmic graph theory. *Free Software Foundation*, November 2008.
- [16] G. de Vries. *Analysis of models of bursting electrical activity in pancreatic beta cells*. Thesis, The University of British Columbia, August 1995.
- [17] M. Hiriart and R. Vidaltamayo. Cuestión de hormonas: el papel de la hormonas del páncreas en la salud y en la diabetes. *Biophysical Journal*, 4(2):e49, 1983.
- [18] B. Gal Iglesias and M. López Gallardo. *Bases de la Fisiología*. Editorial Tebar, segunda edición edition, 2007.
- [19] C. Ivorra. Las fórmulas de cardano-ferrari. Disponible en <http://www.uv.es/ivorra/> .
- [20] R. Siva J.A. Bondy, U. Murty. *Graph theory with applications*, volume 290. Macmillan London, 1976.
- [21] A.I. Kuznetsov. *Elements of applied bifurcation theory*, volume 112. Springer, 1998.
- [22] R. Latorre, J. López-Barneo, and R. Llinás F. Bezanilla. *Biofísica y fisiología celular*. Universidad de Sevilla, cuarta edición edition, 1996.
- [23] Z. Li and G. Chen. Global synchronization and asymptotic stability of complex dynamical networks. *Circuits and Systems II: Express Briefs, IEEE Transactions on*, 53(1):28–33, 2006.
- [24] P. E. MacDonald and P. Rorsman. Oscilaciones, intercelulares de acoplamiento, la insulina y la secreción pancreática de células β . *Biophysical Journal*, 4(2):e49, 2006.
- [25] A. Córdova Martínez. *Fisiología Dinámica*. Editorial MASSON, segunda edición edition, 2003.
- [26] J.A. McHugh. *Algorithmic graph theory*. Prentice Hall Englewood Cliffs, 1990.
- [27] F.A. Carillo Navarro. *Análisis y Control de la Bifurcación Takens-Bogdanov*. Tesis doctoral, Universidad de Sonora, Diciembre 2009.
- [28] M.G. Pedersen. Contributions of mathematical modeling of beta cells to the understanding of beta cell oscillations and insulin secretion. *J. of Diabetes Sci. and Tech*, 3:12–20, 2009.
- [29] M.G. Pedersen, R. Bertram, and A. Sherman. Intra-and inter-islet synchronization of metabolically driven insulin secretion. *Biophysical journal*, 89(1):107–119, 2005.

- [30] M. Pernarowski. Fast and slow subsystems for a continuum model of bursting activity in the pancreatic islet. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 58(5):1667–1687, 1998.
- [31] D.U. Silverthotn and A.C.Silverthotn. *Fisiología Humana: Un enfoque integrado*. Jun. 30, 2008.
- [32] M. Valdeolmillos, A. Gomis, and J.V. Sánchez-Andrés. In vivo synchronous membrane potential oscillations in mouse pancreatic beta-cells: lack of co-ordination between islets. *The Journal of Physiology*, 493(1):9–18, 1996.
- [33] J.M.W. van de Weem. Conditions for synchronization and chaos in networks of β -cells. Master thesis, Technische Universiteit Eindhoven, August 2009.
- [34] U. Welsch. *Histología*. Editorial Médica Panamericana, segunda edición edition, October 2009.