Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Área Académica de Matemáticas y Física

Línea de investigación: Biomatemáticas
Programa educativo: Licenciatura en Matemáticas Aplicadas
Nombre de la asignatura: Optativa de Matemáticas Aplicadas.
Tema: Modelos de células excitables.
Ciclo: Julio-Diciembre de 2010.
Profesor: Roberto Ávila-Pozos

Tema: Modelos de células excitables.

Abstract: In this course we present some mathematical models to understand fundamental biological processes at cellular level. It is an introductory course in mathematical modeling with a focus on biomathematics.

Keywords: Biomathematics, Mathematical Models, β-Cells.
Palabras clave: Biomatemáticas, Modelos matemáticos, Células β.

Modelos matemáticos de la actividad eléctrica de las células β del páncreas

Roberto Ávila-Pozos

Octubre 4, 2010

Contenido

- Introducción
- Antecedentes
- Modelos de una célula
- Modelos de dos células
- Conclusiones

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 constituye un problema grave de salud pública en México. Para un diagnóstico preciso de la diabetes, se realiza una prueba denominada Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa. El médico diagnostica diabetes mellitus cuando los niveles de la concentración de glucosa en la sangre rebasan un cierto límite después de la ingesta de una carga estándar de glucosa. Este exceso en la concentración de glucosa en la sangre es ocasionado, en la mayoría de los casos, por una liberación insuficiente de la insulina secretada por las células β del páncreas.

La curva de tolerancia a la glucosa

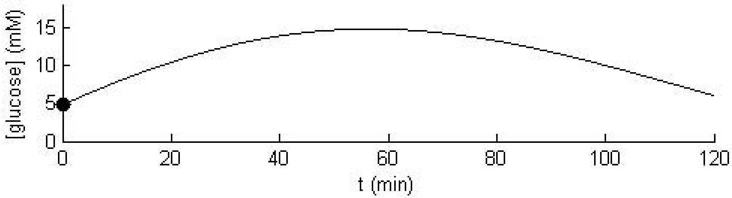

Figura: Curva de tolerancia a la glucosa

Diagnóstico a partir de la OGTT

Fasting Blood glucose	2-hours after 75g glucose load	Temporary diagnosis
< 5.6 mmol/l	< 7.8 mmol/l	Normal
5.6 - 7.0 mmol/l	7.8 - 11.0 mmol/l	IGT ("Impaired" Glucose tolerance)
>7.0 mmol/l	>11.1 mmol/l	Diabetes

Figura: Diagnóstico a partir de la prueba oral de tolerancia a la glucosa

Introducción

Los modelos de la actividad eléctrica de las células β se pueden dividir en dos categorías: modelos de una sola célula y modelos de células acopladas.
Los modelos de una sola célula incluyen muchos detalles biofísicos, y se utilizan para explicar observaciones experimentales específicas. Estos modelos representan las ráfagas como se observan en un islote, y estos modelos representan el comportamiento de una célula promedio dentro de un islote. Los modelos de células acopladas suelen incluir menores detalles biofísicos, de manera que la atención de estos modelos se centra en el papel del acoplamiento en la generación de la oscilación sincronizada.

La membrana celular

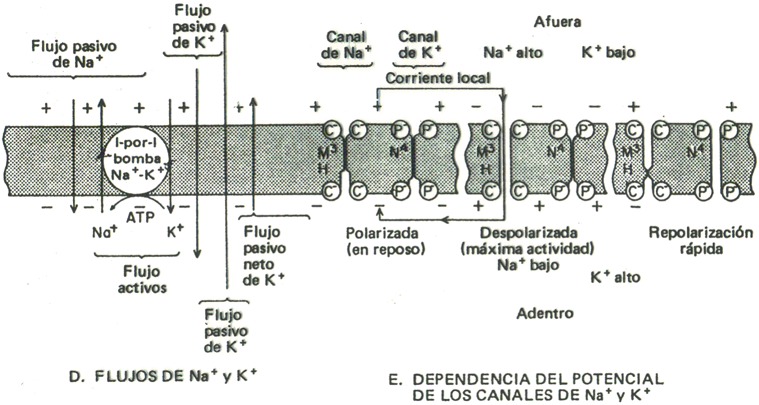

Figura: Modelo de la membrana celular.

El modelo de Hodgkin y Huxley

$$
\begin{aligned}
I_{Ap} &= c_m \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V_m - E_K) \\
\frac{dn}{dt} &= \alpha_n (1 - n) - \beta_n n \\
\frac{dm}{dt} &= \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \\
\frac{dh}{dt} &= \alpha_h (1 - h) - \beta_h h
\end{aligned}
$$

Registro de potencial de acción

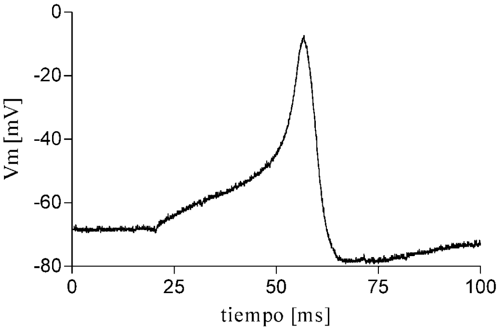

Figura: Potencial de acción.

Registro de la actividad eléctrica de una célula β

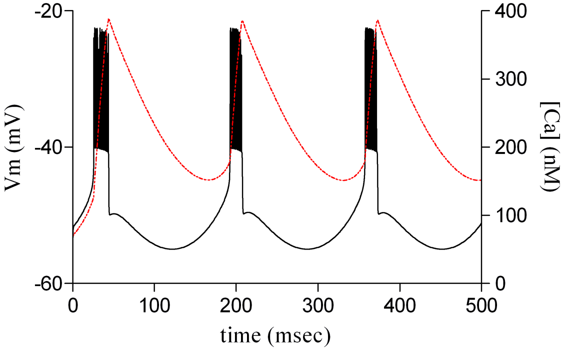

Figura: Potencial de acción.

Antecedentes

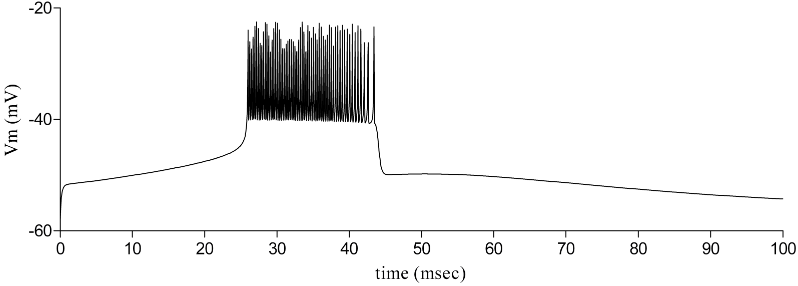

Figura: Actividad eléctrica de las células β, que favorece la liberación de insulina.

Mecanismo de secreción de insulina

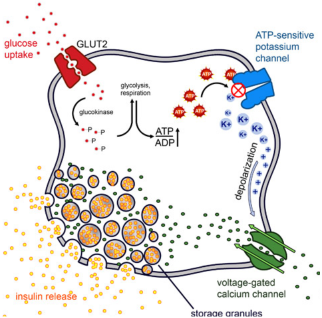

Figura: Mecanismo de secreción de insulina en las células *beta*.

Modelo de Chay(1986)

$$
\begin{aligned}
c_m \frac{dV}{dt} &= g_{Ca} m_\infty^2 (V - V_{Ca}) + g_{K,Ca} n^2 (V - V_K) + g_L (V - V_L) \\
\frac{dn}{dt} &= \lambda [n_\infty - n] / \tau_n \\
V &= -V + V_n + V_C \\
V_C &= A \ln([Ca^{2+}]_i) \\
\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} &= f \left(\frac{3 I_{Ca}}{4\pi r^3 F - k_{Ca} [Ca^{2+}] i} \right)
\end{aligned}
$$

Modelo Chay-Keizer (1983)

$$
\begin{aligned}
I_{K(Ca)} &= g_{K(Ca)\frac{[Ca^{2+}]_i}{K_{K(Ca)}}+[ca^{2+}]_i}(V - V_K) \\
c_m \frac{dV}{dt} &= -I_{Ca} - I_K - I_L - I_{K(Ca)} \\
\frac{dw}{dt} &= \phi \frac{w_\infty - w}{\tau} \\
\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} &= f_i(-\alpha I_{Ca} - v_{LPM}[Ca^{2+}]_i)
\end{aligned}
$$

Modelo Chay-Keizer con retículo endoplasmático (1997)

$$
\begin{aligned}
c_m \frac{dV}{dt} &= -I_{Ca} - I_K - I_{K(ATP)} - I_{K(Ca)} \\
\frac{dw}{dt} &= \phi \frac{w_\infty - w}{\tau} \\
\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} &= f_i(-\alpha I_{Ca} - v_{LPM}[Ca^{2+}]_i) \\
&\quad + \frac{f_i}{\lambda_{ER}}(-P_{IP3R}([Ca^2+]_{ER} - [Ca^{2+}]_i) + v_{LSP}[Ca^2+]_i) \\
\frac{d[Ca^2+]_{ER}}{dt} &= \frac{f_i}{\sigma\lambda_{ER}}(P_{IP3R}([Ca^2+]_{ER} - [Ca^{2+}]_i) + v_{LSP}[Ca^2+]_i)
\end{aligned}
$$

Modelo matemático

Modelo para relacionar las concentraciones de glucosa y ATP (Detimary, 1998)

$$\frac{[ATP]}{[ADP]} = 2.9 + 3.8\left(1 - \exp\left(\frac{-[glucosa]}{2.5\ \text{x}10^{-3}}\right)\right)^2$$

Modelo matemático

Modelo para la cantidad total de nucleótidos.

$$[ATP] + [ADP] = [N_t]$$

Modelo matemático

Modelo para la oscilación de ATP (Ainscow, 2002)

$$[ATP] = \frac{\left(\frac{[ATP]}{[ADP]}\right)[N_t]}{1 + \frac{[ATP]}{[ADP]}}$$

$$[ATP]_f = 0.1[ATP]_0 \sin(2\pi v t) + [ATP]$$

Modelo matemático

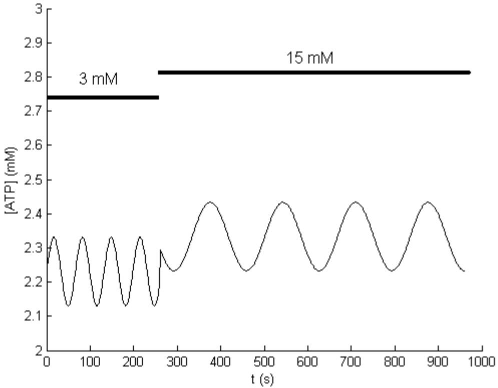

Figura: Oscilación de ATP dependiente de la concentración de glucosa

Modelo matemático

Canal de potasio dependiente de ATP

$$n_{ATP} = \frac{0.08\left(1+0.33\left(\frac{[ADP]_f}{K_{dd}}\right)\right)+0.89\left(0.165\left(\frac{[ADP]_f}{K_{dd}}\right)\right)^2}{\left(1+0.165\left(\frac{[ADP]_f}{K_{dd}}\right)\right)^2\left(\left(1+0.135\left(\frac{[ADP]_f}{K_{td}}\right)\right)+\left(0.05\left(\frac{[ATP]_f}{K_{tt}}\right)\right)\right)}$$

$$g_{K_{ATP}} = \bar{g}_{K_{ATP}} n_{ATP}$$

$$I_{K_{ATP}} = g_{K_{ATP}}(V_m - V_K)$$

Modelo matemático

Canal de potasio dependiente del voltaje

$$g(V_m)_{K_{V_m}} = \bar{g}_{K_{V_m}} n_{K_{V_{m\infty}}}(V_m)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}$$

$$n_\infty(V_m) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_N - V_m}{S_N}\right)}$$

$$\alpha_n = \lambda \exp\left(\frac{V_m - V_N)}{S_A}\right) \quad (1)$$

$$\beta_n = \lambda \quad (2)$$

Modelo matemático

Conductancia al calcio y concentración de calcio intracelular

$$K_{PH} = K_H \exp\left(\frac{Vm}{S_C}\right)$$

$$H_I = \frac{1}{\left(1 + \frac{[Ca^{++}]}{K_{PH}}\right)^3}$$

$$g_{Ca} = \bar{g}_{Ca} M_I H_I$$

$$\frac{d[Ca^{++}]}{dt} = F_I\left(\frac{-I_{Ca}}{873207 \text{ x}10^{-13}} - K_{Ca}[Ca^{++}]\right) \tag{3}$$

Modelo matemático

$$I_m = I_{Ca} + I_K + I_L$$

$$\begin{aligned} I_{Ca} &= g_{Ca}(V_m - V_{Ca}) \\ I_K &= g_K(V_m - V_K) \\ I_L &= g_L(V_m - V_L) \end{aligned}$$

Los cambios en el potencial de membrana se pueden describir como

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{-I_m}{C_m}$$

Simulaciones

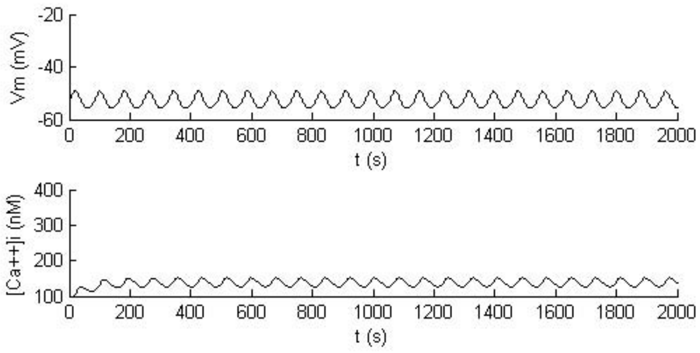

Figura: Simulación del cambio en el potencial de la membrana y oscilaciones de calcio intracelular

Simulaciones

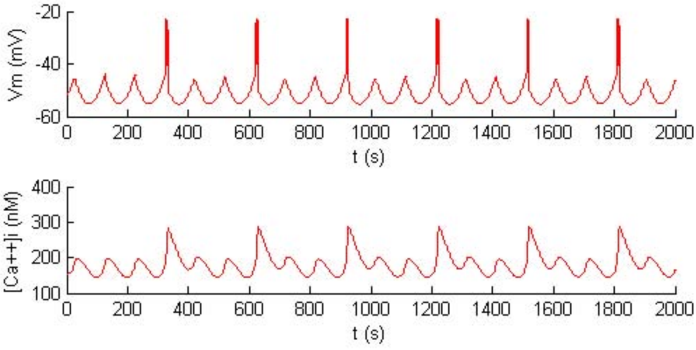

Figura: Simulación del cambio en el potencial de la membrana y oscilaciones de calcio intracelular, siete minutos después de iniciada la prueba

Simulaciones

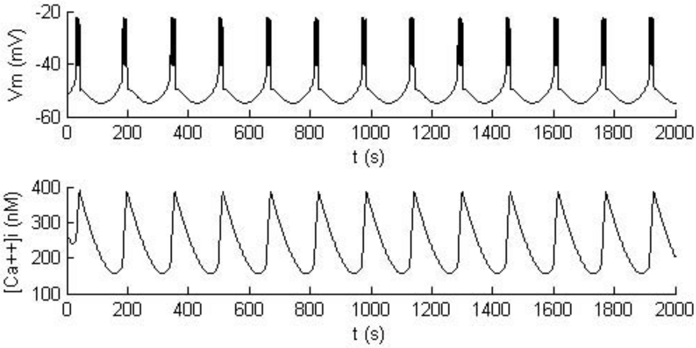

Figura: Simulación del cambio en el potencial de la membrana y oscilaciones de calcio intracelular cuarenta minutos después de iniciada la prueba

Simulaciones

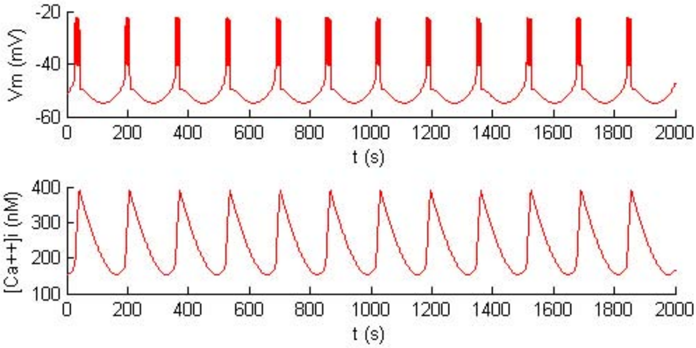

Figura: Simulación del cambio en el potencial de la membrana y oscilaciones de calcio intracelular sesenta minutos después de iniciada la prueba

Simulaciones

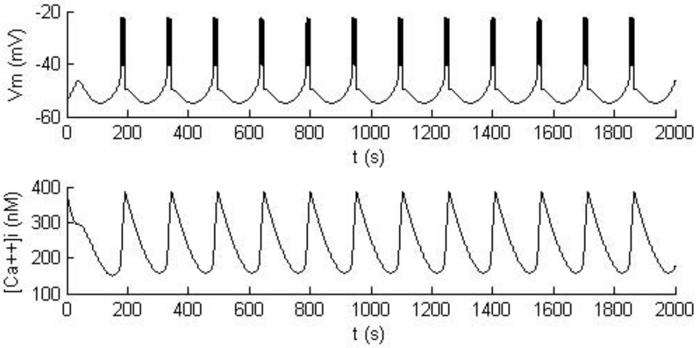

Figura: Simulación del cambio en el potencial de la membrana y oscilaciones de calcio intracelular ochenta minutos después de iniciada la prueba

Simulaciones

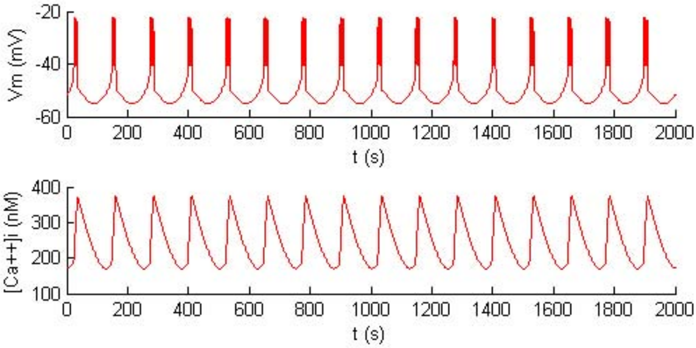

Figura: Simulación del cambio en el potencial de la membrana y oscilaciones de calcio intracelular cien minutos después de iniciada la prueba

Simulaciones

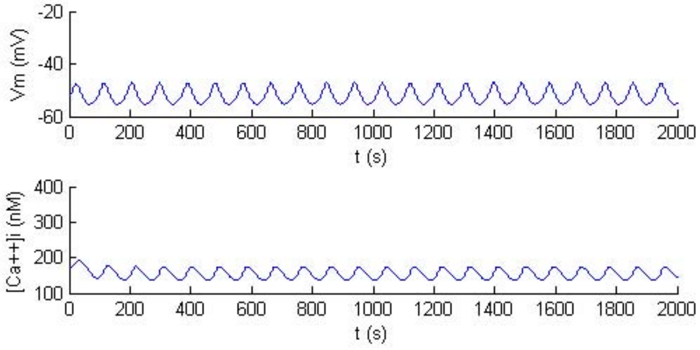

Figura: Simulación del cambio en el potencial de la membrana y oscilaciones de calcio intracelular ciento veinte minutos después de iniciada la prueba

Simulaciones

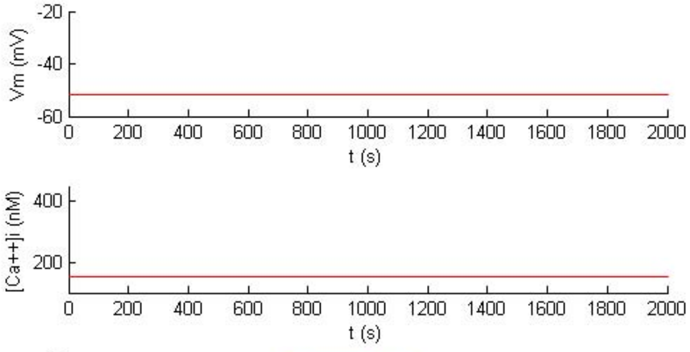

Figura: Simulación del cambio en el potencial de la membrana y calcio intracelular sin oscilaciones del ATP

Simulaciones

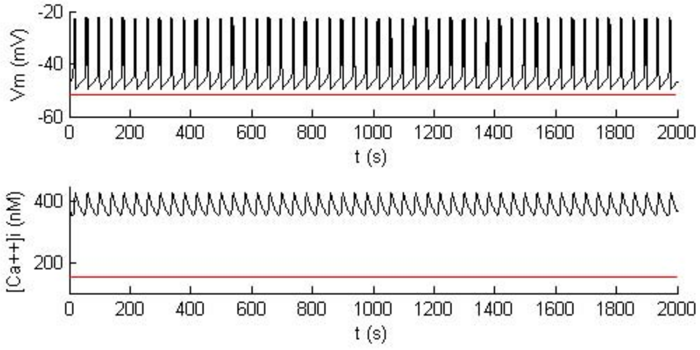

Figura: Simulación del cambio en el potencial de la membrana y calcio intracelular sin oscilaciones del ATP

Modelo de De Vries (2003)

$$\begin{aligned}\tau\frac{dV_i}{dt} &= -I_{ion}(V_i, n_i, s) - g_c(V_i - V_j)\\ \tau\frac{dn_i}{dt} &= \lambda[n_\infty(V_i) - n_i]\end{aligned}$$

Conclusiones

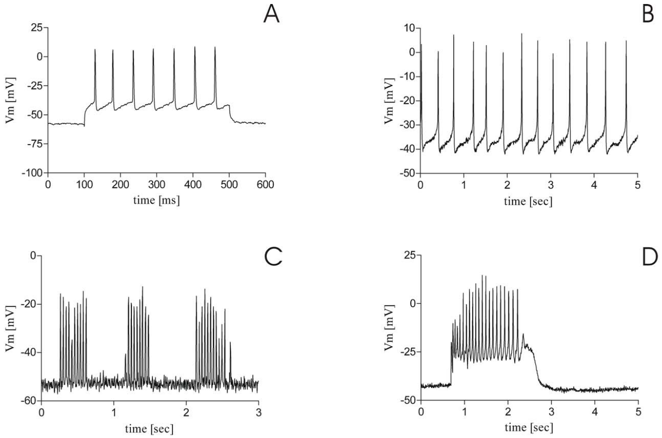

Figura: Actividad eléctrica en neuronas peptidérgicas

Gracias