

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ELECTRÓNICA

LICENCIATURA EN ELECTRÓNICA



TESIS

---

**Síntesis de la Célula Beta Pancreática basada en  
Amplificadores Operacionales**

---

*Autor:*  
Viridiana Fernández Carreón

*Asesores:*  
Dr. Jesús Manuel Muñoz Pacheco  
Dra. Olga Guadalupe Félix Beltrán  
Dr. Ernesto Zambrano Serrano

Octubre 2017

# Índice general

<b>Resumen</b>	<b>I</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>II</b>
<b>Introducción</b>	<b>IV</b>
<b>1. Fisiología de la célula beta pancreática</b>	<b>1</b>
1.1. Células excitables . . . . .	1
1.2. Páncreas e Islotes de Langerhans . . . . .	2
1.3. Electrofisiología de la célula pancreática . . . . .	4
1.4. Comunicación celular . . . . .	6
<b>2. Modelo de Pernarowski para la célula beta</b>	<b>7</b>
2.1. Teoría de sistemas . . . . .	7
2.2. Modelo de Pernarowski . . . . .	8
2.2.1. Célula beta activa y pasiva . . . . .	10
2.2.2. Tipos de bursting . . . . .	11
2.3. Simulación en MATLAB del modelo de Pernarowski . . . . .	12
2.4. Escala de tiempo $\epsilon$ . . . . .	14
<b>3. Metodología para la implementación electrónica</b>	<b>16</b>
3.1. Diagramas de bloques . . . . .	16
3.2. OpAmp's y CFOA's . . . . .	17
3.3. Escalamiento de señales . . . . .	24
<b>4. Implementación electrónica de la célula Beta con OpAmp's</b>	<b>26</b>
4.1. Escalamiento en amplitud del modelo de Pernarowski . . . . .	26
4.2. Implementación electrónica . . . . .	30
4.3. Escalamiento en frecuencia del circuito con OpAmp's . . . . .	40
<b>5. Tipos de bursting y variable de tiempo <math>\epsilon</math> en el circuito con OpApm's</b>	<b>42</b>
5.1. Tipos de bursting en el circuito . . . . .	42
5.2. Variable de tiempo $\epsilon$ . . . . .	47

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	II
<b>6. Implementación electrónica con CFOA's</b>	<b>49</b>
<b>7. Conclusiones</b>	<b>55</b>
<b>Publicaciones</b>	<b>57</b>
<b>Apéndice A</b>	<b>57</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>103</b>

# Índice de figuras

1.	Diagrama de bloques del proceso para la elaboración de tesis. . . . .	VI
1.1.	Páncreas en el cuerpo humano. . . . .	2
1.2.	Imagen de un islote de Langerhans obtenida por microscopía confocal. En rojo están marcadas las células beta productoras de insulina y en verde las alfa secretoras de glucagón, hormona cuya principal función es estimular la producción de glucosa por el hígado. . . . .	3
1.3.	Ubicación del islote de Langerhans en el páncreas, así como las distintas células que se encuentran en él. . . . .	3
1.4.	Fisiología y sustancias químicas de la célula $\beta$ . . . . .	4
1.5.	Comportamiento del BEA al aumentar la concentración de glucosa. . . . .	5
1.6.	Estado de spiking, estado silencioso y fase activa en el bursting de una célula activa. . . . .	5
2.1.	Comportamiento del potencial de acción de la membrana: a) canales iónicos cerrados: no existe interacción entre componentes químicos, b) canales iónicos abiertos: existe intercambio de componentes químicos y cambio en el potencial de la membrana. . . . .	10
2.2.	Gráficas de los polinomios dependientes de $u$ : $f(u)$ , $\omega_\infty(u)$ y $h(u)$ dependientes del parámetro $u$ . . . . .	12
2.3.	Comportamiento de las variables de estado de la célula $\beta$ $u, \omega$ y $c$ con respecto al tiempo: a) respuesta de estado activo y b) comportamiento inactivo. . . . .	13
2.4.	Diferentes tipos de bursting variando $\eta$ y $\hat{u}$ : a) bursting cuadrado, b) beating, c) parabólico, d) semi-parabólico y e) tapered. . . . .	14
2.5.	Variaciones de escala de tiempo en el sistema $\epsilon$ . . . . .	15
3.1.	Elemento de un diagrama de bloques. . . . .	16
3.2.	Interconexiones de sistemas: a) serie y b) paralelo. . . . .	17
3.3.	Símbolo que representa un OpAmp y su respectiva alimentación. . . . .	18
3.4.	Circuito equivalente de un amplificador operacional no ideal. . . . .	18
3.5.	Distintas configuraciones de OpAmp's: a) inversor, b) no inversor, c) sumador, d) diferenciador y e) integrador. . . . .	21
3.6.	Símbolo que representa un CFOA. . . . .	22

3.7. Esquema simplificado de un CFOA. . . . .	22
3.8. Descripción de un CFOA a) circuito equivalente de un CFOA, b) configuración de un CCII+. . . . .	23
3.9. Diferentes configuraciones de un CFOA: a) inversor, b) integrador, c) sumador y d) diferenciador. . . . .	24
3.10. Impedancias de circuito básico RLC. . . . .	25
4.1. Comportamiento gráfico de las funciones no lineales del sistema dinámico $f(u)$ , $\omega_\infty(u)$ y $h(u)$ . Se observa la amplitud mayor a 50 unidades de $\omega(u)$ y la amplitud mayor a 20 unidades de $h(u)$ . . . . .	27
4.2. Bloque de código empleado en MATLAB para hallar el valor de los factores $K2$ y $K3$ . . . . .	29
4.3. Resultados obtenidos de las funciones no lineales en MATLAB, en azul las funciones originales y en rojo las funciones escaladas. . . . .	29
4.4. Resultados obtenidos de las funciones originales de Pernarowski en MATLAB, en azul las funciones originales y en rojo las funciones escaladas. . . . .	30
4.5. Diagrama de bloques de las variables de estado $x$ , $y$ y $z$ . . . . .	31
4.6. Ejemplo de diagrama de un OpAmp retroalimentado. . . . .	31
4.7. Diagrama de bloques para la función no lineal $f(x)$ . . . . .	32
4.8. Diagrama electrónico de $f(x)$ utilizando OpAmp's y multiplicadores. . . . .	32
4.9. Diagrama de bloques para la función no lineal $y(x)$ . . . . .	33
4.10. Diagrama electrónico de $y(x)$ utilizando OpAmp's y multiplicadores. . . . .	33
4.11. Diagrama de bloques para la función no lineal $h(x)$ . . . . .	34
4.12. Diagrama electrónico de $h(x)$ utilizando OpAmp's. . . . .	34
4.13. Implementación electrónica de las funciones no lineales (a) $f(x)$ , (b) $y(x)$ y (c) $h(x)$ . . . . .	36
4.14. Comparación de los resultados obtenidos con SPICE y MATLAB de las funciones no lineales $f(x)$ , $y(x)$ y $h(x)$ . En rojo los resultados en MATLAB y en azul los resultados en SPICE. . . . .	37
4.15. Circuito para la variable de estado $x$ . . . . .	38
4.16. Circuito para la variable de estado $y$ . . . . .	38
4.17. Circuito para la variable de estado $z$ . . . . .	39
4.18. Resultado en SPICE del circuito completo con OpAmp's que representa el bursting cuadrado comparado con el resultado obtenido en MATLAB. . . . .	39
4.19. Circuito completo que emula el comportamiento de la célula $\beta$ elaborado con OpAmp's. . . . .	40
4.20. Simulación en SPICE del circuito escalado en frecuencia presentando <i>bursting cuadrado</i> . . . . .	41
5.1. Circuito de $f(x)$ donde se muestran las resistencias variables para obtener los distintos tipos de bursting. . . . .	43

5.2. Circuito de $y(x)$ donde se muestran las resistencias variables para obtener los distintos tipos de bursting. . . . .	43
5.3. Resultados de los tipos de bursting en SPICE. . . . .	45
5.4. Comparación de simulaciones en MATLAB y SPICE de los distintos tipos de bursting: a) beating, b) parabólico, c) semi-parabólico y d) tapered, sin contar el <i>bursting cuadrado</i> . . . . .	46
5.5. Circuito de $z$ donde se muestra el OpAmp que representa la variable $\epsilon$ . . . . .	47
5.6. Resultados obtenidos en SPICE con distintos valores para la variable $\epsilon$ . . . . .	48
6.1. Comparación de funciones no lineales $f(x)$ , $y(x)$ y $h(x)$ con OpAmp's en rojo y CFOA's en azul. Se observa que no son iguales. . . . .	49
6.2. Comparación de funciones no lineales con OpAmp's y CFOA's despues de ser modificadas. . . . .	50
6.3. Circuitos obtenidos de las funciones no lineales: a) $f(x)$ , b) $y(x)$ y c) $h(x)$ . . . . .	51
6.4. Circuito para la ecuación $x$ realizado con CFOA's. . . . .	52
6.5. Circuito para la ecuación $y$ realizado con CFOA's. . . . .	52
6.6. Circuito para la ecuación $z$ realizado con CFOA's. . . . .	53
6.7. Resultados en SPICE del circuito con CFOA's presentando el comportamiento denominado <i>bursting cuadrado</i> . . . . .	54

# Índice de tablas

2.1. Valores de $\eta$ y $\hat{u}$ para obtener diferentes tipos de bursting. . . . .	12
4.1. Valores de las ganancias $G_i$ con $i = 1, 2, 3, \dots, 9$ para las Figuras 4.6, 4.8, 4.10. . . . .	35
4.2. Valores de los componentes de la aplicación electrónica. . . . .	36
5.1. Valores de las resistencias variables para generar los distintos tipos de bursting. . . . .	44
6.1. Valores de los componentes de la aplicación electrónica de las funciones no lineales con CFOA's. . . . .	51
6.2. Valores de los componentes de la aplicación electrónica de las variables de estado con CFOA's. . . . .	53

# Resumen

En este trabajo de tesis se presenta la implementación electrónica que describe el comportamiento de la célula beta pancreática basado en el modelo de Pernarowski, utilizando amplificadores operacionales de voltaje y retroalimentados en corriente. Se describe cómo se comporta la célula beta, reguladora de los niveles de glucosa en sangre, y por qué es importante su implementación electrónica a partir del modelo de Pernarowski que la describe. Además, se realiza la simulación numérica y síntesis electrónica del modelo propuesto. Finalmente, se analizan los resultados para los esquemas electrónicos: OpAmp's y CFOA's.

# Agradecimientos

Inicialmente quisiera agradecer a mi madre Rocío y a mi abuelita Celia, ya que a ellas les debo todos mis logros, gracias ellas he logrado alcanzar una meta más en mi vida, además de que siempre han sido y serán mi principal inspiración.

Agradezco a mi hermana Berenice por siempre estar a mi lado desde que nacimos, por apoyarme, escucharme y sobre todo por ser mi mejor amiga.

A mis tíos Jorge y Elena por siempre estar presentes en los momentos más importantes de mi vida y por todos sus consejos.

A mi pareja Rafael por su apoyo incondicional, sus consejos, por siempre estar a mi lado incluso en los momentos difíciles y por hacerme sentir bien siempre que lo necesito.

A mis asesores la Dra. Olga Guadalupe Félix Beltrán, el Dr. Jesús Manuel Muñoz Pacheco y el Dr. Ernesto Zambrano Serrano por haber confiado en mi y haberme dado la oportunidad de trabajar con ellos, por sus enseñanzas, consejos y sobre todo por haberme dado la oportunidad de conocerlos no sólo como asesores, sino como personas. A mi jurado el Dr. Arnulfo Luis Ramos, el Dr. Esteban Tlelo Cuautle y al Dr. Luis Abraham Sánchez Gaspariano por la atención brindada a mi trabajo y a sus correcciones, las cuales me ayudaron a superarme.

Agradezco al CONACYT por la beca de tesis de licenciatura no. 25898 mediante el proyecto CONACYT no. 258880 "Proyecto Apoyado por el Fondo Sectorial de Investigación para la Educación". Además, a los proyectos VIEP 2017, Cuerpo Académico BUAP-CA-276, Redes de Cuerpo Académico: Nanociencia y Nanotecnología por el soporte parcial proporcionado. Finalmente agradezco a la Facultad de Ciencias de la Electrónica de la BUAP por las facilidades e infraestructura brindada.

*Con amor a Rocío y Celia,  
mis dos mamás.*

# Introducción

Un sistema en general es una combinación de componentes que actúan conjuntamente para alcanzar un objetivo específico. Para diseñar un sistema es necesario empezar a partir de una predicción de su funcionamiento, tal predicción se basa en una descripción matemática de las características dinámicas del sistema[1]. La mayoría de los sistemas dinámicos reales (electrónicos, mecánicos, mecatrónicos, biológicos, químicos, etc.) se describen en términos de ecuaciones diferenciales y son no lineales[2], es decir que tienen memoria, cuyas salidas dependen no sólo de las entradas en ese mismo instante, sino también de sus derivadas o diferenciales finitas[3].

En el presente trabajo de tesis se realiza la implementación electrónica que describe la dinámica no lineal que representa la electrofisiología de la célula  $\beta$  pancreática según el modelo matemático propuesto por Pernarowski[4]. Este modelo permite conocer el comportamiento de una sola célula.

El cuerpo genera varios tipos de señales, como son las señales temporales generadas por los latidos del corazón, señales electrocardiográficas y señales electromiográficas, entre otras, las cuales tienen un papel muy importante al describir el correcto funcionamiento del cuerpo humano y su investigación ha sido de gran interés no solo en el entendimiento de su importancia para la salud, sino también para poder hallar una solución a un comportamiento irregular de estas mismas. En particular para este trabajo de tesis, se analizarán y reproducirán las señales generadas por las células  $\beta$  pancreáticas.

El páncreas es una glándula mixta que contiene un tejido exócrino y un tejido endócrino, este último está compuesto por miles de conjuntos de células, agrupadas en conjuntos conocidos como islotes de Langerhans. Entre las células que componen estos islotes se encuentran las células  $\beta$  en un 70 %, cuya función es la de producir y segregar insulina en el torrente sanguíneo cuando los niveles de glucosa aumentan con el objetivo de estimular al hígado a absorberla y así, regular los niveles de azúcar en la sangre[5]. Las células  $\beta$  se encuentran rodeadas por una membrana, que al sincronizarse con otras células en el islote de Langerhans, genera un potencial eléctrico con oscilaciones complejas. Estas se dividen en dos tipos de comportamiento; el primero se caracteriza por tener una fase activa con una escala de tiempo rápida, el otro por tener una fase pasiva o silenciosa con una escala de tiempo lenta. A la suma de ambos comportamientos se le conoce como *bursting cuadrado*, el cual da origen al *Bursting Electrical Activity* (BEA), actividad encargada de la función normal y sana del páncreas. En caso contrario, uno de los padecimientos más comunes a nivel mundial que podría desarrollarse es la aparición

de la diabetes a grandes rasgos, definida cuando las células  $\beta$  no generan BEA[6].

Existen diversos modelos matemáticos que describen el comportamiento de la célula  $\beta$ , sin embargo todos estos modelos tienen en común que poseen tres ecuaciones diferenciales ordinarias[6, 7], entre ellos el propuesto por Pernarowski es el más ampliamente utilizado por su fácil interpretación de la dinámica no lineal del páncreas[4]. Este modelo se compone por tres ecuaciones diferenciales acopladas, al variar algunos de sus parámetros se obtienen diferentes tipos de bursting, entre ellos el bursting cuadrado.

Es bien conocido que una parte importante de la validación de los modelos matemáticos es la reproducción experimental del fenómeno que modelan. Una de las aproximaciones para realizar la validación anterior es mediante la implementación electrónica del modelo matemático. Este tipo de aproximación es ampliamente utilizada para validar modelos de fenómenos complejos tales como el caos presente en sistemas dinámicos no lineales[1]. Además, la implementación electrónica de los modelos matemáticos permite estudiar la relación entrada-salida (excitaciones y respuestas) de un sistema [8]. Entre los usos que puede tener el realizar la implementación electrónica del comportamiento de la célula beta incluyen su uso en escenarios quirúrgicos y en laboratorios virtuales que ofrezcan la oportunidad de analizar diversas condiciones (padecimientos) de la célula  $\beta$  pancreática.

Por lo tanto, en este trabajo se propone el diseño de un circuito electrónico basado en amplificadores operacionales de voltaje (OpAmp's) y multiplicadores analógicos para emular el comportamiento dinámico de la célula  $\beta$ . En específico se utiliza la metodología de computación analógica para implementar las tres ecuaciones diferenciales del modelo matemático de Pernarowski. El diseño propuesto utiliza esquemas diferenciales para reducir el conteo de componentes electrónicos activos, los cuales permitieron reducir el número a catorce cuando se compara contra los veinticuatro de otros diseños antes publicados [9]. Además, se presentan los resultados de la aplicación de las técnicas de escalamiento en amplitud y escalamiento en frecuencia sobre el modelo de Pernarowski. Lo anterior nos permite controlar la amplitud del BEA, así como la escala de tiempo.

Una vez obtenido el sistema electrónico con OpAmp's se realiza su implementación con CFOA's (*Current Feedback Operational Amplifiers*). Esta implementación es importante debido a que los CFOA's poseen características diferentes de aquellas que poseen los amplificadores operacionales comunes, una de las más importantes es el que puede ser directamente diseñado en tecnologías de circuito integrado.

En la Figura 1 se muestra el diagrama de bloques del trabajo de tesis.

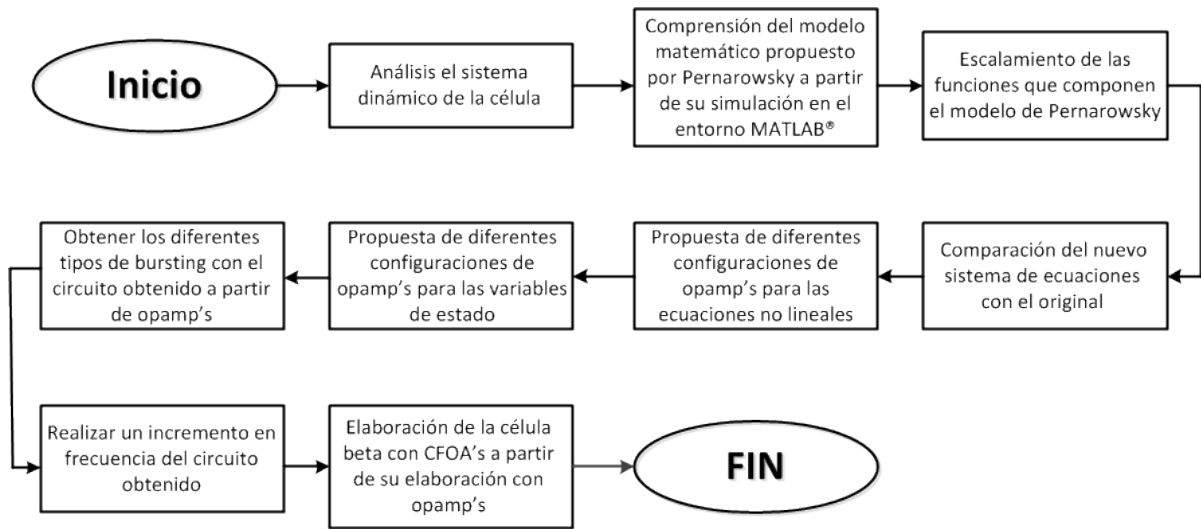


Figura 1: Diagrama de bloques del proceso para la elaboración de tesis.

En este trabajo de tesis se presenta en el capítulo 1 la fisiología de la célula beta pancreática. El capítulo 2 trata de la descripción matemática de la célula beta y las condiciones de bursting que se tienen, escalas de tiempo y condiciones iniciales. En el capítulo 3 ya se aborda la metodología para la implementación electrónica del modelo y en el capítulo 4 realizamos la implementación electrónica de la célula beta. Finalmente, en el capítulo 5 damos las conclusiones del trabajo. Adicionalmente, en el Apéndice A se presenta la evidencia del capítulo de libro producto de este trabajo de investigación.

Los objetivos planteados para el presente trabajo de tesis se describen a continuación.

## Objetivo general

Realizar la implementación electrónica que describe el comportamiento de la célula Beta pancreática basados en el modelo de Pernarowsky utilizando amplificadores operacionales de voltaje y retroalimentados en corriente.

## Objetivos específicos

1. Estudiar las características biológicas que describen una célula beta.
2. Analizar el modelo matemático propuesto por Pernarowsky.
3. Analizar la dinámica no lineal mediante la herramienta Matlab del modelo de Pernarowski.

4. Proponer una configuración con base en OpAmp's para la implementación electrónica del modelo.
5. Proponer una configuración con base en CFOA's para la implementación electrónica del modelo.
6. Realizar simulaciones en SPICE de ambos diseños: OpAmp's y CFOA's.
7. Discutir y comparar resultados.

# Capítulo 1

## Fisiología de la célula beta pancreática

Dado el objetivo de este trabajo de tesis es importante conocer en, primer lugar, cómo se comporta la célula beta, en que consiste la función que realiza en el cuerpo humano y por qué es importante su correcto funcionamiento.

### 1.1. Células excitables

La célula es la unidad básica de vida y para su supervivencia debe mantener condiciones internas que permitan el desarrollo de sus reacciones bioquímicas esenciales sin importar los cambios en el exterior. Todas las células realizan reacciones bioquímicas internas esenciales, por lo que poseen una membrana plasmática o membrana celular o con permeabilidad selectiva que la rodea[10].

Las células pueden clasificarse en excitables y no excitables. Las células no excitables mantienen un potencial en membrana en equilibrio constante, mientras que las excitables responden con un potencial de acción ante estímulos suficientemente fuertes.

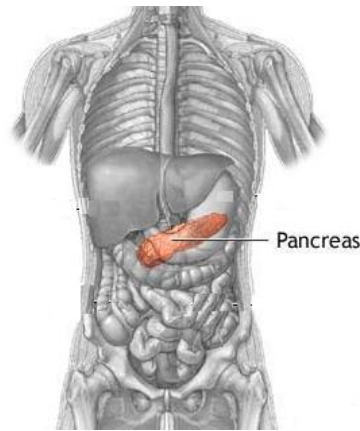
El potencial de acción de una célula se denomina como el cambio rápido en el potencial de su membrana en respuesta a un estímulo externo, este estímulo puede ser eléctrico, químico, mecánico, fotónico, entre otros. Si se aplica un estímulo lo suficientemente fuerte para activar el potencial de acción, se dice que se ha sobrepasado el umbral de despolarización de la célula[11].

Los cambios de potencial en la membrana producidos durante el potencial de acción son ocasionados por cambios en la conductancia de los iones  $K^+$  y  $Na^+$  como consecuencia de la apertura y cierre de canales específicos para estos iones y que están gobernados por voltaje. El potencial de acción es de tipo todo o nada, es decir, alcanzado el umbral de disparo se desencadena completamente[2].

Como parte de las células excitables se encuentran las células nerviosas o neuronas, las células musculares, las células sensoriales como los receptores de la vista y oído, las células secretoras como las salivales y la parótida, además las relacionadas con el sistema endocrino, como las de los islotes de Langerhans[6].

## 1.2. Páncreas e Islotes de Langerhans

El páncreas es una glándula mixta que se localiza en el abdomen y mide aproximadamente seis pulgadas en los seres humanos, es un órgano alargado, cónico, localizado transversalmente en la parte dorsal del abdomen, detrás del estómago, como se muestra en la Figura 1.1<sup>1</sup>. Al lado derecho del páncreas se le denomina cabeza del páncreas y se encuentra en la curvatura del duodeno, que es la primera porción del intestino delgado. El cuerpo del páncreas se extiende ligeramente hacia arriba y su final llamado cola, termina cerca del bazo[12].



*Figura 1.1: Páncreas en el cuerpo humano.*

El páncreas posee un tejido exocrino que abarca un 98 % o 99 % y un tejido endocrino, donde el tejido exocrino está conformado por células acinares productoras de enzimas digestivas; y el tejido endocrino está compuesto miles de células agrupadas en conjuntos conocidos como islotes de Langerhans, ver Figura 1.2<sup>2</sup>, que producen hormonas que mantienen la homeostasis de la glucosa. Estos islotes representan alrededor del 1 % del peso de la glándula, que son aproximadamente de uno a dos millones de islotes[13].

---

<sup>1</sup>Propiedad de Mtra. Lourdes García Jiménez

<sup>2</sup>Autora: Ana B. Roper

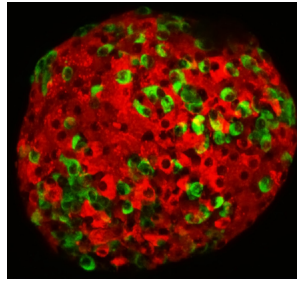


Figura 1.2: Imagen de un islote de Langerhans obtenida por microscopía confocal. En rojo están marcadas las células beta productoras de insulina y en verde las alfa secretoras de glucagón, hormona cuya principal función es estimular la producción de glucosa por el hígado.

Los islotes de Langerhans son clústeres semiesféricos que contienen entre 1000 y 3000 células aproximadamente con un diámetro aproximado de  $200\mu m$  a  $300\mu m$  que se distribuyen de manera irregular dentro del páncreas[14]. Un islote de Langerhans adulto contiene cuatro tipos celulares diferentes, como se muestra en la Figura 1.3: las células productoras de insulina o  $\beta$ , que representan 70%; células productoras de glucagón o  $\alpha$ , que representan 20%; las células productoras de somatostatina o  $\delta$ , que representan entre 5 a 10%, y las células productoras del polipéptido pancreático o PP, que abarcan alrededor del 2%, de estas células son de gran importancia las células  $\beta$  ya que estas al sincronizarse entre ellas mismas segregan insulina, la cual es muy importante ya que es la hormona encargada de regular los niveles de glucosa en el torrente sanguíneo, de no realizarse correctamente esta función, puede presentarse hiperglucemia que puede llegar a convertirse en diabetes[5, 15].

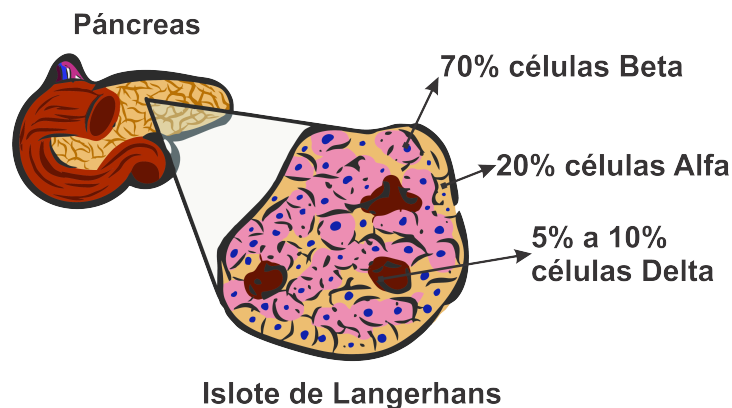


Figura 1.3: Ubicación del islote de Langerhans en el páncreas, así como las distintas células que se encuentran en él.

### 1.3. Electrofisiología de la célula pancreática

La célula  $\beta$  pancreática es una célula animal que muestra una electrofisiología similar a la de la neurona de los mamíferos, la cual esta compuesta principalmente de un núcleo, mitocondria y una membrana que la aísla del medio; dentro y fuera de la membrana se encuentran sustancias químicas cargadas eléctricamente, las cuales al interactuar entre sí generan una diferencia de potencial, como se observa en la Figura 1.4. Esta diferencia de potencial se puede ver como una onda eléctrica que viaja a lo largo de la membrana celular modificando su distribución de carga, conocida como *potencial de acción*, el cual se genera cuando en la membrana se activan y desactivan canales iónicos, los cuales se asimilan a compuertas[16].

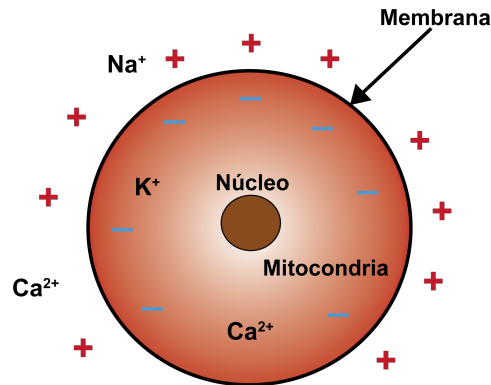


Figura 1.4: Fisiología y sustancias químicas de la célula  $\beta$ .

En la célula  $\beta$  existen dos canales iónicos principales: el canal de activación de Potasio y el canal de concentración de sustancias químicas o calcio, al activarse o abrirse los canales de activación de potasio existe un intercambio entre sodio ( $\text{Na}^+$ ) y potasio ( $\text{K}^+$ ) dentro y fuera de la membrana, mientras que al activarse el canal de calcio existe un intercambio entre varias sustancias químicas, dentro de las cuales el calcio intracelular y calcio en el retículo endoplasmático es el encargado del potencial de acción. El intercambio de estas sustancias genera el cambio de potencial antes mencionado, el cual se describe como oscilaciones complejas generadas cuando las células  $\beta$  se sincronizan con otras células en el islote de Langerhans y a diferencia de las neuronas se genera en función de la concentración de glucosa, es decir, a medida que aumenta la concentración de glucosa la anchura del impulso eléctrico aumenta generando un tren continuo de potenciales de acción u oscilaciones complejas del potencial eléctrico[13, 17]. Este comportamiento se puede observar en la Figura 1.5.

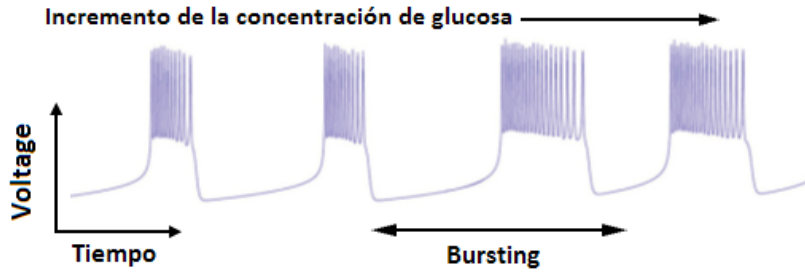


Figura 1.5: Comportamiento del BEA al aumentar la concentración de glucosa.

Estas oscilaciones se dividen en dos tipos de comportamiento: el primero se caracteriza por tener una fase activa con una escala de tiempo rápida y el segundo por tener una fase pasiva o silenciosa con una escala de tiempo lenta. A la suma de ambos comportamientos se le conoce como *bursting* cuadrado, ver Figura 1.6, el cual da origen al *Bursting Electrical Activity* (BEA), actividad encargada de la función normal y sana del páncreas[17, 18]. 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[19, 20], donde la meseta de potencial eléctrico generada en la fase activa determina la cantidad de insulina liberada de la célula[21].

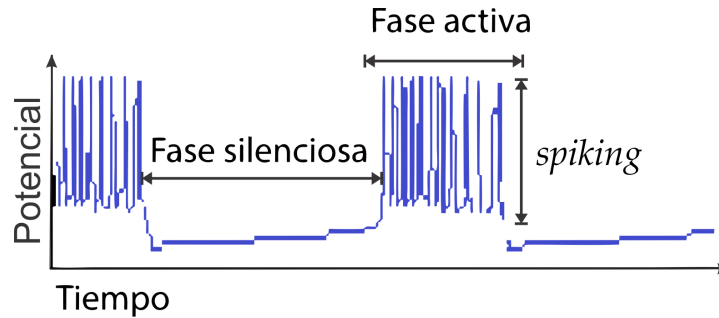


Figura 1.6: Estado de *spiking*, estado silencioso y fase activa en el *bursting* de una célula activa.

Durante la fase activa donde se generan oscilaciones rápidas, estas tienen una amplitud que va desde  $-30\text{mV}$  a  $-50\text{mV}$  y se producen cuando la concentración de glucosa extracelular toma valores por encima de  $7\text{mM}$  (Moles). Durante la fase silenciosa la membrana celular se encuentra en estado de reposo en un potencial de  $-70\text{mV}$  y ocurre cuando la concentración de glucosa extracelular se encuentra por debajo de los  $5\text{mM}$ [14]. Como tal no existe una medida exacta de la frecuencia del BEA debido a que, tanto la frecuencia del *BEA* como del *spiking* dependen de la concentración de glucosa en la sangre[22].

## 1.4. Comunicación celular

La coordinación entre las células de los islotes es de suma importancia para el envío de señales. Debido a que la interacción entre estas conlleva a la segregación de insulina dentro del páncreas, esto es posible debido a que se encuentran conectadas por medio de uniones *gab* o hendidura, que son los canales intercelulares que permiten el paso del agua, iones y pequeñas moléculas. Debido a esto, la mayoría de las células producen bursting sincronamente[17]. Estas uniones *gab* solo se presentan entre células  $\beta$ , mientras que entre célula  $\beta$  y no  $\beta$  es por otro tipo de comunicación[16, 23].

Las uniones tipo *gab* o 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 y permite la conexión eléctrica de las células que se unen y crean una red de comunicación en las células del mismo tejido[14].

Este tipo de comunicación es muy veloz, ya que se presenta dentro del citoplasma y no lo abandona, por lo que no está sometido a la interferencia de agentes externos.

Por otro lado, existen casos en los que la cantidad de células dentro del islote es insuficiente, por lo que la sincronización no ocurre y el sistema falla. También existen diferentes tipos de bursting distintos al cuadrado característico de la célula beta que representan actividad irregular asociada también con deficiencias en la generación y secreción de insulina.

Dada la importancia del estudio del comportamiento que presenta la célula  $\beta$  el cual tiene una función muy importante en el cuerpo humano, es muy importante tener un modelo matemático que describa correctamente toda su dinámica, por lo que para esta tesis se opta por el modelo de Pernarowski, el cual se presenta en el siguiente capítulo.

# Capítulo 2

## Modelo de Pernarowski para la célula beta

Cualquier fenómeno que se quiera estudiar necesita ser modelado matemáticamente, tal es el caso del bursting generado por la célula  $\beta$ , el cual tiene varios modelos que lo describen, sin embargo el modelo de Pernarowski es el más ampliamente utilizado por su capacidad para describir correctamente el comportamiento de la célula pese a ser un modelo compacto.

### 2.1. Teoría de sistemas

En la naturaleza se presentan varios fenómenos biológicos que generan una amplia variedad de señales y en la actualidad es preciso conocer las características básicas que presentan, estas señales son funciones de una o más variables independientes las cuales contienen información acerca de la naturaleza o comportamiento de algún fenómeno biológico o comportamental[24].

Un *sistema* es una combinación de componentes que actúan conjuntamente para alcanzar un objetivo en específico respondiendo a señales particulares produciendo otras señales. Por ejemplo, el voltaje y la corriente son señales que si se aplican a un sistema tal como un circuito eléctrico, este responde generando nuevos voltajes y corrientes[1].

Una *señal* describe fenómenos físicos y contiene el patrón de variación de la información. Las señales se representan matemáticamente como funciones de una o más variables independientes. Por su naturaleza las señales pueden variar de forma continua en el tiempo o evolucionar tomando sólo algunos puntos discretos[25].

Para un sistema de tiempo continuo, un *estado* se define como la cantidad mínima de información necesaria en un instante para que conociendo la entrada a partir de ese instante, se pueda determinar cualquier variable del sistema en cualquier instante posterior. Esta cantidad mínima se representa por un conjunto de variables  $x_i(t)$  cuyos valores dependen del estado  $t$  considerado denominadas *variables de estado* del sistema. Este conjunto de variables  $x(t)$  recibe el nombre de **vector de estado**[26, 27].

Los sistemas dinámicos contienen variables de estado que siguen una serie de reglas temporales y pueden ser descritos por un sistema de ecuaciones cuyos parámetros cambian con respecto a alguna variable, que por lo general es el tiempo. Así, la evolución temporal de los sistemas dinámicos puede ser descrita por ecuaciones diferenciales.

La importancia del estudio de sistemas dinámicos reales surge a partir de una de las principales limitantes en el estudio de los sistemas no lineales, ya que debido a su complejidad, en la mayoría de los casos no se podrán encontrar soluciones analíticas exactas por lo que su análisis, la predicción de estados futuros y control son extremadamente complejos, aún en sistemas en apariencia simples[24].

Los sistemas dinámicos se clasifican en lineales y no lineales, los sistemas dinámicos lineales cumplen con el principio de superposición. Este principio establece que la respuesta producida por la aplicación simultánea de dos funciones de excitación diferentes o entradas, es la suma de dos respuestas individuales, por lo que las complicadas soluciones de las ecuaciones diferenciales se pueden obtener de la suma de soluciones simples, mientras que los sistemas no lineales u oscilatorios en general no tienen soluciones analíticas y son aquellos donde la dependencia entre las variables del sistema es no lineal. Cabe destacar que la mayoría de los sistemas que describen fenómenos biológicos son no lineales[1].

Un sistema dinámico puede ser autónomo, es decir, no requerir una señal de excitación externa, donde las ecuaciones diferenciales del espacio de estado tienen la siguiente forma:

$$\dot{x} = f(x),$$

donde  $x \in \mathfrak{R}$ .

Para diseñar un sistema es de gran importancia realizar una predicción de su funcionamiento, la forma más eficaz para realizar tal predicción se basa en una descripción matemática de las características dinámicas del sistema, a esta descripción matemática se le llama *modelo matemático*[1].

Para relizar el modelo matemático que describa un sistema en específico es de gran importancia conocer las condiciones iniciales en las que el sistema realiza su función correctamente, sin embargo en sistemas reales no se cuenta con las condiciones iniciales exactas, pero existen métodos matemáticos que pueden ayudar a encontrar estas condiciones iniciales.

## 2.2. Modelo de Pernarowski

Actualmente existen varios modelos matemáticos que describen fenómenos biológicos, estos describen fielmente las observaciones experimentales del fenómeno al que hacen referencia, sin embargo no necesariamente se obtienen soluciones cuantitativas exactas. Los modelos matemáticos pueden clasificarse como biofísicos o fenomenológicos[1, 28].

La membrana de la célula  $\beta$  presenta un potencial descrito por un patrón complejo de oscilaciones denominado *bursting*, el cual se presenta a través del proceso conocido como

glucolisis, este proceso es descrito por varios modelos matemáticos, los cuales no siempre proporcionan soluciones explícitas, ya que las ecuaciones que describen las funciones de la célula, así como los parámetros empleados son muy complejos. Entre estos modelos se encuentra el propuesto por Pernarowski, el cual permite simular el comportamiento de una sola célula beta dentro del islote de Langerhans. Este modelo permite ajustar los parámetros internos, de tal manera que es posible simular células que producen bursting de manera regular, irregular o que no producen bursting[4, 7, 17]. Tal modelo se compone de tres ecuaciones diferenciales acopladas. Estas se pueden dividir en dos subsistemas, uno rápido y uno lento[4] (2.1), donde el subsistema rápido está dado por las ecuaciones:

$$\begin{aligned}\dot{u} &= f(u) - \omega - c, \\ \dot{\omega} &= \omega_{\infty}(u) - \omega,\end{aligned}$$

mientras que el subsistema lento es descrito por

$$\dot{c} = \epsilon(h(u) - c), \quad (2.1)$$

donde:

- $u$  representa el potencial de la membrana o potencial de acción, el cual es una onda eléctrica que viaja a lo largo de la membrana celular modificando su distribución de carga eléctrica. El potencial de acción se genera debido a un cambio de polarización conocido como despolarización[29].
- $\omega$  representa el voltaje del canal de activación de potasio. El proceso de despolarización se lleva a cabo cuando se activan o se abren los canales de potasio  $K^{+}$  en la membrana celular, mientras se encuentra abierto el canal se realiza un intercambio de Sodio  $Na^{+}$  y  $K^{+}$  entre la célula y su exterior generando un cambio de potencial[29].
- $c$  representa la concentración de sustancias que regulan el BEA, tales como calcio intracelular, calcio en el retículo endoplásmico y ADP[2]. La activación de canales iónicos depende de la concentración de estas sustancias, donde el  $Ca^{2+}$  es el encargado de la duración del potencial de acción[29, 30].

La interacción de los componentes químicos de la célula se puede entender mejor observando la Figura 2.1.

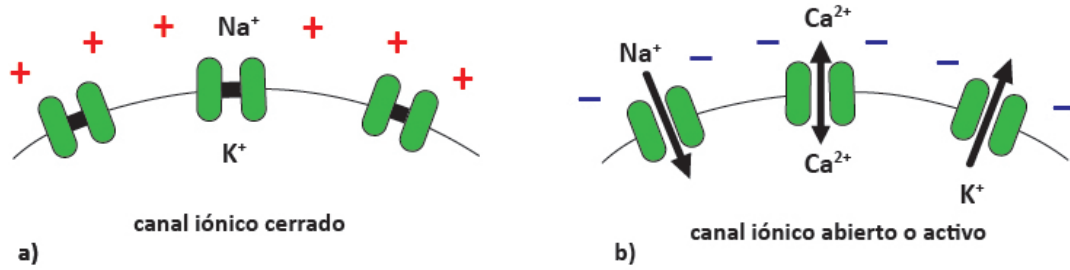


Figura 2.1: Comportamiento del potencial de acción de la membrana: a) canales iónicos cerrados: no existe interacción entre componentes químicos, b) canales iónicos abiertos: existe intercambio de componentes químicos y cambio en el potencial de la membrana.

El modelo matemático de Pernarowski presenta funciones no lineales de las cuales se deriva el bursting. Estas no linealidades son polinomios de tercer grado dependientes de la variable  $u$ , representadas por las funciones  $f(u)$ ,  $\omega_\infty(u)$  y  $h(u)$ . Estas funciones tienen interpretaciones biológicas relativas al diferencial de potencial iónico y al canal de conductancias (1.2)[4], estas funciones están representadas por las ecuaciones en (2.2). Las cuales en investigaciones pasadas se ha propuesto utilizar funciones lineales a trozos (PWL) para estudiar la dinámica no lineal de un sistema complejo[2, 31, 32].

$$\begin{aligned}
 f(u) &= -\frac{a}{3}u^3 + a\hat{u}u^2 + (1 - a(\hat{u}^2 - \eta^2))u, \\
 \omega_\infty(u) &= (1 - \frac{a}{3})u^3 + a\hat{u}u^2 - (2 + a(\hat{u}^2 - \eta^2))u - 3, \\
 h(u) &= \beta(u - u_\beta),
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

donde los parámetros  $\beta$ ,  $u_\beta$ ,  $\alpha$ ,  $\hat{u}$  y  $\eta$  se pueden ajustar dependiendo del comportamiento celular que se quiera representar.

Los parámetros  $\beta$  y  $u_\beta$  se describen como parámetros lentos, ya que solo se encuentran presentes en el subsistema lento. Análogamente, los parámetros rápidos  $\alpha$ ,  $\hat{u}$  y  $\eta$  son aquellos que solo se encuentran en el subsistema rápido.

Cabe mencionar que el modelo de Pernarowski describe únicamente la dinámica de una célula  $\beta$  aislada y que es un modelo de tipo comportamental, por lo que los parámetros que lo componen no tienen un significado biológico exacto.

Dependiendo de los niveles de glucosa en la sangre, las células beta se encargan de liberar insulina, este proceso está fuertemente ligado con las fases activa y pasiva que muestran la membrana de la célula.

### 2.2.1. Célula beta activa y pasiva

Cuando las concentraciones de glucosa son bajas, las células beta intactas no producen bursting, a concentraciones medias algunas pueden generar bursting, mientras que a altas concentraciones todas las células producen bursting. Por lo que la duración de la fase activa depende de la concentración de glucosa[33].

Pernarowski propone en su modelo matemático distintos parámetros para las ecuaciones que describen la célula  $\beta$ , con los cuales, al tomar distintos valores se puede observar su fase activa y pasiva, así como otras formas de bursting[4].

Los parámetros para la célula beta activa, la cual muestra *bursting cuadrado* son:

$$a = \frac{1}{4}, \quad \eta = \frac{3}{4}, \quad \hat{u} = \frac{3}{2}, \quad \beta = 4, \quad u_\beta = -0.954, \quad \varepsilon = 0.0025. \quad (2.3)$$

De igual forma los parámetros para los sistemas inactivos que no generan bursting son:

$$a = \frac{1}{4}, \quad \eta = \frac{3}{4}, \quad \hat{u} = \frac{3}{2}, \quad \beta = 4, \quad u_\beta = -1.5, \quad \varepsilon = 0.0025. \quad (2.4)$$

### 2.2.2. Tipos de bursting

La célula  $\beta$  además de presentar comportamiento activo e inactivo, también presenta irregularidades, representadas por diferentes tipos de oscilaciones o burstings. Una de las cualidades más importantes del modelo matemático propuesto por Pernarowsky, es la facilidad de observar estos tipos de bursting sólo cambiando los valores de algunos parámetros, siendo más específicos  $\eta$  y  $\hat{u}$  con los cuales se pueden observar el bursting de onda cuadrada, beating, bursting parabólico, semi-parabólico y tapered. Estos tipos de bursting son definidos a continuación:

- El bursting de onda cuadrada es similar al BEA de la célula beta, los picos caracterizan la fase activa, si  $n$  es el número de picos y  $u_n$  el valor de  $n$  en cada máximo local  $u_n$  es casi constante.
- Beating es periódico y de fase activa.
- Bursting parabólico, debido a que el perfil de la señal asemeja una parábola.
- Comportamiento semi-parabólico, cuando el mínimo local de la fase activa cae por debajo del valor de  $u$  en la fase pasiva.
- Tapered, muestra una fase activa sobre amortiguada.

En la Tabla (2.1) se presentan los valores de  $\eta$  y  $\hat{u}$  para generar los distintos tipos de bursting.

$\eta$	$\hat{u}$	Tipo de oscilación
$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{2}$	Bursting de onda cuadrado
1	$\frac{3}{2}$	Beating
$\frac{3}{4}$	1	Bursting de amplitud parabólica
$\frac{5}{4}$	1	Bursting semi-parabólico
$\frac{1}{2}$	$\frac{9}{4}$	Tapered

Tabla 2.1: Valores de  $\eta$  y  $\hat{u}$  para obtener diferentes tipos de bursting.

### 2.3. Simulación en MATLAB del modelo de Perna-rowski

En primer lugar se simularon en MATLAB las funciones no lineales  $f(u)$ ,  $\omega(u)$  y  $h(u)$ , tomando en cuenta los parámetros dados por Pernarowski para generar el comportamiento de una célula activa o *bursting cuadrado* mostrado en (2.3). Para esto, a la variable  $u$  se le dieron los valores de  $-2$  a  $4$  obteniendo la forma mostrada en la Figura 2.2, donde se observa un comportamiento no lineal. Cabe mencionar que la forma de estas funciones no tiene un significado que se pueda comparar con el comportamiento de la célula  $\beta$ , ya que solo se describen como funciones no lineales dentro del sistema[12].

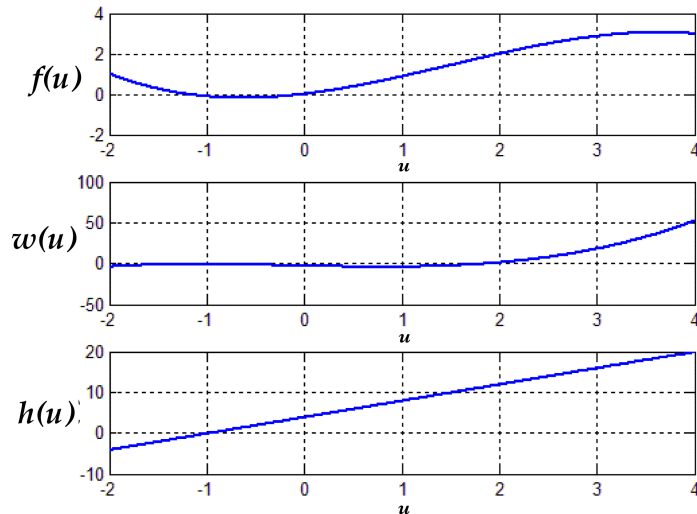


Figura 2.2: Gráficas de los polinomios dependientes de  $u$ :  $f(u)$ ,  $\omega_\infty(u)$  y  $h(u)$  dependientes del parámetro  $u$ .

Como se mencionó anteriormente, las funciones no lineales se encuentran dentro del

modelo completo de Pernarowski en variables de estado, mostrado en (2.1), las cuales tienen como objetivo describir el comportamiento de la célula  $\beta$  la cual presenta normalmente un estado activo e inactivo. Para observar dicho comportamiento también se realizó un programa en MATLAB que mostrara la respuesta de las variables de estado de Pernarowski, con sus respectivos parámetros para generar estos comportamientos, dados en (2.3) y (2.4), teniendo así los resultados que se muestran en la Figura 2.3.

Observando la respuesta activa, cuando la variable de estado  $c$ , que representa la concentración de calcio y otras sustancias que regulan el BEA aumentan, la célula entra en fase activa, que fisiológicamente corresponde al momento de generación de insulina. Por otro, lado cuando decrece la variable  $c$  las oscilaciones del potencial de la membrana se detienen y tiene lugar la fase silenciosa, donde los niveles de glucosa son normales.

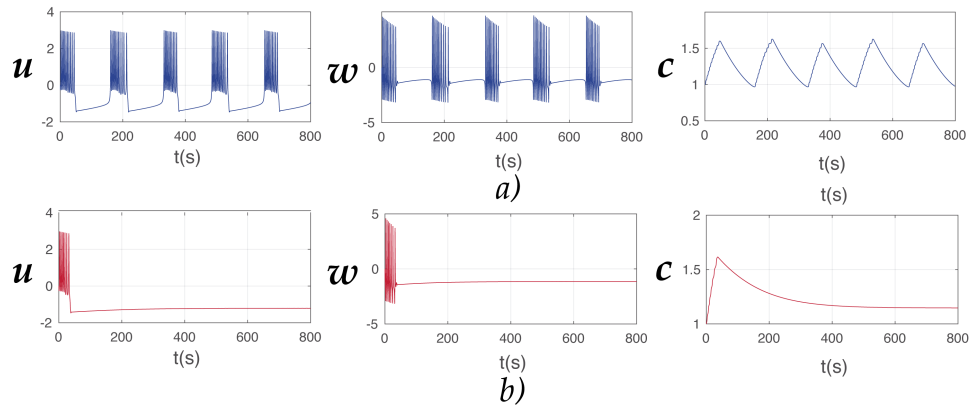


Figura 2.3: Comportamiento de las variables de estado de la célula  $\beta$   $u$ ,  $w$  y  $c$  con respecto al tiempo: a) respuesta de estado activo y b) comportamiento inactivo.

Sin embargo como se mencionó anteriormente del modelo de Pernarowski, también se pueden visualizar los distintos tipos de bursting o irregularidades del comportamiento de la célula  $\beta$ , estos también se simularon en MATLAB tomando en cuenta los datos dados en la Tabla 2.1.

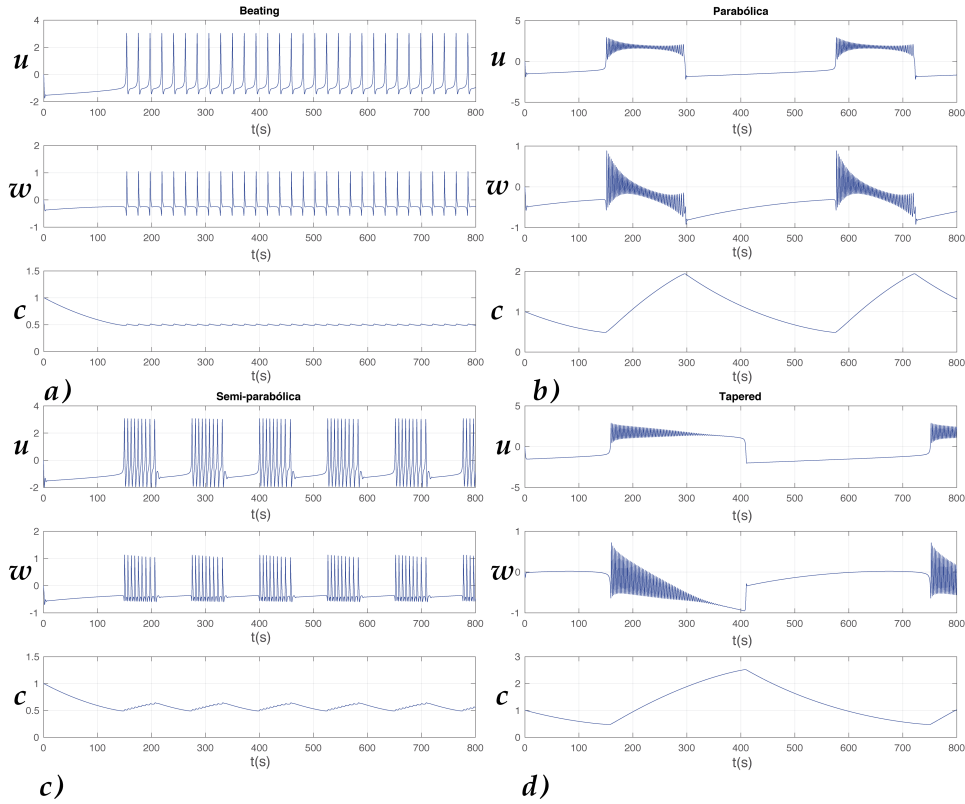


Figura 2.4: Diferentes tipos de bursting variando  $\eta$  y  $\hat{u}$ : a) bursting cuadrado, b) beating, c) parabólico, d) semi-parabólico y e) tapered.

## 2.4. Escala de tiempo $\epsilon$

En el modelo de Pernarowski, más específicamente dentro del subsistema lento se encuentra la variable  $\epsilon$ , la cual define la escala de tiempo del bursting y spiking. Al variar este parámetro el bursting se mantiene fijo en los valores típicos, pero la escala de tiempo se modifica en proporción casi lineal, este comportamiento se puede observar claramente en la simulación realizada en MATLAB que se muestra en la Figura 2.5 para tres valores diferentes dados a  $\epsilon$ .

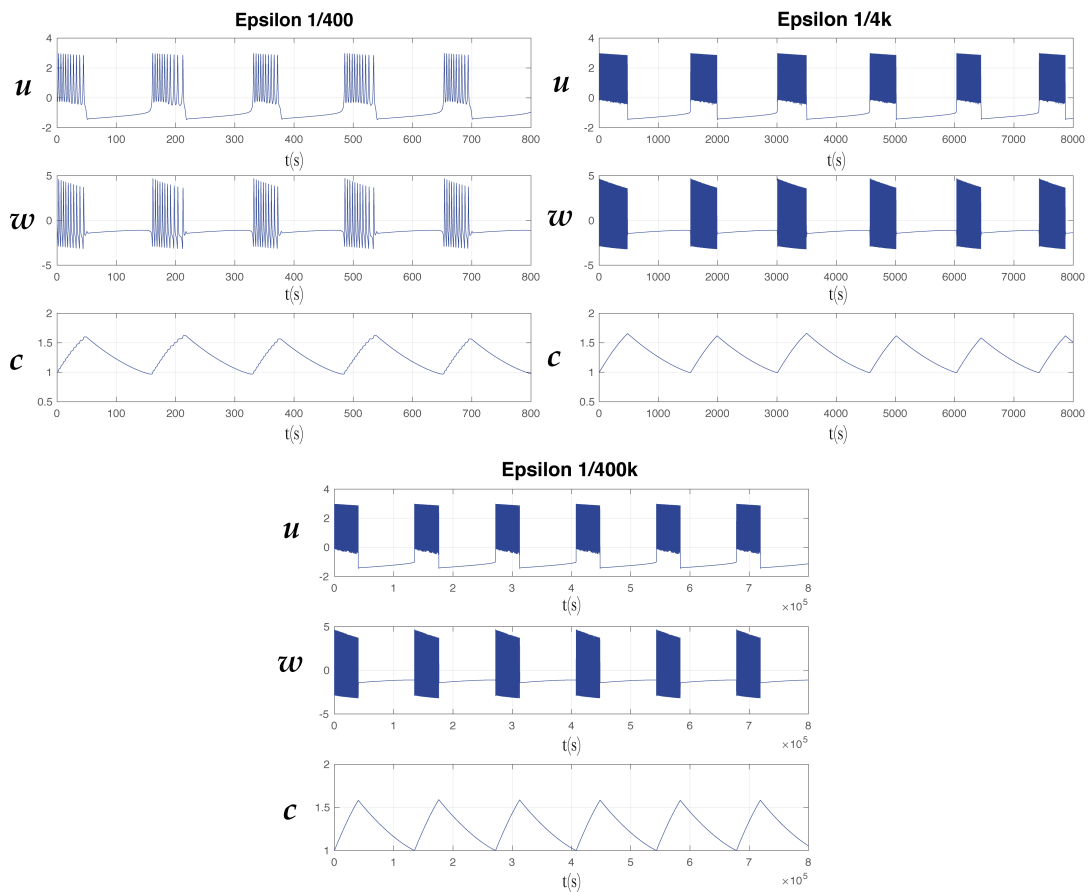


Figura 2.5: Variaciones de escala de tiempo en el sistema  $\epsilon$ .

Una vez comprendido el comportamiento del modelo de Pernarowski a partir de las simulaciones realizadas, se planteo la implementación electrónica del modelo, para ello se debe de tener en cuenta cierta metodología.

# Capítulo 3

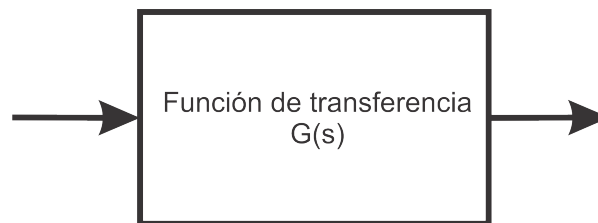
## Metodología para la implementación electrónica

El llevar a cabo la implementación electrónica de un modelo matemático no es tan simple, para ello se deben tener en cuenta ciertos conocimientos previos para poder trasladar el modelo correctamente, por lo que es necesario estudiarlos, en este caso es importante conocer la teoría de los diagramas de bloques, así como el funcionamiento de los OpAmp's y CFOA's.

### 3.1. Diagramas de bloques

Un sistema puede estar conformado por varios componentes o variables. Frecuentemente se usan diagramas en el análisis y diseño de sistemas con el objetivo de mostrar las funciones realizadas por cada uno de estos componentes, los cuales son llamados diagramas de bloques.

Un diagrama de bloques es una representación gráfica de las funciones realizadas por cada componente y del flujo de señales. Tal diagrama describe las interrelaciones que existen entre las diferentes componentes. A diferencia de una representación matemática puramente abstracta, un diagrama de bloques tiene la ventaja de indicar de forma más realista los flujos de la señal del sistema real[1].



*Figura 3.1: Elemento de un diagrama de bloques.*

En un diagrama de bloques todas las variables del sistema están conectadas unas

con otras a través de bloques funcionales, ver Figura 3.1. El bloque funcional o simplemente bloque es un símbolo de la operación matemática sobre la señal de entrada en el bloque que produce la salida. La combinación de diagramas de bloques y funciones de transferencia es una herramienta poderosa para representar sistemas de control[1, 27].

Las ventajas de una representación en diagrama de bloques consisten en la facilidad de formar diagramas de bloques totales para el sistema entero, de tal manera que exista la posibilidad de evaluar la contribución de cada componente al funcionamiento total del sistema.

En general, la operación funcional del sistema puede visualizarse más pronto examinando el diagrama de bloques que examinando el sistema físico directamente. Un diagrama de bloques contiene información concerniente al comportamiento dinámico, pero no incluye información alguna acerca de la construcción física del sistema. Se pueden trazar numerosos diagramas de bloques diferentes de un sistema dependiendo del punto de vista del análisis.

Los diagramas de bloques tienen configuraciones algebraicas, conocidas como álgebra de diagramas de bloques, las cuales facilitan su interpretación.

Considerando un sistema con ganancias  $G_1(s)$  y  $G_2(s)$ , las cuales representan funciones de transferencia, en la Figura 3.2 se muestran las configuraciones básicas de álgebra de diagrama de bloques[27].

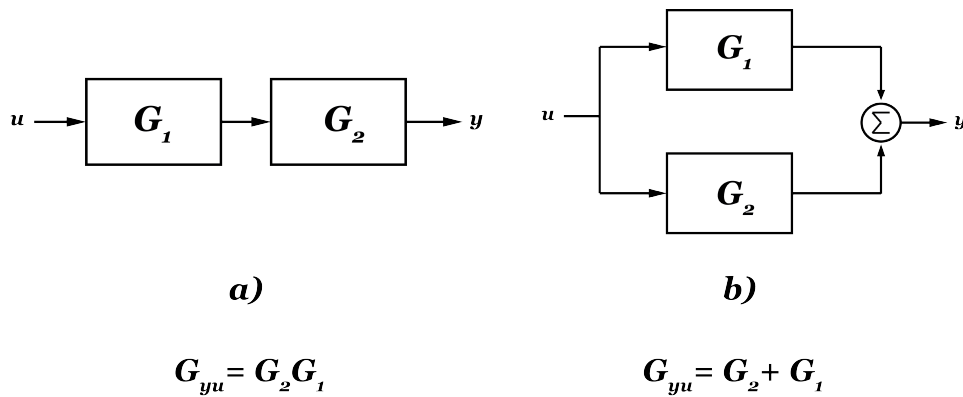


Figura 3.2: Interconexiones de sistemas: a) serie y b) paralelo.

De la Figura 3.2 (b) se puede observar el uso del *punto suma*, el cual, como su nombre lo dice tiene la función de sumar/restar funciones que tengan las mismas dimensiones y unidades.

### 3.2. OpAmp's y CFOA's

Un *amplificador operacional* es un elemento de circuitos diseñado para realizar operaciones matemáticas de suma, resta, multiplicación, división, diferenciación e integración.

El amplificador operacional consta de un complejo sistema de resistores, transistores, capacitores y diodos, para mayor facilidad se representa como un dispositivo único, generalmente conocido como *OpAmp*, ver Figura 3.3. El OpAmp consta de una entrada inversora(-), una entrada no inversora (+), una salida, un suministro de potencial positivo, y un suministro de potencial negativo[34].

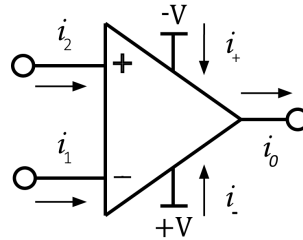


Figura 3.3: Símbolo que representa un OpAmp y su respectiva alimentación.

Para utilizar un OpAmp es necesario conocer su funcionamiento, en la Figura 3.3 se pueden observar las corrientes que pasan por el circuito, de manera que por leyes de Kirchoff se obtiene que la corriente de salida es la siguiente:

$$i_0 = i_1 + i_2 + i_+ + i_- \quad (3.1)$$

Del modelo equivalente, en la Figura 3.4 se puede observar que la sección de salida consta de una fuente controlada por tensión en serie con la resistencia de salida  $R_0$ , la cual es una resistencia de Thevenin, vista desde la salida, y la resistencia de entrada  $R_i$  es la resistencia de Thevenin, vista desde la entrada. La tensión de entrada  $v_d$  está dada por:

$$v_d = v_2 - v_1, \quad (3.2)$$

donde  $v_1$  es la tensión de entrada en la terminal inversora y  $v_2$  es la tensión de entrada en la terminal no inversora, por lo que la tensión de salida está dada por la ecuación (3.3) donde  $A$  es la ganancia en lazo abierto[34].

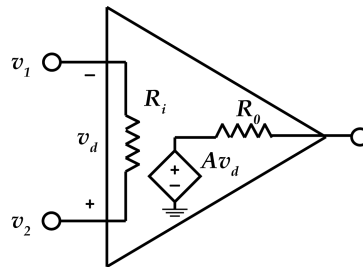


Figura 3.4: Circuito equivalente de un amplificador operacional no ideal.

$$v_0 = Av_0 = A(v_2 - v_1). \quad (3.3)$$

Generalmente para mayor facilidad se utilizan OpAmp's ideales. Un OpAmp es ideal si tiene las siguientes características:

1. Ganancia infinita de lazo abierto,  $A \simeq \infty$ .
2. Resistencia de entrada infinita,  $R_i \simeq \infty$ .
3. Resistencia de salida cero,  $R_0 \simeq 0$ .

Teniendo las anteriores consideraciones se puede llegar a las siguientes conclusiones:

$$i_1 = 0, \quad i_2 = 0, \quad v_1 = v_2. \quad (3.4)$$

Como se mencionó anteriormente, el OpAmp se usa generalmente para realizar operaciones matemáticas, la manera en que se realizan estas operaciones es con una configuración de resistencias tal que la ganancia de la salida se vea afectada, representando la operación matemática que se desee. En la Figura 3.5 se muestran las siguientes configuraciones más comunes de OpAmp's, las cuales se describen a continuación:

- **Amplificador inversor.** El OpAmp inversor invierte la polaridad de la señal de entrada mientras la amplifica, la salida de tensión dada en la Figura 3.5 se representa de la siguiente forma:

$$v_0 = -\frac{R_f}{R_1}v_1. \quad (3.5)$$

- **Amplificador no inversor.** Un OpAmp no inversor es un circuito diseñado para suministrar una ganancia en tensión positiva, dada la Figura 3.6, su salida está representada por:

$$v_0 = \left(1 + \frac{R_f}{R_1}\right)v_1. \quad (3.6)$$

- **Amplificador sumador.** En la Figura 3.7 se muestra un OpAmp sumador, como su nombre lo dice, se encarga de sumar las entradas que se le aplican por lo que su salida en tensión se representa de la siguiente forma:

$$v_0 = -\left(\frac{R_f}{R_1}v_1 + \frac{R_f}{R_2}v_2 + \frac{R_f}{R_3}v_3\right). \quad (3.7)$$

- **Amplificador diferencial.** Un OpAmp diferencial o restador representado en la Figura 3.8 es un dispositivo que amplifica la diferencia entre dos entradas pero rechaza toda señal común a las dos entradas. La ecuación que representa su salida es la siguiente:

$$v_0 = v_2 \left( \frac{R_4}{R_3 + R_4} \right) \left( 1 + \frac{R_2}{R_1} \right) - v_1 \frac{R_2}{R_1}. \quad (3.8)$$

Sin embargo, si  $R_1 = R_3$  y  $R_2 = R_4$  se tiene la siguiente igualdad:

$$v_0 = \frac{R_2}{R_1}(v_2 - v_1), \quad (3.9)$$

- **Amplificador integrador.** Dado por

$$i(t) = \frac{v_i(t)}{R}. \quad (3.10)$$

La tensión de salida es:

$$\begin{aligned} v_0(t) &= \frac{1}{C} \int_0^t i(t) dt + v_0, \\ v_0(t) &= -\frac{1}{RC} \int_0^t v_i dt. \end{aligned} \quad (3.11)$$

Los OpAmp's convencionales son de gran importancia, por lo que es importante conocer sus principales características [34, 35]:

- Ruido muy pequeño.
- Gran precisión en DC.
- Dependencia entre ganancia y ancho de banda, es decir, conforme aumenta la ganancia disminuye el ancho de banda y viceversa.
- Limitado por *slew-rate*.
- No apto para altas frecuencias.
- Ganancia limitada por el suministro de potencial positivo y negativo.

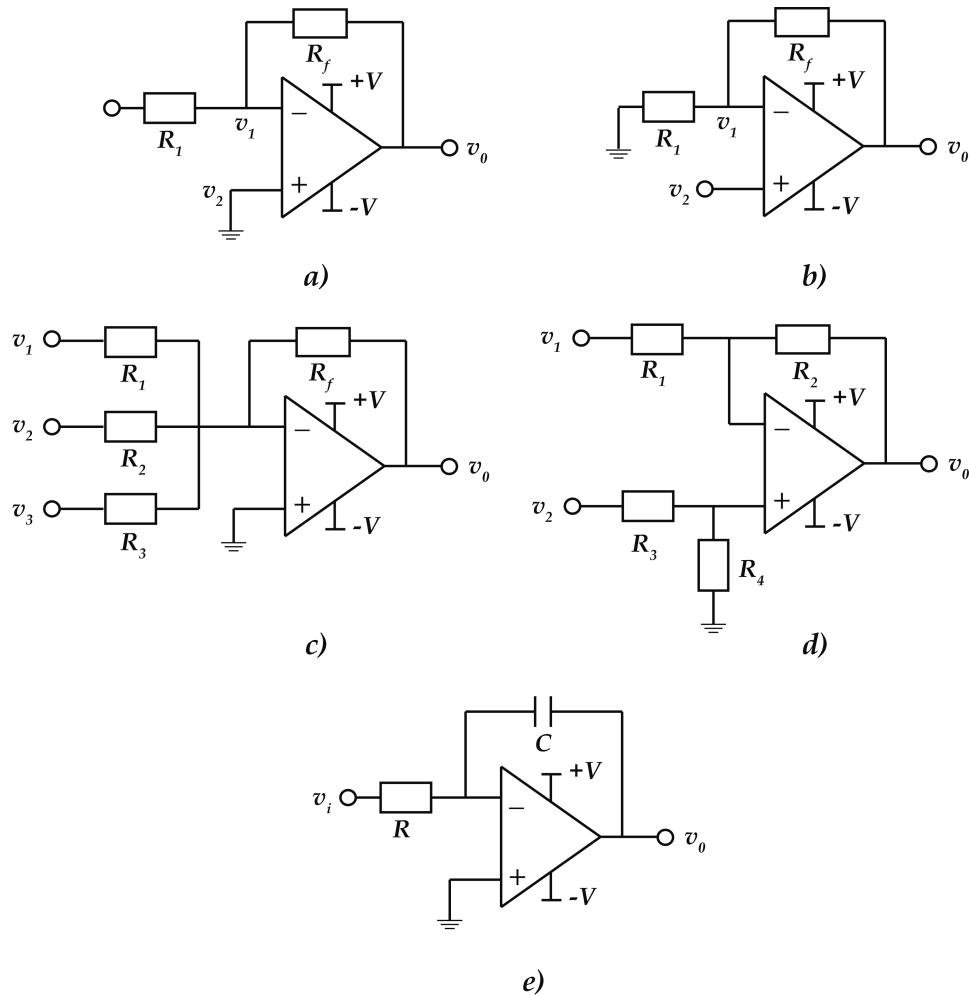


Figura 3.5: Distintas configuraciones de OpAmp's: a) inversor, b) no inversor, c) sumador, d) diferenciador y e) integrador.

Un *amplificador operacional retroalimentado en corriente* (CFOA, por sus siglas en inglés Current Feedback Operational Amplifier), como su nombre lo dice, es un amplificador operacional que posee una retroalimentación en corriente. Al igual que los OpAmp's convencionales puede realizar operaciones matemáticas y se representa por la Figura 3.6[36, 37].

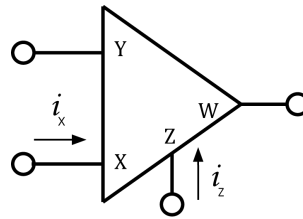


Figura 3.6: Símbolo que representa un CFOA.

El CFOA en realidad existe desde 1985, sin embargo se empezó a investigar más sobre él en épocas recientes cuando se descubrió que posee grandes ventajas. En la Figura 3.7 se puede observar su diagrama esquemático[36].

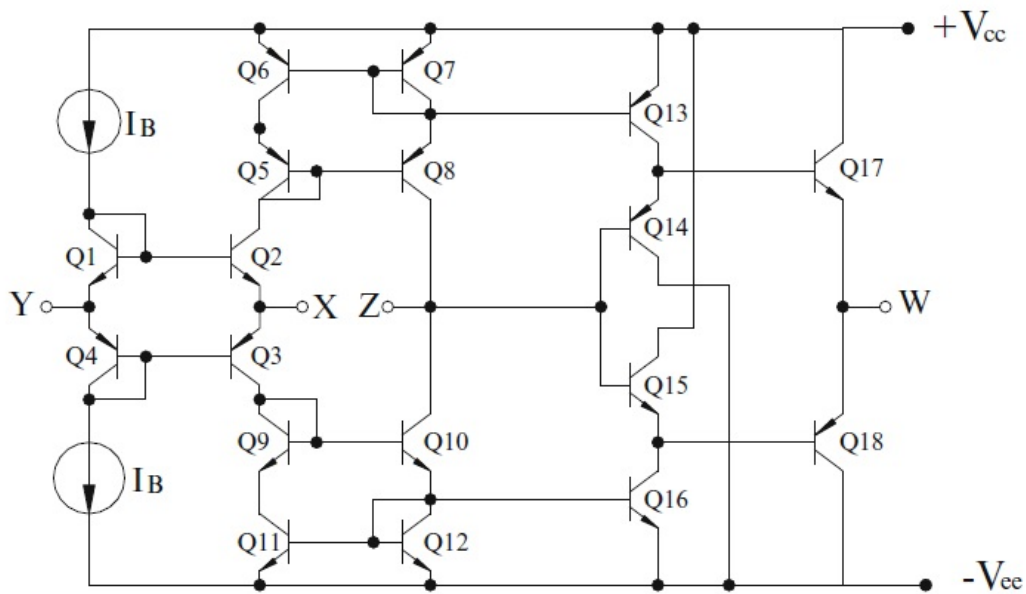


Figura 3.7: Esquema simplificado de un CFOA.

El CFOA más ampliamente utilizado es el AD844, que al igual que un OpAmp posee un circuito equivalente, mostrado en la Figura 3.8, con el cual se puede apreciar mejor su comportamiento.

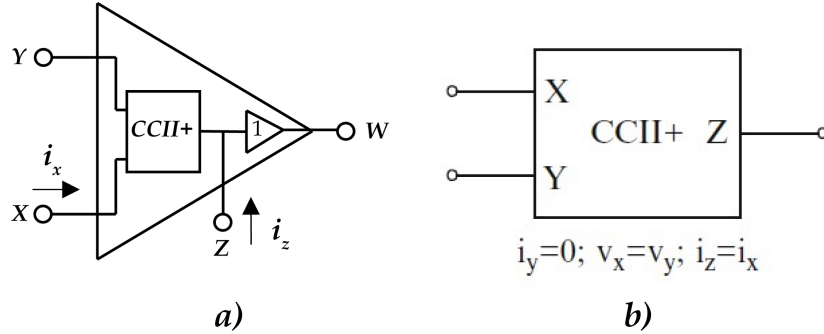


Figura 3.8: Descripción de un CFOA a) circuito equivalente de un CFOA, b) configuración de un CCII+.

De la Figura 3.8a) se puede observar que consiste de un transportador de corriente (*current conveyor*) tipo CCII+, el cual se caracteriza por el diagrama de la Figura 3.8b) seguido por un buffer de voltaje. Teniendo esto en cuenta se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$i_y = 0, \quad v_x = v_y, \quad i_z = i_x, \quad v_w = v_z. \quad (3.12)$$

Los CFOA's poseen ciertas ventajas sobre los OpAmp's convencionales, entre ellas se encuentran su independencia entre ganancia y ancho de banda, un ancho de banda y slew-rate mayores, dado que el slew-rate es un indicador de velocidad de respuesta a un cambio de tensión en la entrada y que el CFOA no está limitado por este, lo hace ideal para transmitir señales a grandes frecuencias sin introducir la distorsión en esta. Mientras que un OpAmp convencional maneja una frecuencia de hasta  $0.5V/\mu s$  un CFOA puede alcanzar hasta  $2000V/\mu s$ , además una de sus mayores ventajas es que es un dispositivo que puede ser directamente diseñado en tecnologías de circuito integrado. Sin embargo así como tiene ventajas sobre los OpAmp's también posee desventajas como baja precisión en DC y voltaje de offset en DC muy pobre[36, 38].

Además, los CFOA's son la mejor opción para hacer un sumador, ya que su ancho de banda no se ve afectado por la alta ganancia total que requiere generalmente esta configuración; además son adecuados en aplicaciones no lineales, ya que sus características dinámicas son relativamente independientes del nivel de señal o ganancia[35].

Como se mencionó anteriormente también se pueden realizar operaciones matemáticas como los OpAmp's, solo que su configuración es diferente. En la Figura 3.9 se muestran las configuraciones más comunes y se describen a continuación:

- **CFOA inversor:**

$$v_0 = -\frac{R_f}{R_1}v_i. \quad (3.13)$$

- **CFOA sumador:**

$$v_0 = -R_f \left( \frac{v_1}{R_1} + \frac{v_2}{R_2} + \frac{v_3}{R_3} \right). \quad (3.14)$$

- CFOA diferencial: Si  $R_1 = R_2$  y  $R_3 = R_4$

$$v_0 = v_2 - v_1. \quad (3.15)$$

- CFOA integrador:

$$v_0 = \frac{1}{R_f C} v_i dt. \quad (3.16)$$

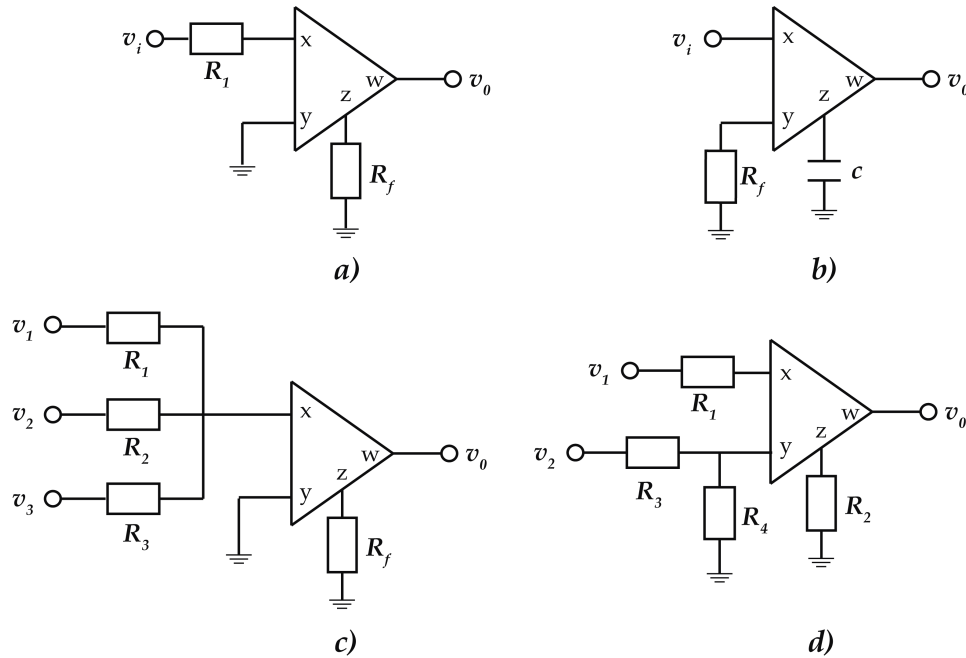


Figura 3.9: Diferentes configuraciones de un CFOA: a) inversor, b) integrador, c) sumador y d) diferenciador.

### 3.3. Escalamiento de señales

El proceso de escalamiento es muy útil cuando se trabaja con elementos ideales y después se requiere transformar a valores reales. Existen dos formas de escalar un circuito: *escalamiento en magnitud* y *escalamiento en frecuencia*.

El *escalamiento en magnitud* es el proceso de incrementar toda las impedancias en una red por un factor, donde permanece invariable la respuesta en frecuencia[34].

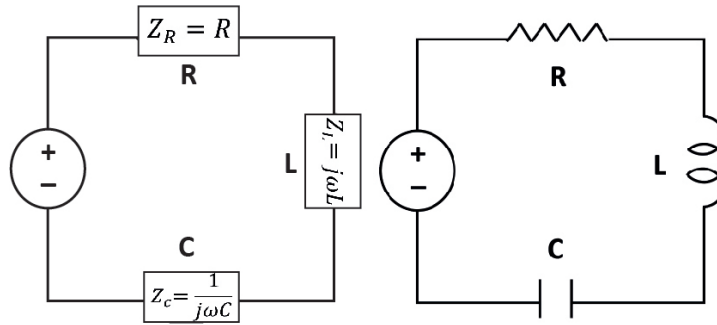


Figura 3.10: Impedancias de circuito básico RLC.

Es necesario tener presente las impedancias de los elementos individuales R, L y C, mostradas en la Figura 3.10, dadas por:

$$Z_R = R, \quad Z_L = j\omega L, \quad Z_C = \frac{1}{j\omega C}. \quad (3.17)$$

Para realizar el escalamiento en magnitud se multiplica la impedancia de cada elemento de circuito por un factor  $K_m$  y la frecuencia permanece constante. Esto origina las nuevas impedancias correspondientes:

$$\begin{aligned} Z'_R &= k_m Z_R = K_m R, \\ Z'_L &= K - m Z_L = j\omega K_m L, \\ Z'_C &= k_m Z_C = \frac{1}{j\omega C/k_m}. \end{aligned} \quad (3.18)$$

Para llevar a cabo el *incremento en frecuencia* se tiene en cuenta que el capacitor y el inductor son elementos que dependen de la frecuencia y están dados por:

$$\omega = \frac{1}{Z_C C}, \quad \omega = \frac{Z_L L}{}, \quad (3.19)$$

dado

$$\omega = 2\pi f, \quad (3.20)$$

donde  $\omega$  es la frecuencia en radianes y  $f$  es la frecuencia en Hertz. Al sustituir la ecuación (3.20) en (3.19) queda de la siguiente manera:

$$\omega = \frac{1}{2\pi Z_C C}, \quad \omega = \frac{Z_L L}{2\pi}. \quad (3.21)$$

Una vez conocida la teoría de los diagramas de bloques se procede a realizar los diagramas que describan el modelo matemático para que en base a estos se realice la implementación con OpAmp's dada la información ya conocida.

# Capítulo 4

## Implementación electrónica de la célula Beta con OpAmp's

En este capítulo se presentan los pasos que se llevaron a cabo para realizar la implementación electrónica con OpAmp's a partir de los conocimientos previos.

### 4.1. Escalamiento en amplitud del modelo de Pearnarowski

Dados los polinomios  $f(u)$ ,  $\omega_\infty(u)$  y  $h(u)$ , los cuales no son dependientes, se planea su implementación en primer lugar, debido a la facilidad de esto y son la parte básica, que conforma el modelo de Pearnarowski, ya que si estas funcionan correctamente sera más fácil implementar el modelo completo.

Dada la respuesta de las ecuaciones no lineales  $f(u)$ ,  $\omega_\infty(u)$  y  $h(u)$  mostrada en la Figura 4.1, donde  $\omega_\infty(u)$  y  $h(u)$  tienen una ganancia de hasta 50 y 20 unidades, respectivamente. Suponiendo que se traslada directamente a un circuito electrónico, este tendría una salida de voltaje de 50V y 20V, respectivamente, para cada ecuación, que es una ganancia muy grande y no apta para su implementación física, por lo que se propone escalar las funciones.

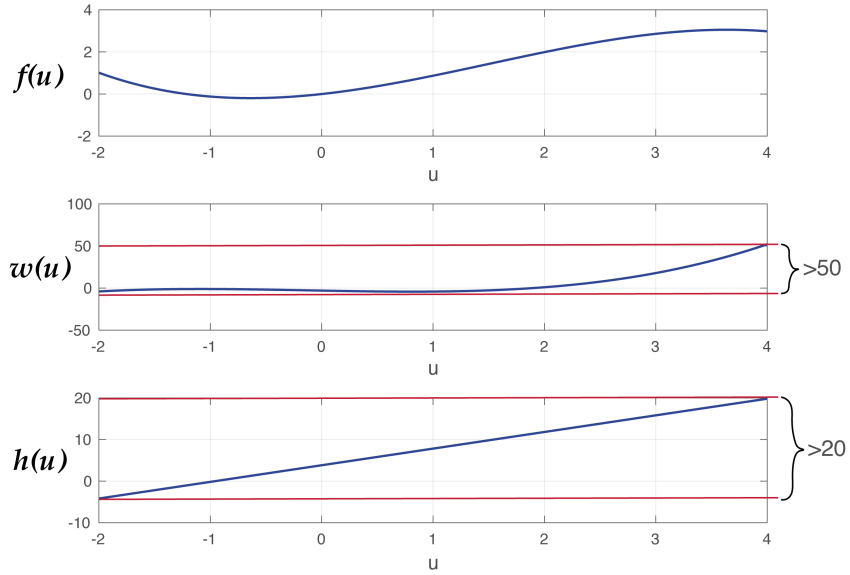


Figura 4.1: Comportamiento gráfico de las funciones no lineales del sistema dinámico  $f(u)$ ,  $\omega_\infty(u)$  y  $h(u)$ . Se observa la amplitud mayor a 50 unidades de  $\omega(u)$  y la amplitud mayor a 20 unidades de  $h(u)$ .

Para llevar a cabo el escalamiento en amplitud se realizaron los siguientes pasos:

1. Se propusieron  $k_1$ ,  $k_2$  y  $k_3$ , como parámetros de escalamiento en amplitud o magnitud para las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= f(u) - \omega - c, \\ \dot{\omega} &= \omega_\infty(u) - \omega, \\ \dot{c} &= \epsilon(h(u) - c). \end{aligned}$$

2. Para el nuevo sistema de ecuaciones se renombraron las variables de estado y sus respectivas funciones no lineales, con el fin de evitar confusiones entre las nuevas funciones escaladas y las originales, siendo las siguientes las nuevas variables:

$$\begin{aligned} u &= x, & \implies & f(u) = f(x), \\ \omega &= y, & \implies & \omega_\infty(u) = y(x), \\ c &= z, & \implies & h(u) = h(x). \end{aligned} \tag{4.1}$$

3. Teniendo las nuevas variables se obtuvieron las siguientes ecuaciones para realizar el escalamiento:

$$\begin{aligned} x &= \frac{u}{k_1}, & u &= xk_1, \\ y &= \frac{\omega}{k_2}, & \omega &= yk_2, \\ z &= \frac{c}{k_3}, & c &= zk_3. \end{aligned} \tag{4.2}$$

4. Realizando la sustitución de las ecuaciones (4.1) en las ecuaciones (2.1) y (2.2), se obtuvo como resultado las nuevas ecuaciones(4.3) que describen las variables de estado dadas a continuación:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \frac{(-\frac{a}{3}xk_1^3 + a\hat{u}xk_1^2 + (1 - a(\hat{u}^2 - \eta^2))xk_1) - yk_2 - zk_3}{k_1}, \\ \dot{y} &= \frac{((1 - \frac{a}{3})xk_1^3 + a\hat{u}xk_1^2 - (2 + a(\hat{u}^2 - \eta^2))xk_1 - 3) - yk_2}{k_2}, \\ \dot{z} &= \frac{\epsilon((\beta(xk_1 - u_\beta) - zk_3))}{k_3}.\end{aligned}\quad (4.3)$$

De igual forma que el modelo original, las nuevas variables de estado presentan no linealidades representadas por:

$$\begin{aligned}f(x) &= \frac{(-\frac{a}{3}xk_1^3 + a\hat{u}xk_1^2 + (1 - a(\hat{u}^2 - \eta^2))xk_1}{k_1}, \\ y(x) &= \frac{(1 - \frac{a}{3})xk_1^3 + a\hat{u}xk_1^2 - (2 + a(\hat{u}^2 - \eta^2))xk_1 - 3}{k_2}, \\ h(x) &= \frac{\beta(xk_1 - u_\beta)}{k_3}.\end{aligned}\quad (4.4)$$

5. Dadas las nuevas ecuaciones escaladas, se observa en la Figura 4.1 que la respuesta de la función  $f(u)$  ya se encuentra dentro de parámetros aceptables, por lo que  $k_1$  se propuso igual a 1, de esta forma sólo se necesita encontrar los valores de  $k_2$  y  $k_3$  para los que las funciones  $\omega_\infty(u)$  y  $h(u)$  modificaran su amplitud sin perder su propiedad de generar bursting. Para hallar estos valores se utilizó el entorno MATLAB, en la Figura 4.2 se puede observar parte del código empleado, de esta forma se encontró  $k_2 = 5$  y  $k_3 = 2$ , por lo que realizando las respectivas sustituciones se obtuvieron las ecuaciones (4.5) y (4.6)del sistema completo simulando una célula  $\beta$  activa:

**Variables de estado:**

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x) - 5y - 2z, \\ \dot{y} &= y(x) - y, \\ \dot{z} &= \epsilon(h(x) - z).\end{aligned}\quad (4.5)$$

**Funciones no lineales:**

$$\begin{aligned}f(x) &= -\frac{1}{12}x^3 + \frac{3}{8}x^2 + \frac{37}{64}x, \\ y(x) &= \frac{11}{60}x^3 + \frac{3}{40}x^2 - \frac{31}{64}x - \frac{3}{5}, \\ h(x) &= 2x + 1.908.\end{aligned}\quad (4.6)$$

## CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN ELECTRÓNICA DE LA CÉLULA BETA CON OPAMP'S29

```

clear all
clc
a=1/4; n2=(3/4)^2; ug=3/2; b=4; ub=-.954; ep=0.0025;

K1=1;
K2=5;
K3=2;

x0(1)=0; x0(2)=0; x0(3)=1;
t=[0 800];

%%%escalada
f=@(t,x)[((-a/3)*(K1*x(1))^3+(a*ug*(K1*x(1))^2)+(1-a*(ug^2-n2))*K1*x(1))-K2*x(2)-K3*x(3)]/K1;
    (((1-a/3)*(K1*x(1))^3+(a*ug*(K1*x(1))^2)-(2+a*(ug^2-n2))*K1*x(1)-3)-K2*x(2))/K2;
    (ep*(b*(K1*x(1)-ub)-K3*x(3)))/K3];
[t,x]=ode45(f,t,x0);

```

Figura 4.2: Bloque de código empleado en MATLAB para hallar el valor de los factores  $K_2$  y  $K_3$ .

Un vez obtenidas las nuevas funciones escaladas se presentó la simulación del proceso de escalamiento en el entorno MATLAB donde se demostró que los valores  $k_1$ ,  $k_2$  y  $k_3$  son ideales, es decir, que las ecuaciones escaladas tienen la misma forma que los originales. En primer lugar, se realizó una comparación de las funciones no lineales originales con las escaladas obteniendo el resultado de la Figura 4.3, donde se observa que  $f(u)$  y  $f(x)$  son idénticas debido a que se utilizó un factor igual a 1, para  $\omega(x)$  su amplitud cambió a 10 unidades aproximadamente, de igual manera  $h(x)$  ahora tiene una amplitud de aproximadamente 12 unidades.

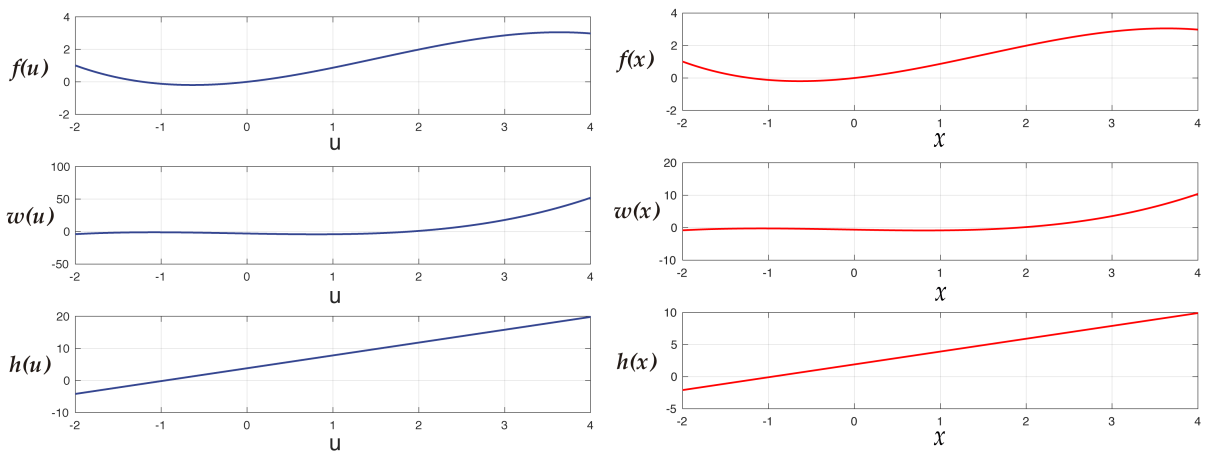


Figura 4.3: Resultados obtenidos de las funciones no lineales en MATLAB, en azul las funciones originales y en rojo las funciones escaladas.

Además se realizó una comparación de las variables de estado originales contra las escaladas, ver la Figura 4.4, donde se observa que en las funciones escaladas existe un

retardo o desfaseamiento y que  $y$  y  $z$  son más pequeñas en amplitud, sin embargo siguen conservando la propiedad de generar bursting.

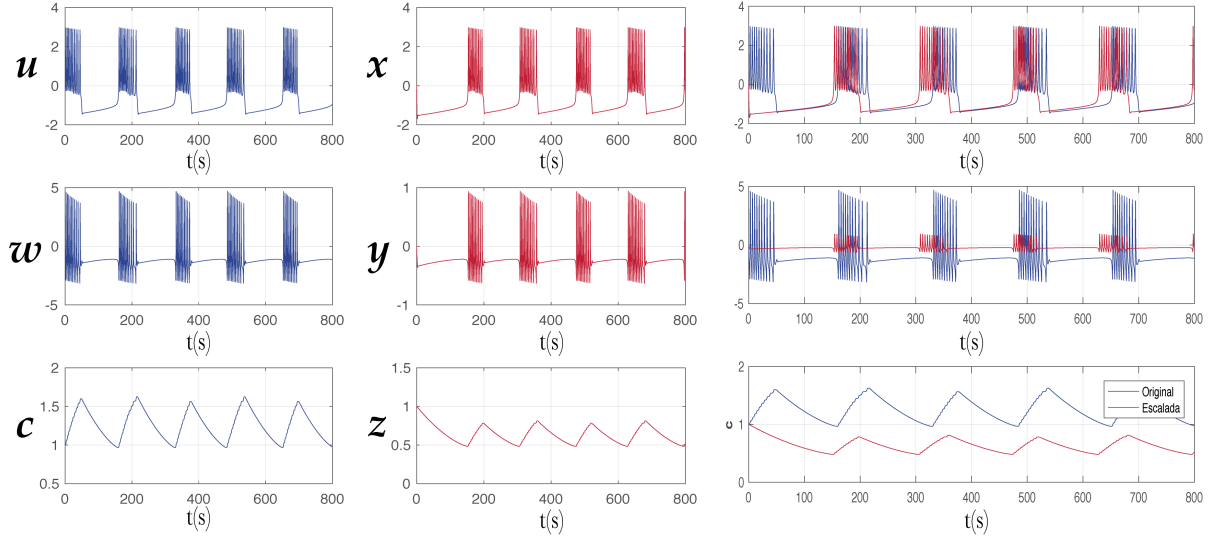


Figura 4.4: Resultados obtenidos de las funciones originales de Pernarowski en MATLAB, en azul las funciones originales y en rojo las funciones escaladas.

## 4.2. Implementación electrónica

Dadas las nuevas funciones escaladas, se procede a realizar la implementación electrónica, para esto se realiza un breve análisis a las ecuaciones de estado, del cual se observa que estas ecuaciones dependen del tiempo, por lo que para poder representar las variables de estado de forma independiente se realizó la integración de las mismas, de esta manera tenemos las ecuaciones (4.7).

$$\begin{aligned}
 x &= \int f(x) - 5y - 2z \\
 y &= \int y(x) - y, \\
 z &= \int \epsilon(h(x) - z).
 \end{aligned} \tag{4.7}$$

Posteriormente se realizó un diagrama a bloques de manera general que describa las ecuaciones de estado (4.7).

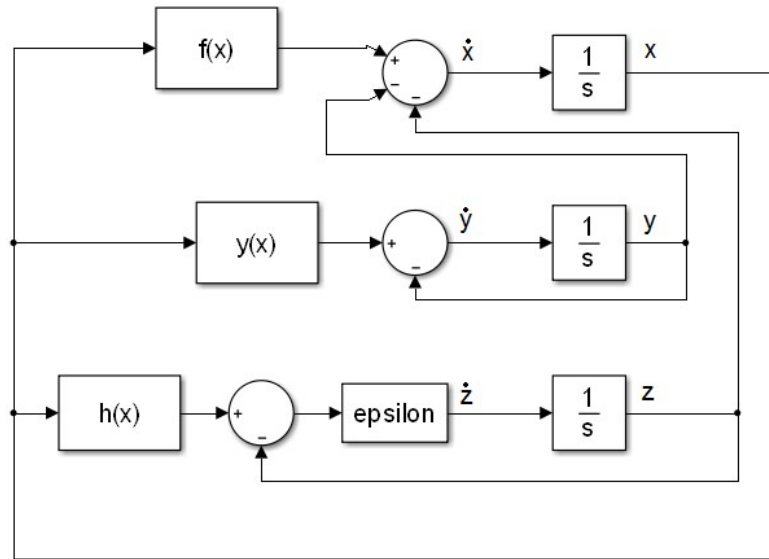


Figura 4.5: Diagrama de bloques de las variables de estado  $x$ ,  $y$  y  $z$ .

El diagrama de bloques de la Figura 4.5 muestra los bloques principales de las funciones de las variables de estado. Estos incluyen tres funciones no lineales  $f(x)$ ,  $y(x)$  y  $h(x)$ , así como tres bloques integradores “ $1/s$ ”, para obtener la solución de las derivadas de las variables de estado  $x$ ,  $y$  y  $z$ . Finalmente un bloque de ganancia  $\epsilon$  y tres bloques sumadores algebraicos.

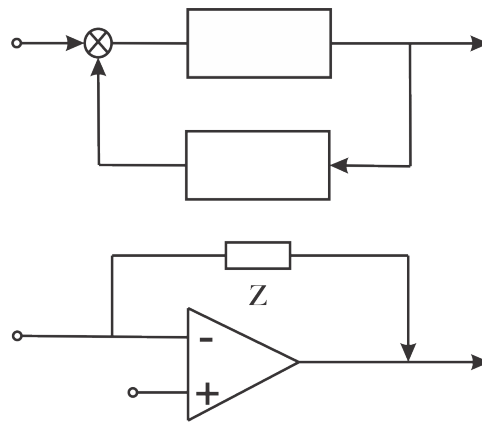


Figura 4.6: Ejemplo de diagrama de un OpAmp retroalimentado.

Para la implementación electrónica de los bloques de la Figura 4.5 se utilizan topologías con amplificadores operacionales de voltaje, como se puede observar en la Figura 4.6. En este contexto, los integradores, “ $1/s$ ”, son diseñados con la configuración típica de integrador inversor. Los sumadores de tres se diseñan con la configuración de amplificador diferencial o sumador inversor.

## CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN ELECTRÓNICA DE LA CÉLULA BETA CON OPAMP'S32

En lo que respecta a la implementación de las ecuaciones no lineales  $f(x)$ ,  $y(x)$  y  $h(x)$ , se propone lo siguiente: en el caso de  $f(x)$ , dado que es un polinomio de tercer grado, posee un término cúbico y uno cuadrado, los cuales serán representados por circuitos multiplicadores de voltaje “m”, como se muestra en la Figura 4.7. Además, la función  $f(x)$  tiene tres ganancias G1, G2 y G3 las cuales se obtienen mediante la configuración de amplificador inversor, como se muestra en la Figura 4.8. Finalmente se suman los términos usando un amplificador en configuración sumador inversor.

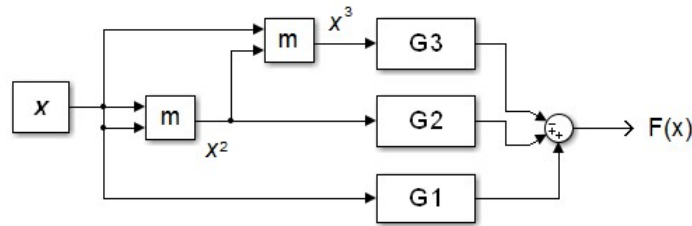


Figura 4.7: Diagrama de bloques para la función no lineal  $f(x)$ .

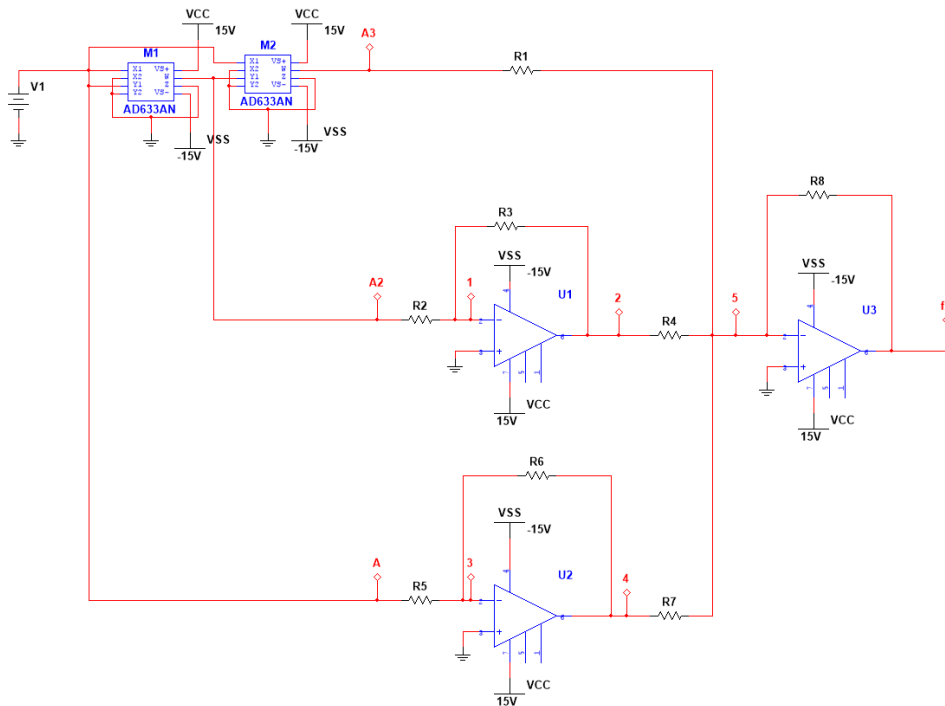


Figura 4.8: Diagrama electrónico de  $f(x)$  utilizando OpAmp's y multiplicadores.

En forma análoga al caso de la función  $f(x)$  se diseñan las funciones  $y(x)$  y  $h(x)$ . Para la función  $y(x)$  se utilizan dos multiplicadores de voltaje, cuatro ganancias G4, G5, G6, G7 y un sumador como, se muestra en la Figura 4.9. En específico, G4 no tiene una

## CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN ELECTRÓNICA DE LA CÉLULA BETA CON OPAMP'S33

entrada debido a que representa una constante y esta se diseña mediante una fuente de voltaje independiente V2. La síntesis del diagrama a bloques de la Figura 4.7 utilizando dispositivos electrónicos se muestra en la Figura 4.10. Para el caso de  $h(x)$  el diagrama a bloques y su equivalente con dispositivos electrónicos se muestra en las Figuras 4.11 y 4.12, respectivamente.

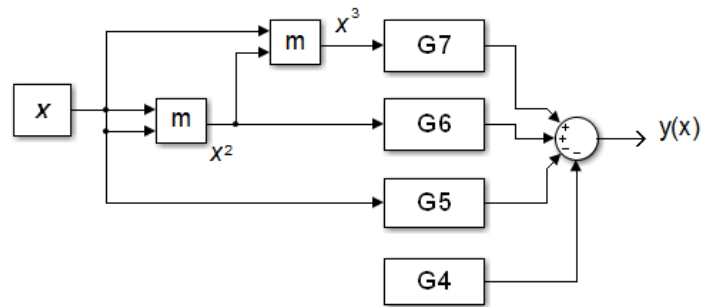


Figura 4.9: Diagrama de bloques para la función no lineal  $y(x)$ .

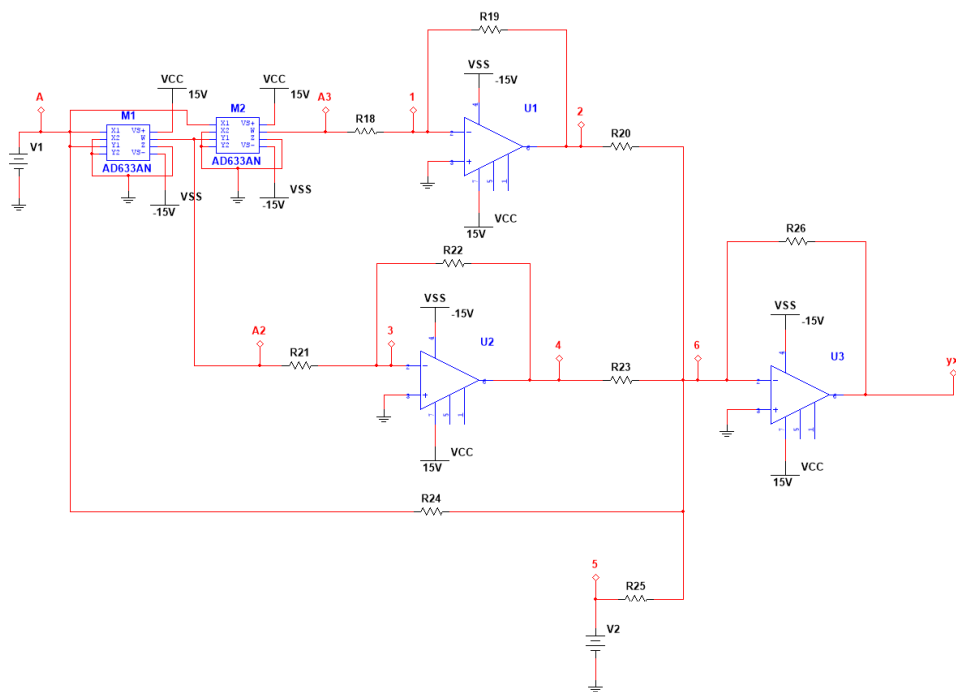


Figura 4.10: Diagrama electrónico de  $y(x)$  utilizando OpAmp's y multiplicadores.

CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN ELECTRÓNICA DE LA CÉLULA BETA CON OPAMP'S34

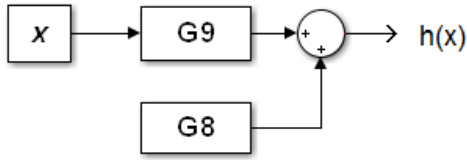


Figura 4.11: Diagrama de bloques para la función no lineal  $h(x)$ .

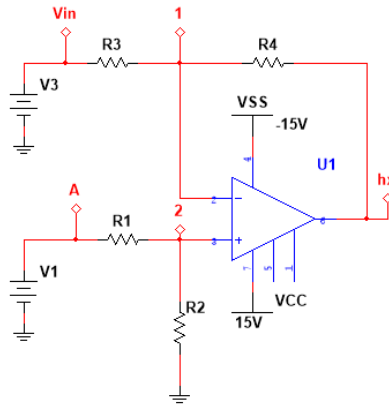


Figura 4.12: Diagrama electrónico de  $h(x)$  utilizando OpAmp's.

Los diagramas de bloques que describen las ecuaciones no lineales, incluyen los bloques  $G1, G2, \dots, G9$ , los cuales representan las ganancias de los amplificadores de voltaje de acuerdo con la ecuación de las variables de estado escaladas  $\dot{x}, \dot{y}$  y  $\dot{z}$ , por lo que se obtiene la Tabla 4.1.

Teniendo la forma del circuito se prosiguió a encontrar los valores resistivos de los componentes, encontrando la función de transferencia del circuito para cada ecuación, para la realización es importante tomar en primer lugar, la función de transferencia de los multiplicadores para formar el término cuadrado y el término cúbico mostrada en la ecuaciones (4.8).

$$\begin{aligned} \frac{(u - 0)(u - 0)}{10} &= \frac{u^2}{10} \\ \frac{(\frac{u^2}{10} - 0)(u - 0)}{10} &= \frac{u^3}{100}, \end{aligned} \tag{4.8}$$

Ganancias	Valor
<b>G1</b>	37/64
<b>G2</b>	3/8
<b>G3</b>	-1/12
<b>G4</b>	3/5
<b>G5</b>	-31/64
<b>G6</b>	3/40
<b>G7</b>	11/60
<b>G8</b>	1.0908
<b>G9</b>	2

Tabla 4.1: Valores de las ganancias  $G_i$  con  $i = 1, 2, 3, \dots, 9$  para las Figuras 4.6, 4.8, 4.10.

Tomando en cuenta las ganancias respectivas que salen de los multiplicadores, se realizan las funciones de transferencia de los esquemáticos mostrados en las Figuras 4.7, 4.9 y 4.11, por lo que se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 f(x) &= -R8\left(\frac{x^3}{R1100} - \frac{R3x^2}{R2R410} - \frac{R6x}{R5R7}\right), \\
 y(x) &= -R26\left(-\frac{R19x^3}{R18R20100} - \frac{R22x^2}{R21R2310} + R24x + 0.6VR25\right), \\
 h(x) &= \frac{R38}{R37}x - 5V,
 \end{aligned} \tag{4.9}$$

De forma similar se obtuvieron las funciones de transferencia para las variables de estado  $x$ ,  $y$  y  $z$  mostradas a continuación:

$$\begin{aligned}
 x &= -\left(\left(\frac{R11R12}{R10R14R15C1} - \frac{R11R12}{R14R15C1}\right)y - \frac{R12}{R14}f(x) + \left(\frac{1}{R16C1}z\right)\right), \\
 y &= -\frac{1}{R31C2}\left(\frac{R28}{R27}y - \frac{R28}{R27}y(x)\right) \\
 z &= -\frac{1}{R45C3}\left(\frac{R42}{R41}z - \frac{R42}{R41}h(x)\right),
 \end{aligned} \tag{4.10}$$

Dadas las ecuaciones (4.9) y (4.10) se obtuvieron los valores resistivos para cada función considerando los parámetros para el funcionamiento de una célula activa generando *bursting cuadrado* dados en la Tabla 4.2.

CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN ELECTRÓNICA DE LA CÉLULA BETA CON OPAMP'S36

Componentes	Valor ( $k\Omega$ )
R4, R7, R8, R20, R23, R25, R26, R37, R39	10.0
R1	1.2
R2	4.8
R3, R22	18.0
R5	640.0
R6	370.0
R18	6.0
R19	110.0
R21	24.0
R24	20.6
R38, R40	20.0

Tabla 4.2: Valores de los componentes de la aplicación electrónica.

Una vez obtenidos los valores resistivos se tienen los circuitos de las funciones no lineales mostrados en la Figura 4.13.

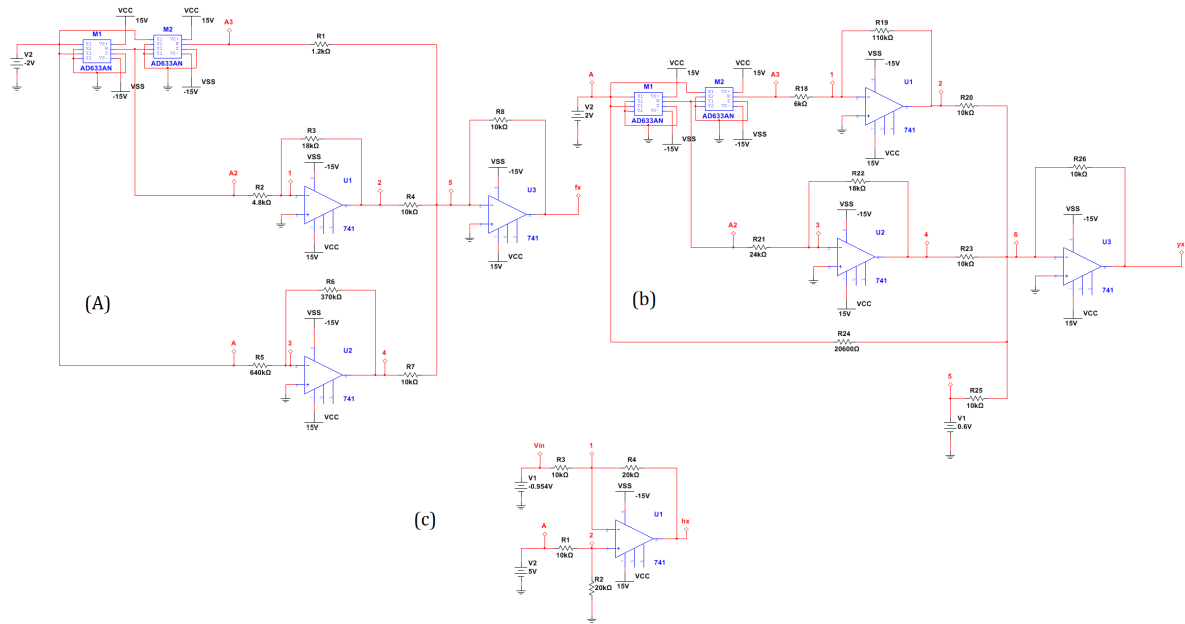


Figura 4.13: Implementación electrónica de las funciones no lineales (a)  $f(x)$ , (b)  $y(x)$  y (c)  $h(x)$ .

Cabe destacar que para la simulación electrónica de todas las funciones de esta tesis

## CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN ELECTRÓNICA DE LA CÉLULA BETA CON OPAMP'S37

se utiliza el entorno SPICE, ya que es un programa que posee los datos del dispositivo dados por el fabricante, por lo que en la Figura 4.14 se muestra el resultado dado por SPICE de la simulación de los circuitos que representan las funciones no lineales, de las cuales se observa que efectivamente los resultados son los mismos que los obtenidos en MATLAB.

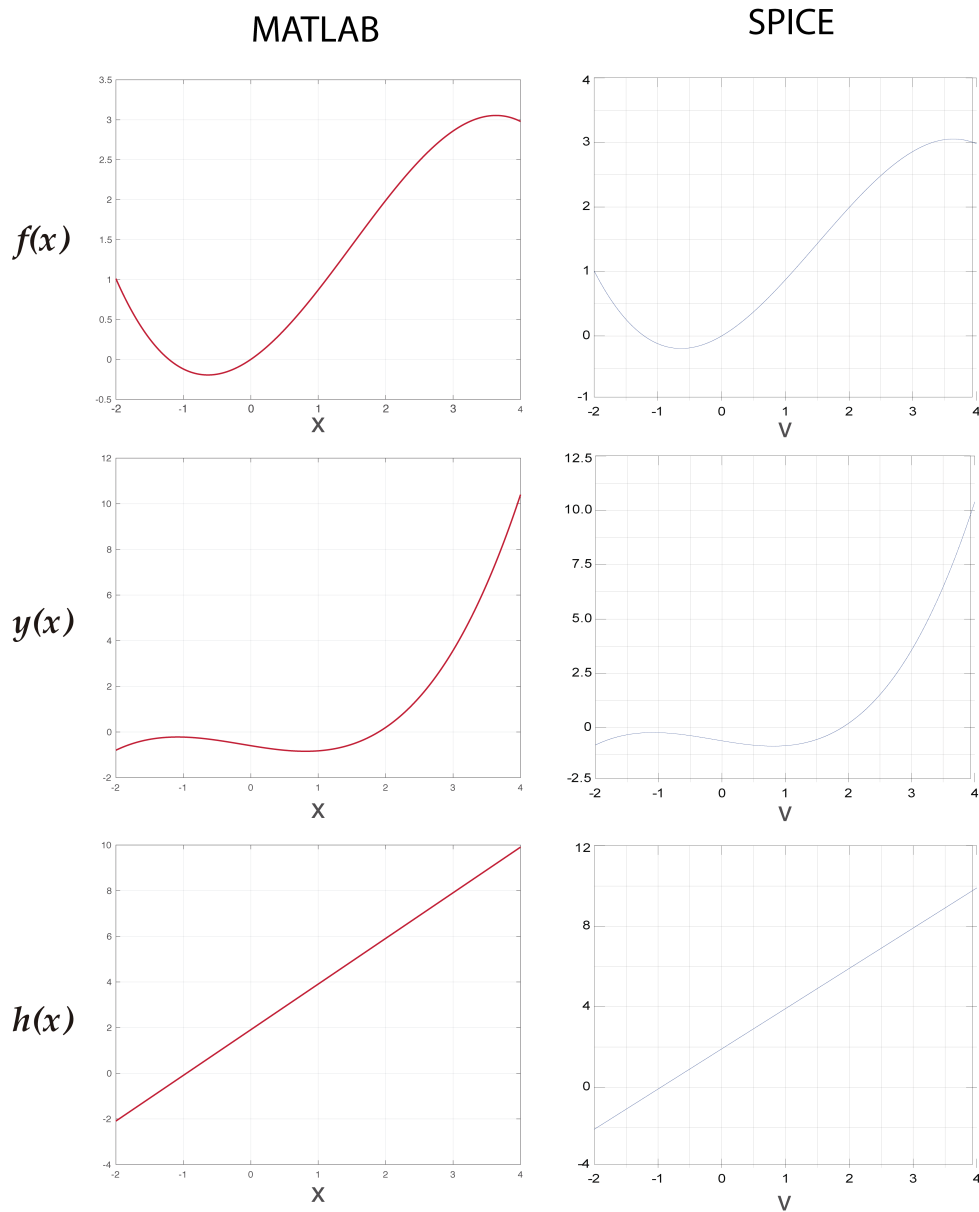


Figura 4.14: Comparación de los resultados obtenidos con SPICE y MATLAB de las funciones no lineales  $f(x)$ ,  $y(x)$  y  $h(x)$ . En rojo los resultados en MATLAB y en azul los resultados en SPICE.

## CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN ELECTRÓNICA DE LA CÉLULA BETA CON OPAMP'S38

Teniendo los circuitos de las funciones no lineales funcionando de forma correcta se realizaron los circuitos de las variables de estado, los cuales se observan en las Figuras 4.15, 4.16 y 4.17.

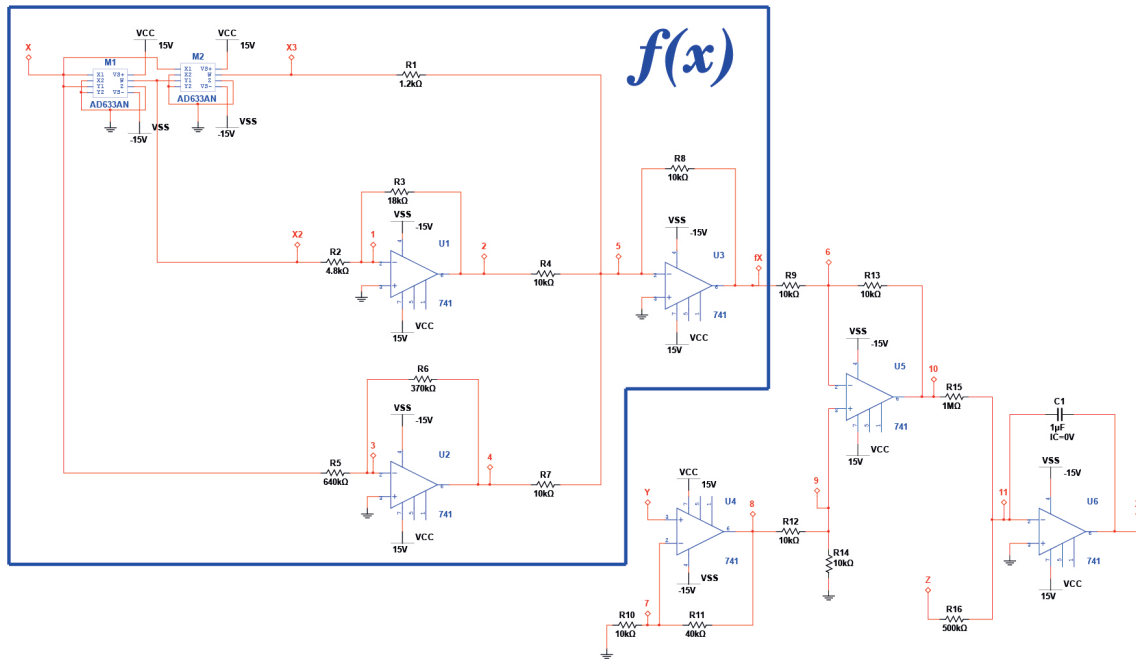


Figura 4.15: Circuito para la variable de estado  $x$ .

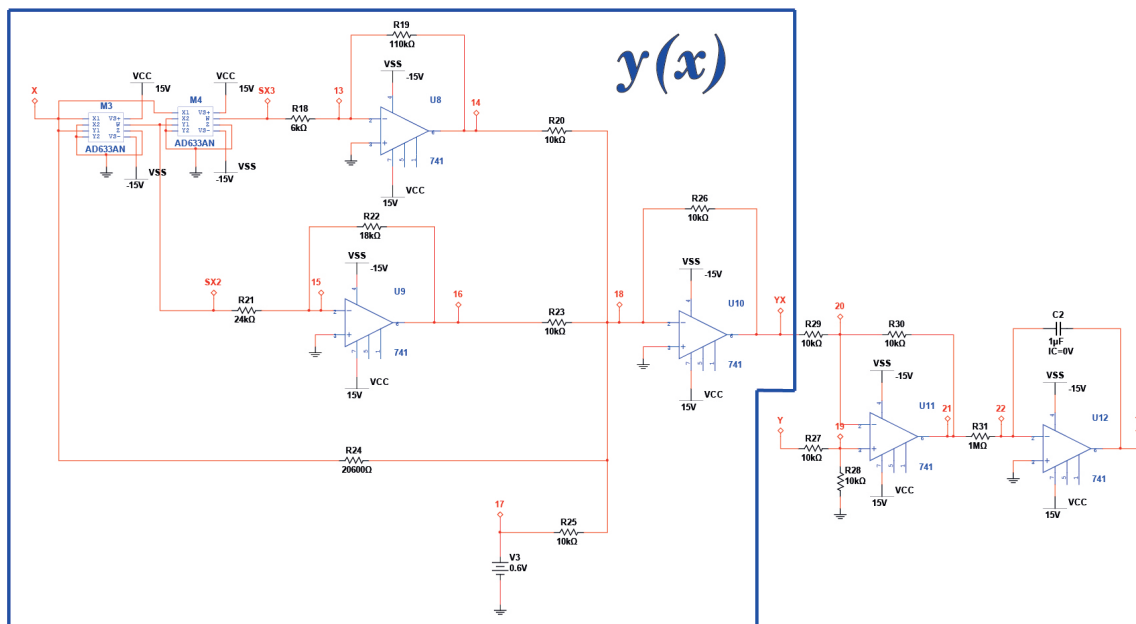


Figura 4.16: Circuito para la variable de estado  $y$ .

CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN ELECTRÓNICA DE LA CÉLULA BETA CON OPAMP'S39

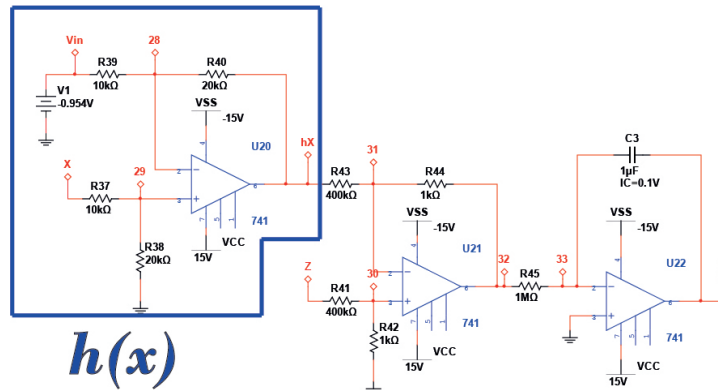


Figura 4.17: Circuito para la variable de estado z.

De igual forma se simularon las variables de estado en el entorno SPICE, es decir el circuito completo, del cual se obtuvieron satisfactoriamente los resultados mostrados en la Figura 4.18, donde se observa claramente el comportamiento del *bursting cuadrado* similar al obtenido en MATLAB.

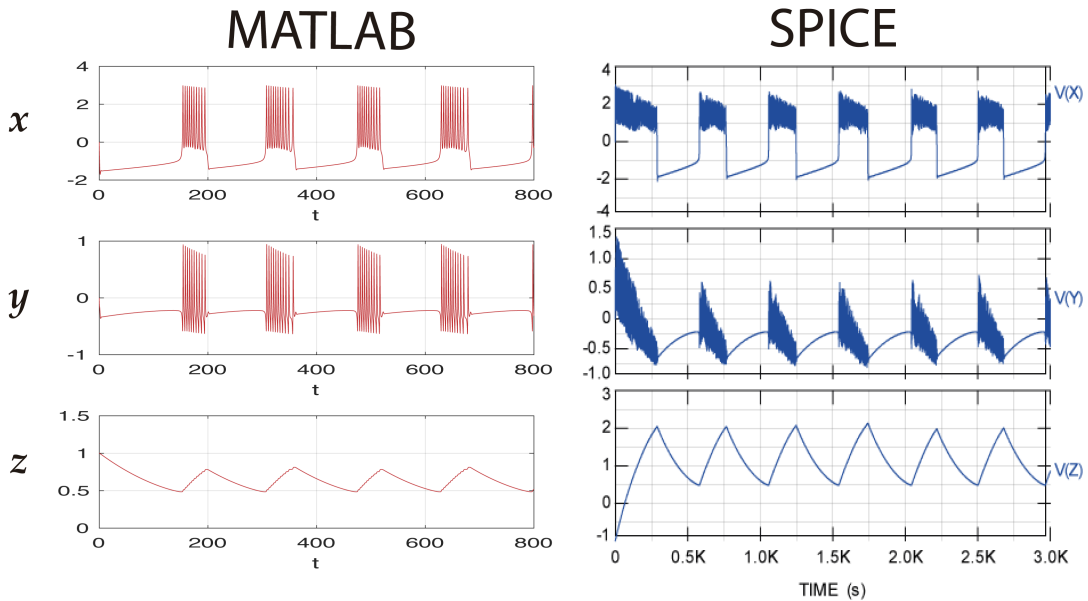


Figura 4.18: Resultado en SPICE del circuito completo con OpApm's que representa el *bursting cuadrado* comparado con el resultado obtenido en MATLAB.

Por lo que el circuito completo se observa en la Figura 4.19.

## CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN ELECTRÓNICA DE LA CÉLULA BETA CON OPAMP'S40

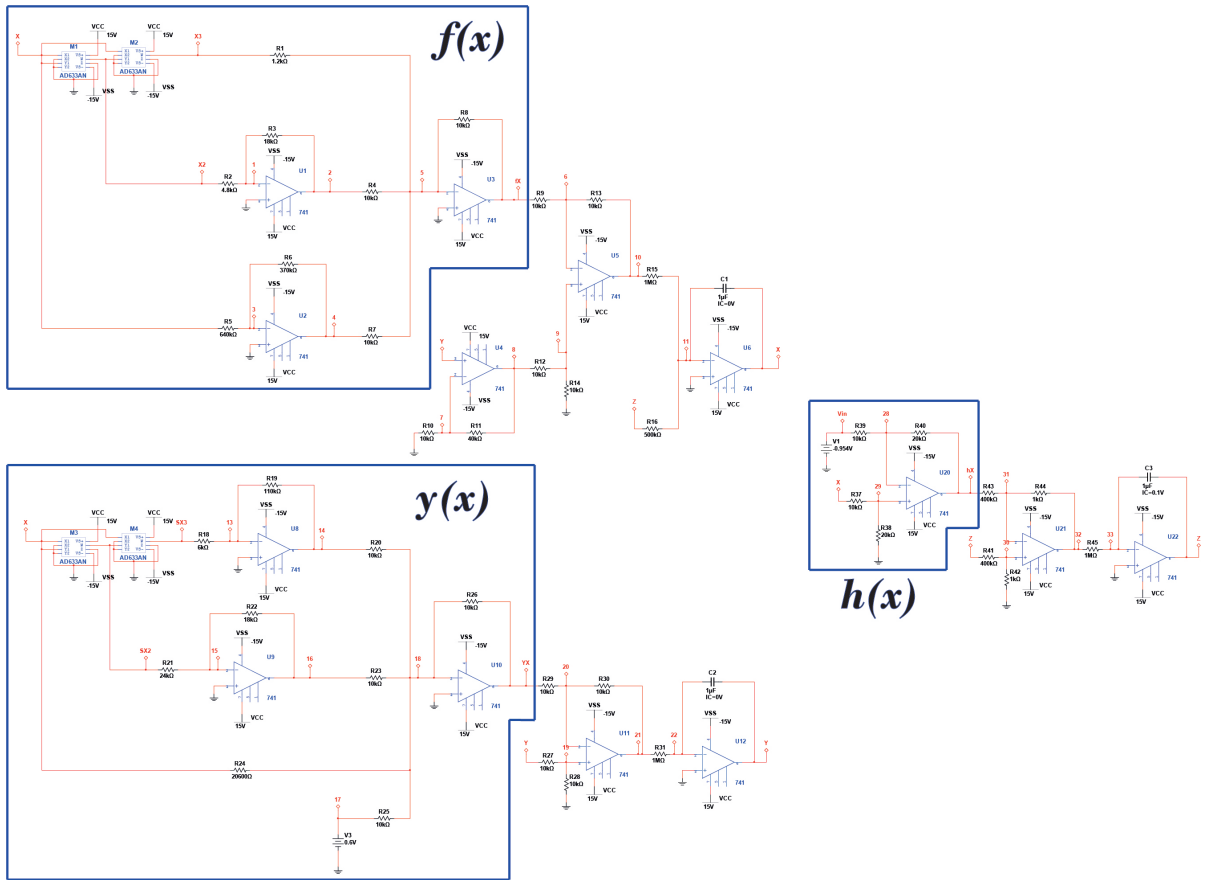


Figura 4.19: Circuito completo que emula el comportamiento de la célula  $\beta$  elaborado con OpAmp's.

### 4.3. Escalamiento en frecuencia del circuito con OpAmp's

Aunque el circuito realizado con OpApm's ya emula satisfactoriamente el comportamiento de la célula  $\beta$ , al analizar la Figura 4.17 se observó que para poder ver seis fases activas transcurren 3000 s, lo cual no es apto para pasarlo a un circuito electrónico, por lo que se propuso realizar un incremento en frecuencia.

Para realizar un aumento en frecuencia se toman en cuenta los dispositivos que dependen de la frecuencia, es decir, el inductor y capacitor, cuya función dada en frecuencia se muestra a continuación:

$$f_C = \frac{1}{2\pi Z_C C}, \quad f_L = \frac{Z_L L}{2\pi} \quad (4.11)$$

Dado que el modelo electrónico mostrado en la Figura 4.18 no tiene inductores, solo capacitores y que estos se encuentran en los integradores, solo se modifica el valor de cada uno de los capacitores, debido a que los integradores afectan a toda la ecuación como se

observa en la ecuación (4.7), de esa manera se procedió a multiplicar la frecuencia por un factor como se muestra en la siguiente ecuación:

$$f_{escalada} = f_C \left( \frac{1}{10000} \right). \quad (4.12)$$

De esta manera los capacitores que antes eran de  $1\mu F$  ahora son de  $0.1nF$ , por lo que se volvió a realizar una simulación en SPICE del circuito con los nuevos valores capacitivos, del cual se obtuvieron los resultados mostrados en la Figura 4.20.

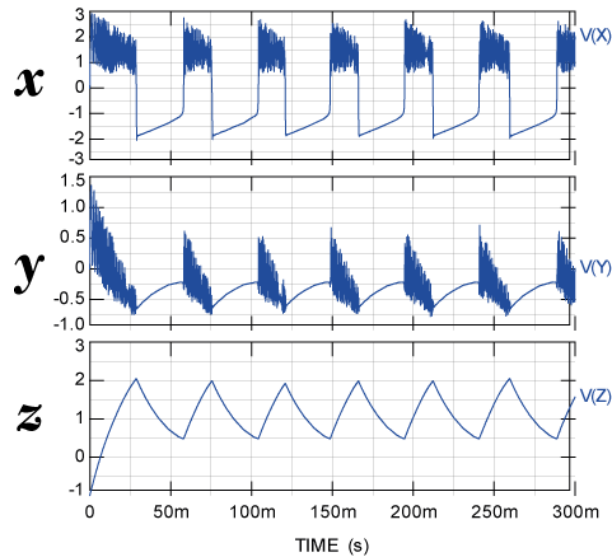


Figura 4.20: Simulación en SPICE del circuito escalado en frecuencia presentando *bursting cuadrado*.

De la figura anterior se concluye que se observa satisfactoriamente el comportamiento de *bursting cuadrado* en un tiempo más corto de 300ms, lo cual ya hace al circuito obtenido a partir de OpAmp's viable para una implementación física.

Dado que se obtuvo satisfactoriamente el comportamiento característico de la célula  $\beta$  en un tiempo aceptable para su implementación con OpAmp's se plantea la implementación de los distintos comportamientos que presenta la célula, los cuales representan un mal funcionamiento de la célula  $\beta$ .

# Capítulo 5

## Tipos de bursting y variable de tiempo $\epsilon$ en el circuito con OpApm's

Como se describió en el capítulo anterior, con el modelo matemático de Pernarowski también es posible observar otros comportamientos distintos al activo que presenta la célula  $\beta$ , esto sólo variando algunos parámetros del modelo. Para ello se buscó que, al igual que en el modelo matemático, en el modelo electrónico también se variaran sólo unos pocos parámetros [39].

### 5.1. Tipos de bursting en el circuito

Como se mencionó anteriormente la célula  $\beta$  no solo presenta las fases activa e inactiva, sino también irregularidades conocidas como tipos de bursting, las cuales también pueden ser representadas por el modelo de Pernarowski sólo variando algunos parámetros. Estos tipos de bursting solo se observan en las funciones  $f(u)$  y  $\omega_\infty(u)$  las cuales son para el circuito  $f(x)$  y  $y(x)$ , de esta manera los circuitos que representan estas funciones se diseñaron de tal forma que sólo se modificaran algunas resistencias, es decir, que se utilizaron solo algunas resistencias variables para obtener los distintos tipos de burstings, las cuales se pueden apreciar en la Figura 5.1 y 5.2.

CAPÍTULO 5. TIPOS DE BURSTING Y VARIABLE DE TIEMPO  $\epsilon$  EN EL CIRCUITO CON OPAP

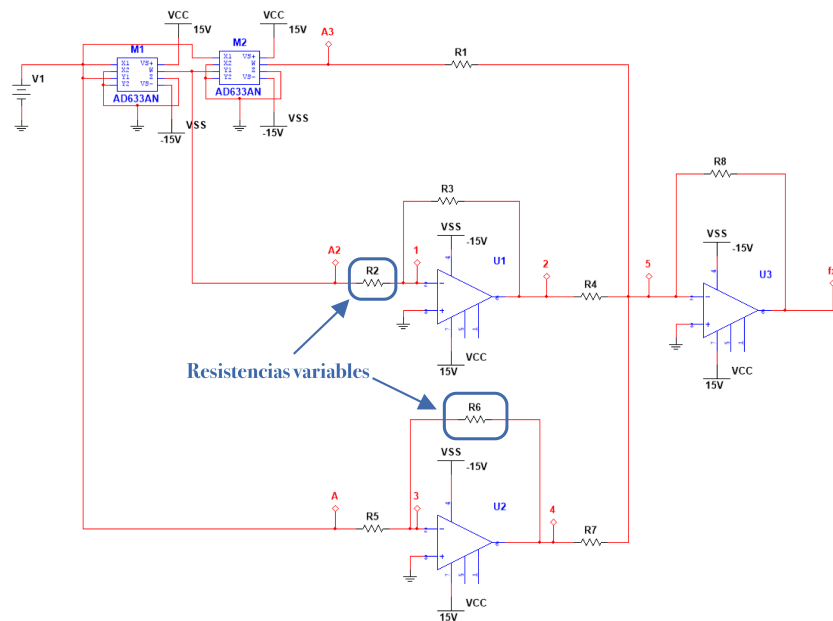


Figura 5.1: Circuito de  $f(x)$  donde se muestran las resistencias variables para obtener los distintos tipos de bursting.

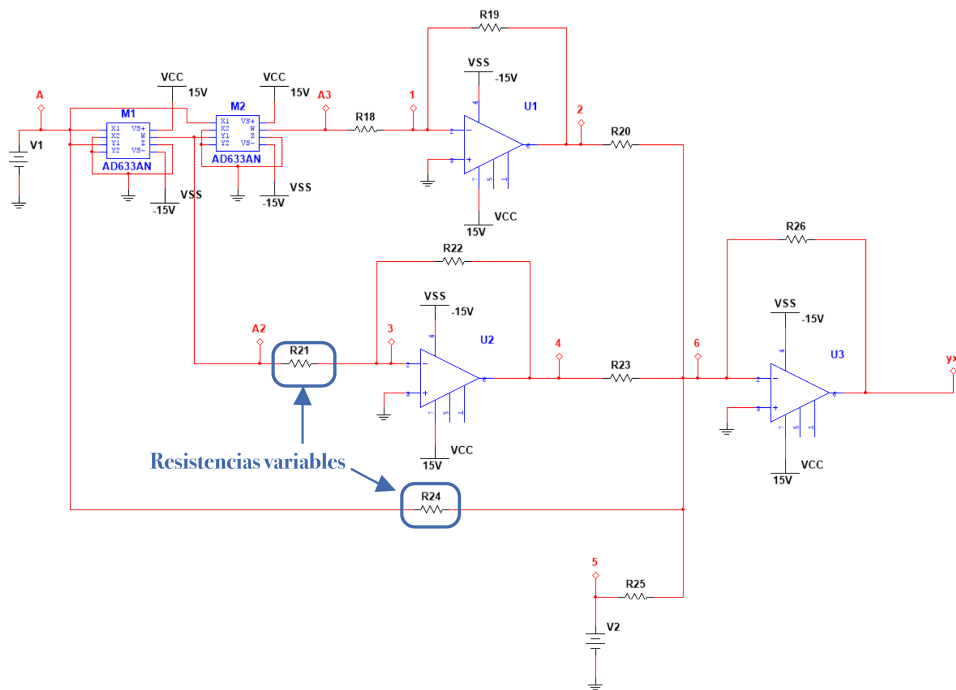


Figura 5.2: Circuito de  $y(x)$  donde se muestran las resistencias variables para obtener los distintos tipos de bursting.

Para poder obtener los valores que deben tomar las resistencias R2, R6, R21 y R24

CAPÍTULO 5. TIPOS DE BURSTING Y VARIABLE DE TIEMPO  $\epsilon$  EN EL CIRCUITO CON OPAP

se tomaron en cuenta los datos mostrados en la Tabla 2.1, los cuales se usaron para sustituirlos en las ecuaciones (4.4) de las funciones escaladas  $f(x)$  y  $y(x)$  junto con los otros parámetros dados por Pernarowski, de esta manera se obtuvieron las siguientes ecuaciones para cada tipo de bursting:

- **Beating**

$$\begin{aligned} f(x) &= -\frac{1}{12}x^3 + \frac{3}{8}x^2 + \frac{11}{16}, \\ y(x) &= \frac{11}{60}x^3 + \frac{3}{40}x^2 - \frac{37}{80} - \frac{3}{5}. \end{aligned} \tag{5.1}$$

- **Parabólico**

$$\begin{aligned} f(x) &= -\frac{1}{12}x^3 + \frac{1}{4}x^2 + \frac{57}{64}, \\ y(x) &= \frac{11}{60}x^3 + \frac{1}{20}x^2 - \frac{27}{64} - \frac{3}{5}. \end{aligned} \tag{5.2}$$

- **Semi-parabólico**

$$\begin{aligned} f(x) &= -\frac{1}{12}x^3 + \frac{1}{4}x^2 + \frac{73}{64}, \\ y(x) &= \frac{11}{60}x^3 + \frac{1}{20}x^2 - \frac{119}{320} - \frac{3}{5}. \end{aligned} \tag{5.3}$$

- **Tapered**

$$\begin{aligned} f(x) &= -\frac{1}{12}x^3 + \frac{9}{16}x^2 - \frac{13}{64}, \\ y(x) &= \frac{11}{60}x^3 + \frac{9}{80}x^2 - \frac{41}{64} - \frac{3}{5}. \end{aligned} \tag{5.4}$$

Dadas las ecuaciones anteriores y las ecuaciones (4.9) y (4.10), se obtuvieron los valores de las resistencias mostradas en la Tabla 5.1.

Valores resistivos en $k\Omega$				Tipos de Bursting
R2	R6	R21	R24	
4.8	370	24	20.6	Cuadrado
4.8	440	24	21.6	Beating
7.2	570	36	23.7	Parabólica
7.2	730	36	26.89	Semi-parabólica
3.2	130	16	15.6	Tapered

Tabla 5.1: Valores de las resistencias variables para generar los distintos tipos de bursting.

Cabe destacar que para el tipo de bursting *tapered* en la ecuación  $y(x)$  (5.1) tiene un cambio de signo en comparación de las demás ecuaciones, esto significa que se debe

## CAPÍTULO 5. TIPOS DE BURSTING Y VARIABLE DE TIEMPO $\epsilon$ EN EL CIRCUITO CON OPAP

cambiar el signo en el circuito y para esto se colocó un amplificador inversor adicional el cual será utilizado solo para obtener este tipo de bursting. Tal modificación se muestra en la Figura 5.3.

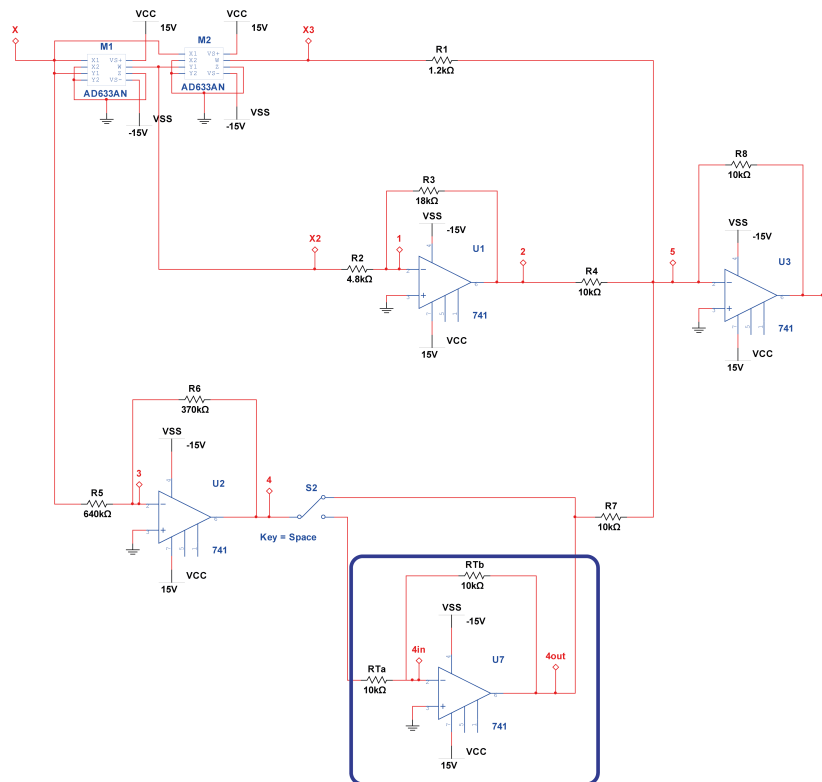


Figura 5.3: Resultados de los tipos de bursting en SPICE.

Posteriormente se realizó una simulación en SPICE de cada tipo de bursting mostrando los siguientes resultados en la Figura 5.4.

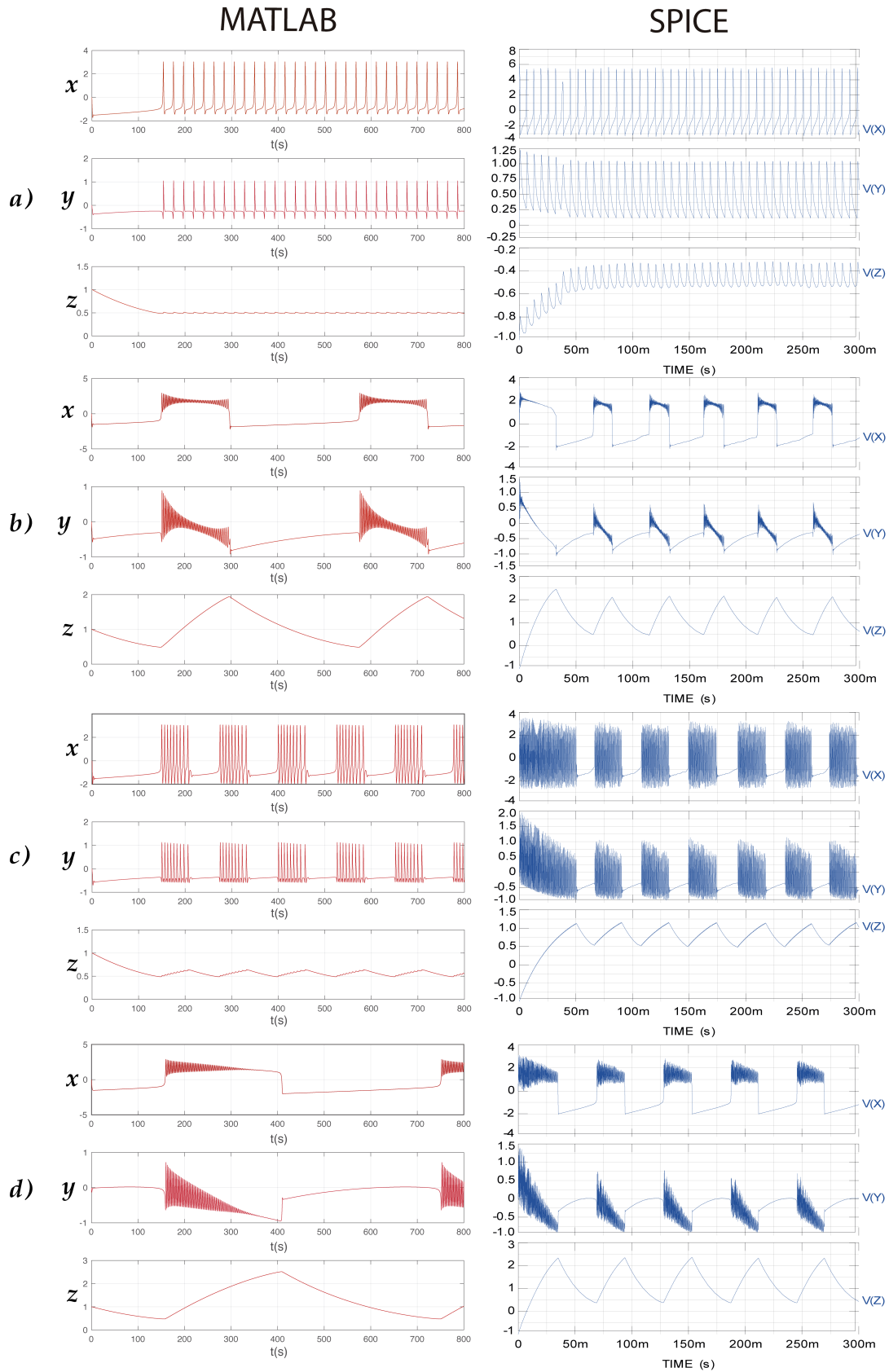


Figura 5.4: Comparación de simulaciones en MATLAB y SPICE de los distintos tipos de bursting: a) beating, b) parabólico, c) semi-parabólico y d) tapered, sin contar el bursting cuadrado.

En la Figura 5.4 se puede observar que se obtuvieron satisfactoriamente los distintos tipos de bursting usando OpAmp's, se nota que la frecuencia de la señal obtenida en SPICE no es la misma, debido a que en MATLAB no se realizó el escalamiento en frecuencia. Además, por las propiedades del OpAmp en SPICE, la frecuencia varia. También se observa una etapa de transición en las funciones de SPICE, es decir, que a la señal le toma aproximadamente 50ms en ser estable, que es normal debido a que se tiene una etapa de control, sin embargo cabe destacar que para los propósitos de esta tesis se obtienen los resultados deseados, debido a que solo se quiere obtener el comportamiento.

## 5.2. Variable de tiempo $\epsilon$

Como se mencionó anteriormente, el modelo de Pernarowski también posee una variable de tiempo la cual modifica la frecuencia del bursting como de los spiking's en la fase activa localizada en la ecuación de  $z$ , de manera que esta variable de tiempo también se diseñó en el circuito, como se observa en la Figura 5.5, la cual se modifica solo modificando la ganancia de un amplificador diferenciador.

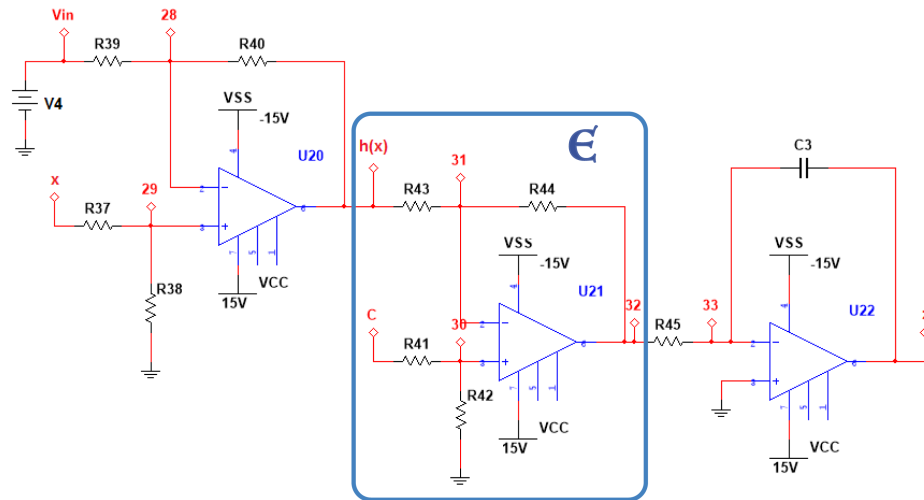


Figura 5.5: Circuito de  $z$  donde se muestra el OpAmp que representa la variable  $\epsilon$ .

De igual forma que los tipos de bursting se realizó una simulación en SPICE modificando la variable de tiempo  $\epsilon$ , obteniendo los resultados mostrados en la Figura 5.6.

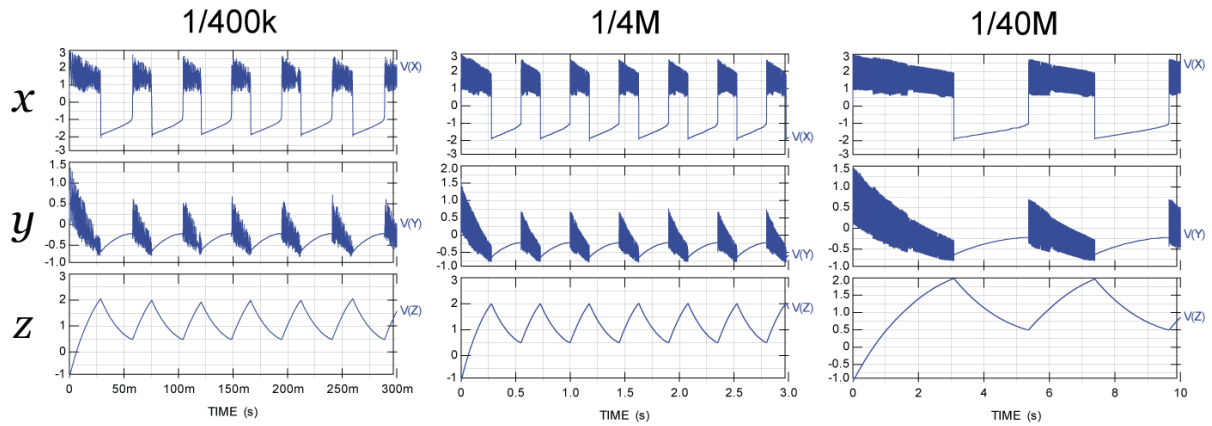


Figura 5.6: Resultados obtenidos en SPICE con distintos valores para la variable  $\epsilon$ .

En la Figura 5.6 se muestran tres simulaciones con distintos valores de  $\epsilon$  donde se muestra que entre menor sea su valor disminuye la frecuencia del bursting y aumenta la frecuencia del spiking, tal y como se observó en las simulaciones en MATLAB, por lo que se obtuvo un resultado satisfactorio.

Dado que el modelo electrónico realizado con OpAmp's representa correctamente toda la dinámica que presenta el modelo matemático de Pernarowski, es especial la característica más importante del comportamiento de la célula  $\beta$ , comportamiento activo o *bursting cuadrado*, partiendo de este se prosiguió a realizar la implementación con CFOAs.

# Capítulo 6

## Implementación electrónica con CFOA's

Para realizar el mismo circuito pero con CFOA's se planteó realizar, en primer lugar las funciones no lineales tomando en cuenta las configuraciones mostradas en el Capitulo 3, de forma que se compararon con los resultados obtenidos con OpAmp's en SPICE mostrados en la Figura 6.1, estos para mostrar el *bursting cuadrado*.

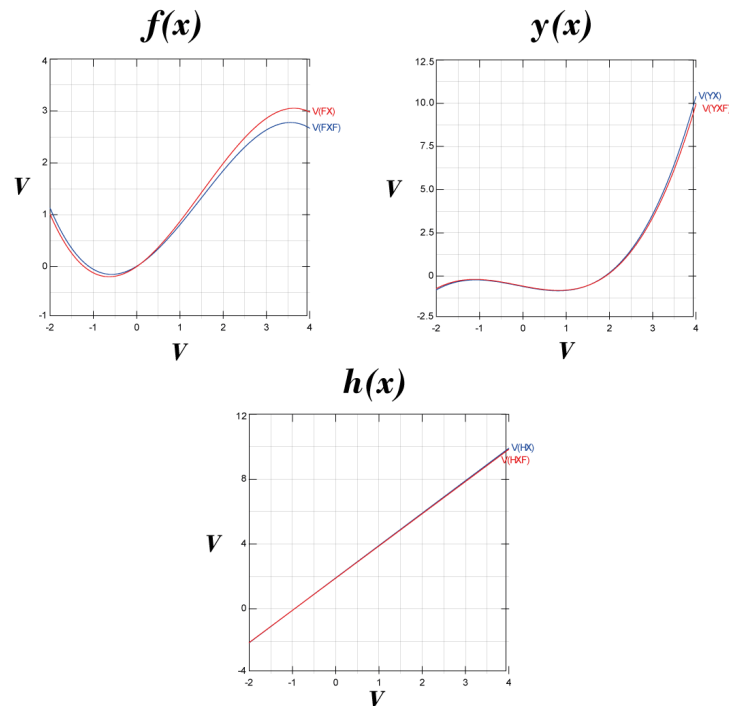


Figura 6.1: Comparación de funciones no lineales  $f(x)$ ,  $y(x)$  y  $h(x)$  con OpAmp's en rojo y CFOA's en azul. Se observa que no son iguales.

Sin embargo se observó que los resultados no eran iguales, por lo que se modificaron los valores de algunas resistencias, hasta que estos fueron similares, como se observa en la Figura 6.2.

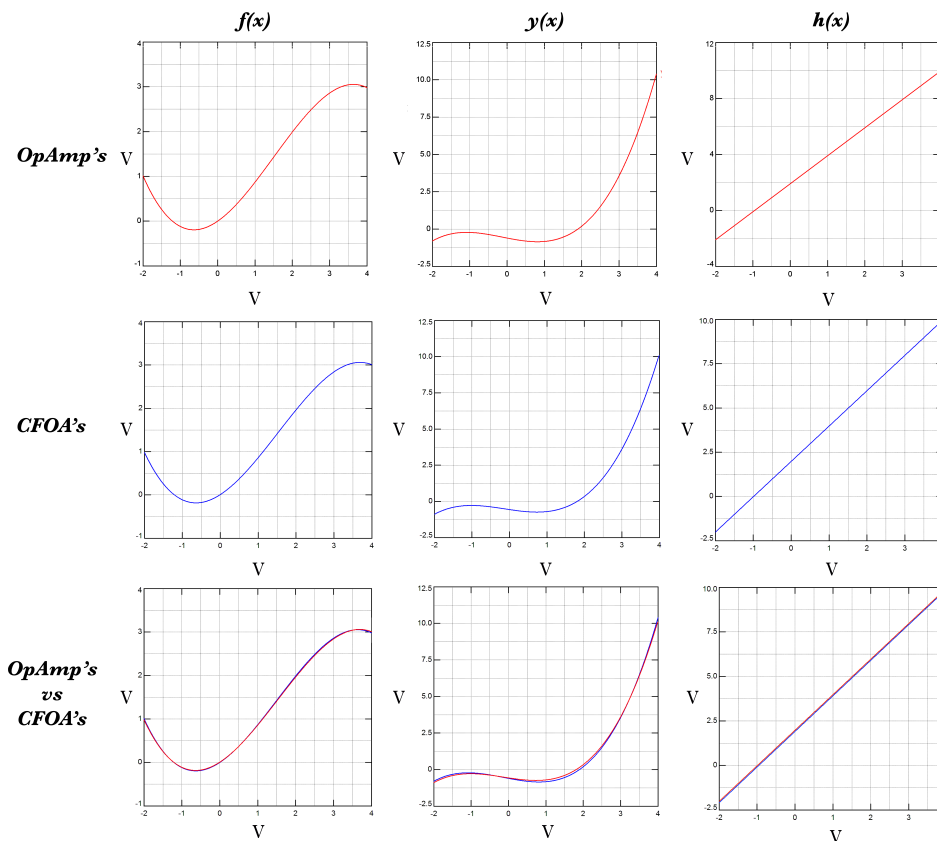


Figura 6.2: Comparación de funciones no lineales con OpAmp's y CFOA's despues de ser modificadas.

Por lo que se obtuvieron los siguientes valores resistivos mostrados en la Tabla 6.1 y los circuitos de las funciones no lineales en la Figura 6.3.

Componentes	Valor
R1	1.23kΩ
R2	4.8kΩ
R3	18kΩ
R4, R7, R8, R23, R26, R28, R29, R37	10kΩ
R5	640kΩ
R21	6kΩ
R22	110kΩ
R24	25kΩ
R25	20kΩ
R27	11.3kΩ
R35	800Ω
R36, R38	21kΩ

Tabla 6.1: Valores de los componentes de la aplicación electrónica de las funciones no lineales con CFOA's.

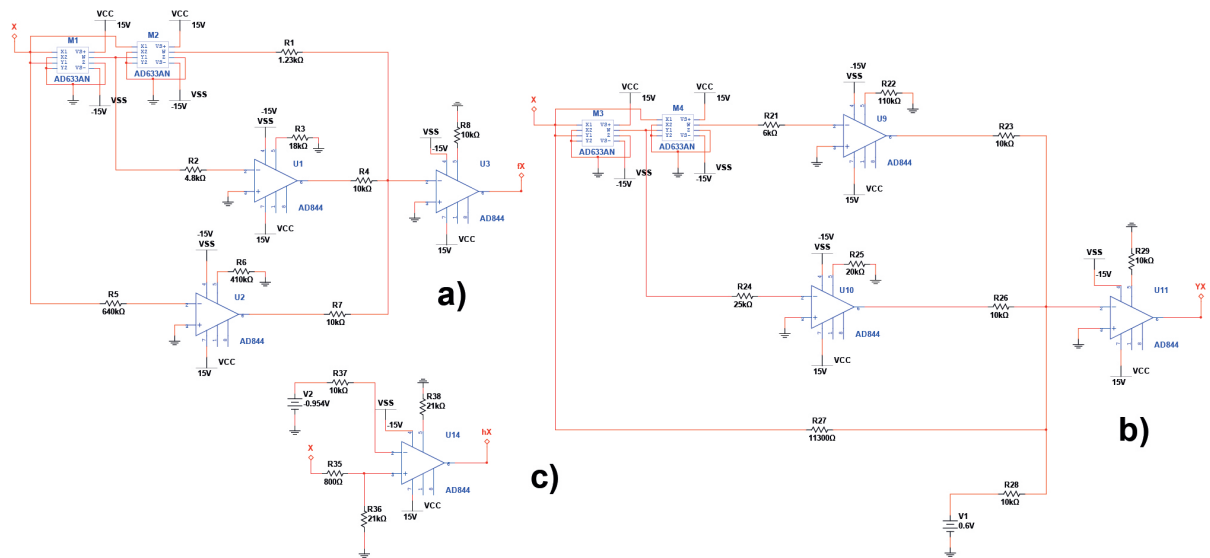


Figura 6.3: Circuitos obtenidos de las funciones no lineales: a)  $f(x)$ , b)  $y(x)$  y c)  $h(x)$ .

Una vez obtenidos los circuitos de las funciones no lineales se realizó lo mismo con las variables de estado, comparando cada nodo de ambos circuitos, ya que estas no se pueden evaluar por separado ya que el resultado depende de las funciones no lineales y de las otras variables de estado, sin embargo se observó que era muy difícil obtener la ganancia deseada en la configuración diferenciadora con los CFOA's, por lo que se optó por sustituirlos con sumadores y donde era necesario un cambio de signo se utilizó un

amplificador inversor, de esta manera se realizó cada variable de estado obteniendo los circuitos mostrados en las Figuras 6.4, 6.5 y 6.6.

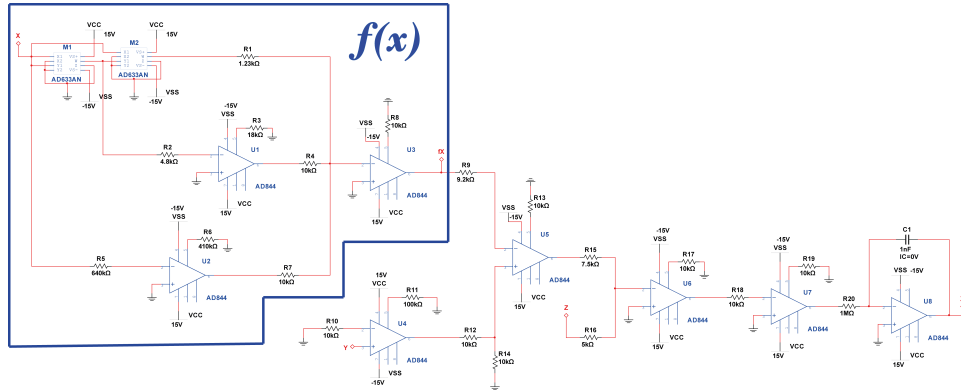


Figura 6.4: Circuito para la ecuación  $x$  realizado con CFOA's.

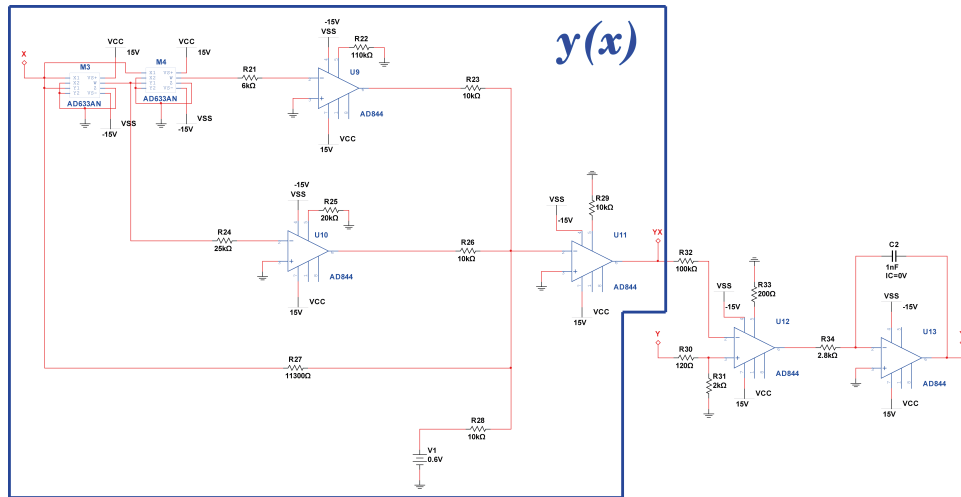


Figura 6.5: Circuito para la ecuación  $y$  realizado con CFOA's.

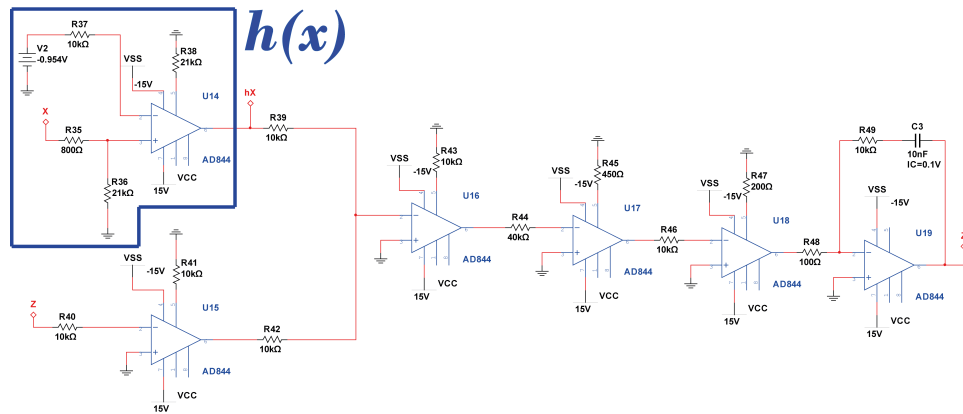


Figura 6.6: Circuito para la ecuación  $z$  realizado con CFOA's.

De los circuitos mostrados de  $x$ ,  $y$  y  $z$  se obtubieron los valores resistivos mostrados en la Tabla 6.2 y de igual forma se simularon en SPICE obteniendo los resultados de la Figura 6.7.

Componentes	Valor
R9	9.2kΩ
R10, R12, R13, R14, R17, R18, R19, R39, R40, R41, R42, R43, R46, R49	10kΩ
R11, R32	100kΩ
R15	7.5kΩ
R16	5kΩ
R20	1MΩ
R30	120Ω
R31	2kΩ
R33, R47	200Ω
R34	2.8kΩ
R44	40kΩ
R45	450kΩ
R48	100Ω

Tabla 6.2: Valores de los componentes de la aplicación electrónica de las variables de estado con CFOA's.

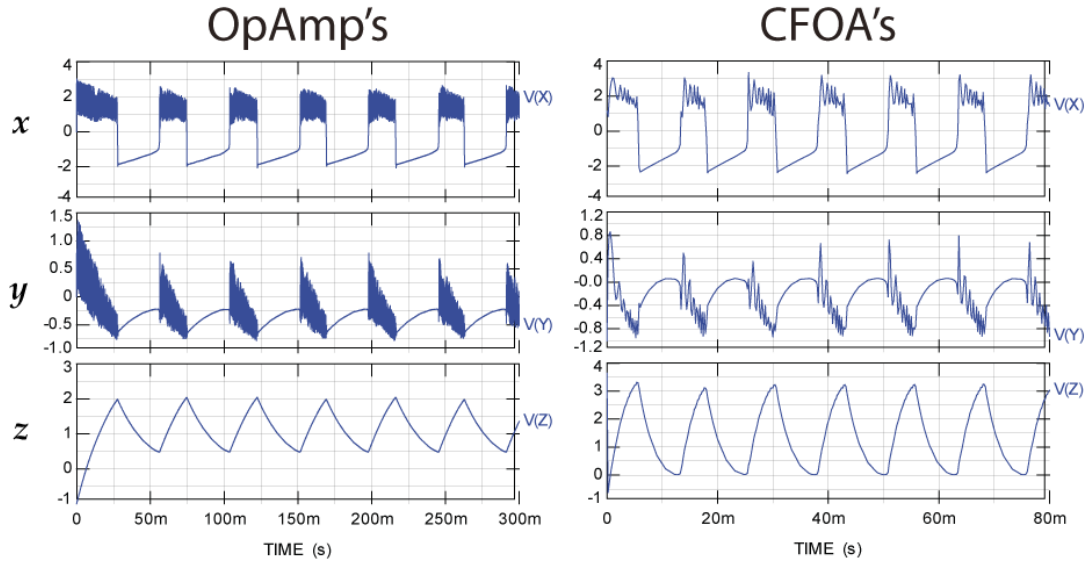


Figura 6.7: Resultados en SPICE del circuito con CFOA's presentando el comportamiento denominado *bursting cuadrado*.

Por lo que de la Figura 6.7 se concluye que se realizó satisfactoriamente la síntesis electrónica de la célula  $\beta$  presentando *bursting cuadrado* o fase activa y que el resultado se muestra en un tiempo óptimo para su implementación física, cabe mencionar que para la realización con CFOA's (AD844) sólo se busco realizar este comportamiento debido a la complejidad de la implementación con CFOA's, sin embargo si esta contemplada la obtención de los distintos tipos de *bursting* para trabajos futuros[40, 41].

# Capítulo 7

## Conclusiones

El análisis del comportamiento dinámico de la célula  $\beta$  representado por el modelo matemático propuesto por Pernarowski es de gran importancia debido a la función que lleva a cabo dentro del organismo, la cual tiene una gran influencia en el padecimiento de enfermedades crónicas, de las cuales la más conocida y de mayor impacto a nivel mundial es la diabetes.

El modelo matemático describe correctamente la dinámica no lineal que presenta la célula  $\beta$ . Dicho modelo está conformado por tres ecuaciones diferenciales acopladas cuyas variables de estado describen comportamientos y reacciones químicas que la célula lleva a cabo para su correcto funcionamiento, las cuales son el potencial de membrana de la célula, el voltaje del canal de activación de potasio y la concentración de sustancias que regulan la actividad eléctrica característica de la célula  $\beta$  conocida como bursting.

Se realizó la simulación matemática del modelo de Pernarowski para analizar los cinco tipos de bursting y el comportamiento inactivo de la célula, del cual se llegó a la conclusión que para realizar su implementación electrónica era necesario escalar las funciones del modelo matemático.

Del escalamiento en magnitud realizado al modelo matemático se obtuvieron nuevas variables de estado con sus respectivas funciones no lineales. A partir de estas nuevas ecuaciones se realizaron diagramas a bloques, los cuales se compararon con topologías de distintas configuraciones de OpAmp $\tilde{O}$ s.

En primer lugar se realizó una descripción electrónica con OpAmp $\tilde{O}$ s ideales de las funciones no lineales a partir de la comparación con los diagramas de bloques debido a su relativa facilidad y a que si estas funcionan, es más fácil implementar el sistema completo. A partir de esto se realizó análisis de circuitos usando Leyes de Kirchhoff para obtener las funciones de transferencia de los circuitos, lo cual permitió mediante algebra obtener los valores resistivos necesarios. Una vez obtenidas las funciones no lineales a partir de simulaciones en el entorno SPICE, de igual manera se obtuvieron las variables de estado.

De un trabajo de investigación anterior se obtuvieron los valores de las variables que hacen posible observar los distintos tipos de bursting en el modelo matemático de

Pernarowski original, además de las condiciones iniciales necesarias para que se presente el bursting característico de la célula, sin embargo como se crearon nuevas ecuaciones a partir del escalamiento fue necesario buscar nuevos valores de los parámetros que hacen posible la obtención de los distintos tipos de bursting.

Para validar el circuito obtenido, se utilizó el entorno SPICE, del cual se observó que el circuito presentaba satisfactoriamente los distintos tipos de bursting, sin embargo la respuesta del sistema se llevaba a cabo en un tiempo muy largo, lo que lo hacía poco óptimo para una implementación física, por lo que se realizó un aumento en frecuencia.

Una vez obtenido el circuito electrónico a partir de OpAmp's ideales el cual emula satisfactoriamente el modelo matemático de Pernarowski, además de que posee características que hacen viable su implementación física, se realizó la implementación electrónica del circuito con CFOA's, en primer lugar realizando una comparación con las funciones no lineales para finalmente realizar el sistema completo.

La importancia de la obtención del circuito con CFOA's se debe a que son un dispositivo que se puede diseñar directamente en circuito integrado, lo que será de gran utilidad para trabajos futuros, por ejemplo: en laboratorios para la investigación de la célula beta y escenarios quirúrgicos.

# Publicaciones

En este apéndice se presentan un artículo presentado en el Instituto Tecnológico de Celaya y el capítulo de libro producto del trabajo de investigación realizado en esta tesis:

1. Síntesis Electrónica de una célula beta empleando OpAmps, Semana Nacional de Ingeniería Electrónica, Tuxtla Gutierrez, Chiapas, Mexico, October 5-7, 2016.
2. D.K. Guevara-Flores, V. Fernández-Carreón, J.M. Muñoz-Pacheco, E. Zambrano-Serrano, O.G. Félix-Beltrán, L.C. Gómez-Pavón, A. Luis-Ramos, P. Zaca-Morán; "Dynamical Analysis of a Beta-Cell Biological System and its Hardware Realization," in *Nonlinear Systems: Design, Applications and Analysis*, Christos Volos (Eds.), chapter 14, pp., New York, USA: NOVA Sciences Publishers. ISBN: 978-1-53612-316-6, 2017.

# Síntesis electrónica de una célula $\beta$ empleando OpAmps

**V. Fernández-Carreón, J. M. Muñoz-Pacheco, O. G. Félix-Beltrán**

Facultad de Ciencias de la Electrónica, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Pue., México, C.P. 72570.

viry\_fc@hotmail.es

**E. Zambrano-Serrano**

Departamento de Matemáticas Aplicadas IPICYT, San Luis Potosí, México, C.P. 78216.

## Resumen

En este trabajo se presenta la implementación electrónica que describe el comportamiento de la célula  $\beta$  pancreática según el modelo matemático propuesto por Pernarowsky. Este modelo permite conocer el comportamiento de una sola célula estando en fase activa e inactiva y presentando los distintos tipos de oscilaciones que se generan en la membrana celular conocidas como Bursting Electrical Activity (BEA). A partir de este modelo matemático se plantea su implementación electrónica utilizando amplificadores operacionales de voltaje (OpAmps) y multiplicadores analógicos. Utilizando un número de componentes electrónicos reducido debido a configuraciones diferenciales de OpAmps, el diseño propuesto es capaz de emular el comportamiento dinámico de la célula  $\beta$ . Las simulaciones realizadas con el software SPICE concuerdan con el modelo teórico validando el diseño.

**Palabra(s) Clave(s):** Bursting, célula beta, Pernarowsky, OpAmp

## 1. Introducción

El páncreas es una glándula mixta que contiene un tejido exocrino y un tejido endocrino, este último está compuesto por miles de conjuntos de células, agrupadas en conjuntos conocidos como islotes de Langerhans [1, 2]. Entre las células que componen los estos islotes se encuentran las células  $\beta$  en un 70%, cuya función es la de producir y segregar insulina en el torrente sanguíneo cuando los niveles de glucosa aumentan con el objetivo de estimular al hígado a absorberla y así, regular los niveles de azúcar en la sangre [2, 3]. Las células  $\beta$  se encuentran rodeadas por una membrana, que cuando se sincronizan las células, genera un potencial eléctrico con oscilaciones complejas. Estas se dividen en dos tipos de comportamiento; el primero se caracteriza por tener una fase activa con una escala de tiempo rápida, y el otro por tener una fase pasiva o silenciosa con una escala de tiempo lenta [3, 4]. A la suma de ambos comportamientos se le conoce como bursting cuadrado, el cual da origen al Bursting Electrical Activity (BEA), actividad encargada de la función normal y sana del páncreas [3, 4]. En caso contrario, uno de los padecimientos más comunes a nivel mundial que podría desarrollarse es la aparición de la diabetes. A grandes rasgos, definida cuando las células  $\beta$  no generan BEA.

Existen diversos modelos matemáticos que describen el comportamiento de la célula  $\beta$  [6, 7], entre ellos el propuesto por Pernarowsky reportado en la Ref. [5] es el más ampliamente utilizado por su facilidad de interpretación de la dinámica no lineal del páncreas. Este modelo se compone por tres ecuaciones diferenciales acopladas, que al variar algunos de sus parámetros se obtienen diferentes tipos de bursting, entre ellos el bursting cuadrado.

Es bien conocido que una parte importante de la validación de los modelos matemáticos es la reproducción experimental del fenómeno que modelan [1-13]. Una de las aproximaciones para realizar la validación anterior es mediante la implementación electrónica del modelo matemático. Este tipo de aproximación es ampliamente utilizada para validar modelos de fenómenos complejos tales como el caos presente en sistemas dinámicos no lineales. Además de que la implementación electrónica de los modelos matemáticos permite estudiar la relaciones entrada-salida (excitaciones y respuestas) de un sistema [8-10]. En el caso

específico de la célula  $\beta$  estudiada en este trabajo, podría ser la obtención de un laboratorio virtual electrónico que de oportunidad de analizar diversas condiciones (padecimientos) de la célula  $\beta$  pancreática [11-12].

Por lo tanto en este trabajo se propone el diseño de un circuito electrónico basado en amplificadores operaciones de voltaje (OpAmps) y multiplicadores analógicos para emular el comportamiento dinámico de la célula  $\beta$ . En específico se utiliza la metodología de computación analógica para implementar las tres ecuaciones diferencias del modelo matemático de Pernarowsky. El diseño propuesto utiliza esquemas diferenciales para reducir el conteo de componentes electrónicos activos, los cuales permitieron reducir el número a catorce cuando se compara contra los veinticuatro de otros diseños antes publicados [13]. Además, se presentan los resultados de la aplicación de las técnicas de escalamiento en amplitud y escalamiento en frecuencia sobre el modelo de Pernarowsky. Lo anterior nos permite controlar la amplitud del BEA, así como la escala de tiempo.

En la sección 2 se describe el modelo matemático Pernarowsky y las condiciones bajo las cuales se produce bursting cuadrado. En la sección 3 se explican los pasos de diseño electrónico para la implementación electrónica de la célula  $\beta$ . La sección 4 muestra los resultados de la simulación a nivel circuito electrónico utilizando SPICE. Finalmente, la sección 5 resume las conclusiones.

## 2. Modelo matemático de la célula $\beta$

Las células  $\beta$  presentan oscilaciones complejas en el potencial de la membrana denominado bursting. El bursting característico de la célula beta en estado activo se denomina **bursting cuadrado** y existen varios modelos matemáticos que lo describen, entre los cuales se encuentra el modelo propuesto por Pernarowsky [6, 7]. Este modelo permite simular el comportamiento dinámico de una sola célula  $\beta$  dentro del islote de Langerhans y se compone de tres ecuaciones diferenciales acopladas. Estas se pueden dividir en dos subsistemas, uno rápido y uno lento [9, 6], donde el subsistema rápido está dado por:

$$\dot{u} = f(u) - \omega - c,$$

$$\dot{\omega} = \omega_{\infty}(u) - \omega,$$

mientras que el subsistema lento es descrito por

$$\dot{c} = \epsilon(h(u) - c).$$

(1)

$u$  es el potencial de la membrana,  $\omega$  es el voltaje del canal de activación de potasio y  $c$  la concentración de sustancias que regulan el BEA, tales como calcio intracelular, calcio en el retículo endoplásmico y ADP. El modelo matemático de Pernarowsky presenta funciones no lineales de las cuales se deriva el bursting. Estas no linealidades son polinomios de tercer grado dependientes de la variable  $u$ , representados por las funciones  $f(u)$ ,  $\omega_{\infty}(u)$  y  $h(u)$ , como se muestran en (2). Anteriormente se ha propuesto utilizar funciones lineales a trozos (PWL) para estudiar la dinámica no lineal de un sistema complejo [12].

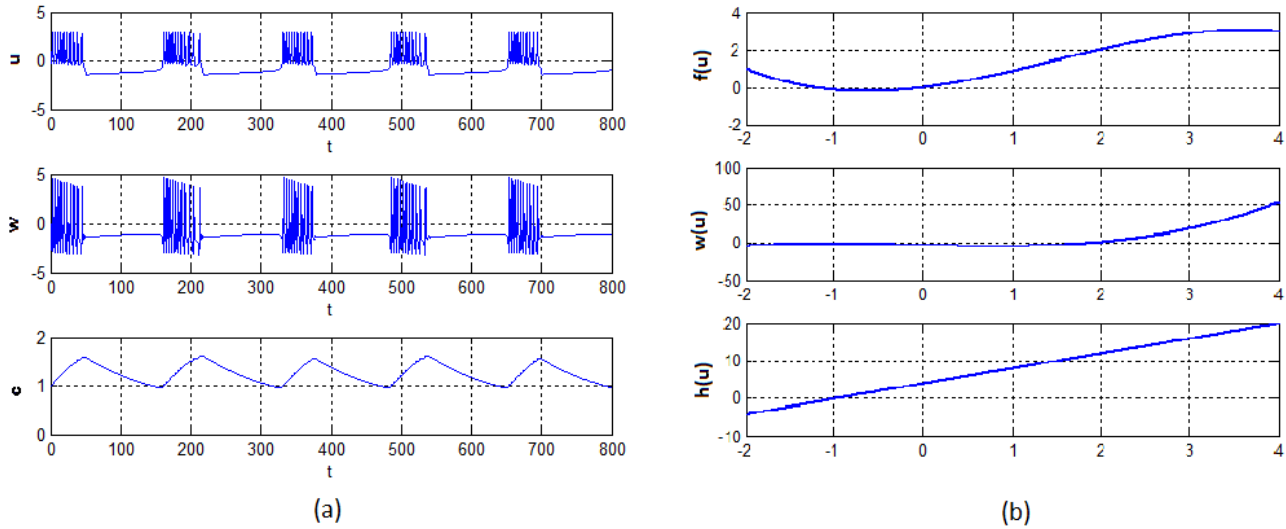
$$f(u) = -\frac{a}{3}u^3 + a\hat{u}u^2 + (1 - a(\hat{u}^2 - \eta^2))u$$

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

$$h(u) = \beta(u - u_{\beta})$$

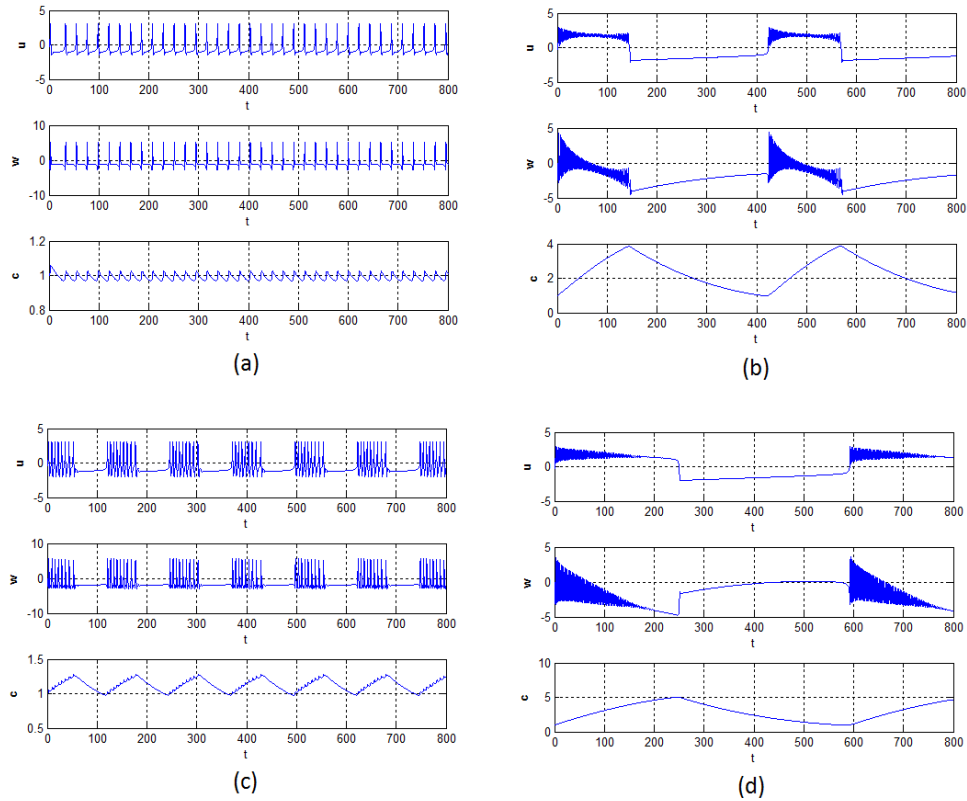
(2)

Considerando el siguiente conjunto de valores para los parámetros en (1),  $a = \frac{1}{4}$ ,  $\eta = \frac{3}{4}$ ,  $\hat{u} = \frac{3}{2}$ ,  $\beta = 4$ ,  $u_{\beta} = -0.954$ ,  $\epsilon = 0.0025$  [5]; se obtiene mediante MATLAB el comportamiento dinámico de las variables de estado  $\dot{u}$ ,  $\dot{\omega}$  y  $\dot{c}$ , el cual presenta las oscilaciones conocidas como bursting (ver Fig. 1), donde la variable de estado  $u$  es la que corresponde a las oscilaciones de la membrana de la célula.



**Fig. 1. a) Bursting característico de una célula  $\beta$  activa y sana. b) Comportamiento de las funciones en (2).**

Una de las características más importantes del modelo propuesto por Pernarowsky es la dinámica tan diversa que presenta ante cambios en algunos de los valores de sus parámetros, ante estos cambios se presentan cinco tipos de bursting denominados beating, bursting parabólico, semiparabólico y tapered [1] (ver Fig. 2). El bursting cuadrado (ver Fig. 2(a)) se caracteriza por una fase activa con picos cuyos máximos y mínimos locales son casi constantes y tienen un valor por encima de la fase silenciosa. El beating (ver Fig. 2(b)), en comparación con el bursting cuadrado, carece de fase silenciosa pero es igual en magnitud. El bursting parabólico (ver Fig. 2(c)) tiene como característica principal un perfil que asemeja una parábola. El bursting semiparabólico (ver Fig. 2(d)) se caracteriza por sus mínimos locales en el spiking que se encuentran por debajo de la fase silenciosa. Finalmente el tapered tienen una fase activa sobre amortiguada (ver Fig. 2(e)).



**Fig. 2. Diferentes tipos de bursting; (a) beating, (b) parabólico, (c) semiparabólico y (d) tapered.**

Para el caso de los diferentes tipos de oscilaciones se varían los parámetros  $\eta$  y  $\hat{u}$  que toman distintos valores para cada tipo de bursting (ver Tabla 1).

$\eta$	$\hat{u}$	Tipo de oscilación
3/4	3/2	Bursting de onda cuadrada
1	3/2	Beating
3/4	1	Bursting de amplitud parabólica
5/4	1	Bursting semiparabólico
1/2	9/4	Tapered

**Tabla 1. Parámetros de  $\eta$  y  $\hat{u}$  para obtener los distintos tipos de bursting.**

El bursting también depende de escalas de tiempo distintas, esta escala de tiempo es representada en el sistema de ecuaciones (1) por  $\epsilon$ , y toma el valor de 0.0025.

### 3. Implementación electrónica usando OpAmps

En este trabajo se diseñan tres circuitos electrónicos que representan las tres variables de estado de la ecuación (1). Estos circuitos a su vez contienen otros sub circuitos que representan las no linealidades del sistema dadas en la ecuación (2).

Dada la respuesta de las ecuaciones no lineales (ver Fig. 1(b)) donde  $\omega_\infty(u)$  y  $h(u)$  tienen una ganancia de hasta 50 y 20 unidades, respectivamente. Suponiendo que se traslada directamente a un circuito electrónico, este tendría una salida de voltaje de 50V y 20V, respectivamente, para cada ecuación, la cual es una ganancia muy grande y no apta para su implementación física, por lo que se propone escalar las funciones.

$k_1=1$ ,  $k_2=5$  y  $k_3=2$ , representan los parámetros de escalamiento en amplitud para las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}x &= \frac{u}{k_1} & u &= xk_1 \\y &= \frac{\omega}{k_2} & \omega &= yk_2 \\z &= \frac{c}{k_3} & c &= zk_3\end{aligned}\tag{3}$$

Para el nuevo sistema de ecuaciones se tienen nuevos nombres para las variables de estado, así como para las ecuaciones no lineales, siendo  $x$ ,  $y$  y  $z$  las nuevas ecuaciones  $u$ ,  $\omega$  y  $c$ , respectivamente. El resultado del proceso de escalamiento son unas nuevas ecuaciones que describen las variables de estado dadas en (4):

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \frac{\left(-\frac{a}{3}(xk_1)^3 + a\hat{u}(xk_1)^2 + (1 - a(\hat{u}^2 - \eta^2))(xk_1)\right) - (yk_2) - (zk_3),}{k_1} \\ \dot{y} &= \frac{\left(\left(1 - \frac{a}{3}\right)(xk_1)^3 + a\hat{u}(xk_1)^2 - (2 + a(\hat{u}^2 - \eta^2))(xk_1) - 3\right) - (yk_2)}{k_2}, \\ \dot{z} &= \frac{\epsilon\left(\left(\beta((xk_1) - u_\beta)\right) - (zk_3)\right)}{k_3}.\end{aligned}\tag{4}$$

De igual forma que el modelo original, las nuevas variables de estado presentan no linealidades representadas por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}f(x) &= \frac{-\frac{a}{3}(xk_1)^3 + a\hat{u}(xk_1)^2 + (1 - a(\hat{u}^2 - \eta^2))(xk_1)}{k_1}, \\ y(x) &= \frac{\left(1 - \frac{a}{3}\right)(xk_1)^3 + a\hat{u}(xk_1)^2 - (2 + a(\hat{u}^2 - \eta^2))(xk_1) - 3}{k_2}, \\ h(x) &= \frac{\beta\left((xk_1) - u_\beta\right)}{k_3}.\end{aligned}\tag{5}$$

Una vez sustituidos todos los parámetros de las ecuaciones (4) y (5) para una célula  $\beta$  activa se obtienen las ecuaciones (6) y (7) [5].

$$\begin{aligned}\dot{x} &= (f(x)) - 5y - 2z, \\ \dot{y} &= (y(x)) - y, \\ \dot{z} &= \epsilon((h(x)) - z).\end{aligned}\tag{6}$$

$$f(x) = -\frac{1}{12}x^3 + \frac{3}{8}x^2 + \frac{37}{64}x,$$

$$y(x) = \frac{11}{60}x^3 + \frac{3}{40}x^2 - \frac{31}{64}x - \frac{3}{5},$$

$$h(x) = 2x + 1.0908$$

(7)

Dadas las nuevas funciones escaladas, se procede a realizar la implementación electrónica, para esto se realiza un diagrama a bloques de manera general (ver Fig. 3) que describe las ecuaciones en (6).

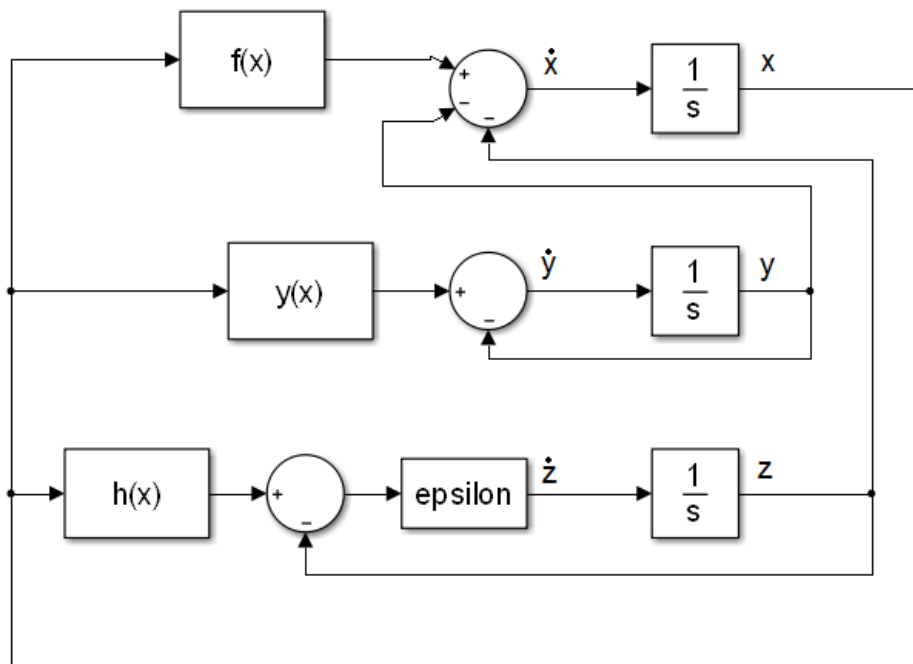


Fig. 3. Diagrama de bloques de las variables de estado en (6).

El diagrama a bloques de la Fig. 3 muestra los bloques principales. Estos incluyen tres funciones no lineales  $f(x)$ ,  $y(x)$  y  $h(x)$ , así como tres bloques integradores, “ $1/s$ ”, para obtener

la solución de las derivadas de las variables de estado  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , descritas por las ecuaciones (6). Finalmente un bloque de ganancia “epsilon” y tres bloques sumadores algebraicos.

Para la implementación electrónica de los bloques de la Fig. 3 se utilizan topologías con amplificadores operacionales de voltaje. En este contexto, los integradores, “1/s”, son diseñados con la configuración típica de integrador inversor. Los sumadores de tres entradas se diseñan con la configuración de sumador inversor, mientras que en los casos donde solo se tienen dos entradas al sumador, se utiliza una configuración de amplificador diferencial.

En lo que respecta a la implementación de las ecuaciones no lineales  $f(x)$ ,  $y(x)$  y  $h(x)$ , se propone lo siguiente: en el caso de  $f(x)$ , dado que es un polinomio de tercer grado, posee un término cubico y uno cuadrado, los cuales serán representados por circuitos multiplicadores de voltaje (ver Fig. 4). Además la función  $f(x)$  tiene tres ganancias  $G1$ ,  $G2$  y  $G3$  las cuales se obtienen mediante la configuración de amplificador inversor (ver Fig. 5). Finalmente se suman los términos usando una amplificador en configuración sumador inversor.

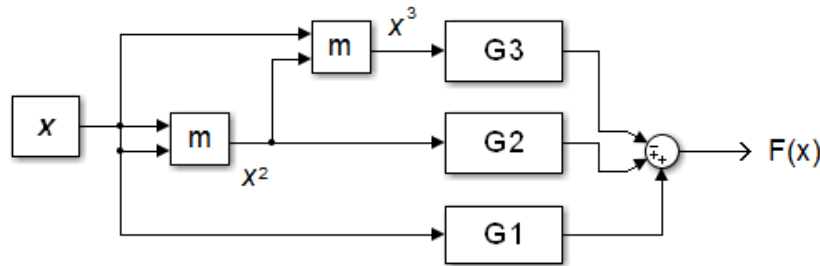


Fig. 4. Diagrama de bloques para la función no lineal  $f(x)$ .

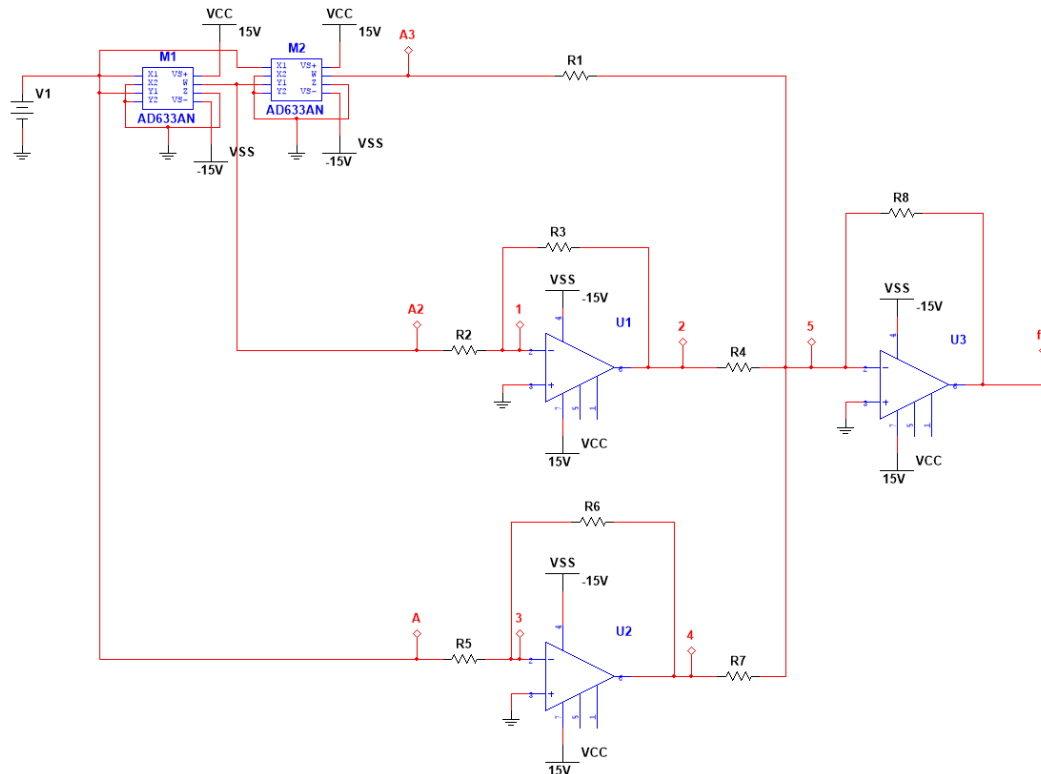


Fig. 5. Circuito electrónico de  $f(x)$  utilizando opamps y multiplicadores.

En forma análoga al caso de la función  $f(x)$ , se diseñan las funciones  $y(x)$  y  $h(x)$  (7). Para la función  $y(x)$  se utilizan dos multiplicadores de voltaje, cuatro ganancias  $G4, G5, G6, G7$ , y un sumador como se muestra en la Fig. 6. En específico,  $G4$  no tiene una entrada debido a que representa una constante y esta se diseña mediante una fuente de voltaje independiente  $V1$ . La síntesis del diagrama a bloques de la Fig. 6 utilizando dispositivos electrónicos se muestra en la Fig. 7. Para el caso de  $h(x)$  el diagrama a bloques y su equivalente con dispositivos electrónicos se muestra en la Figs. 8 y 9, respectivamente.

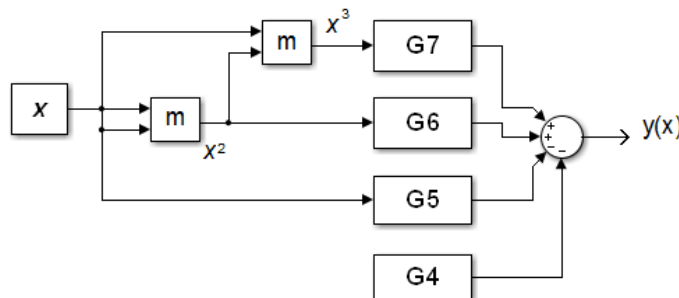


Fig. 6. Diagrama de bloques para la función no lineal  $y(x)$ .

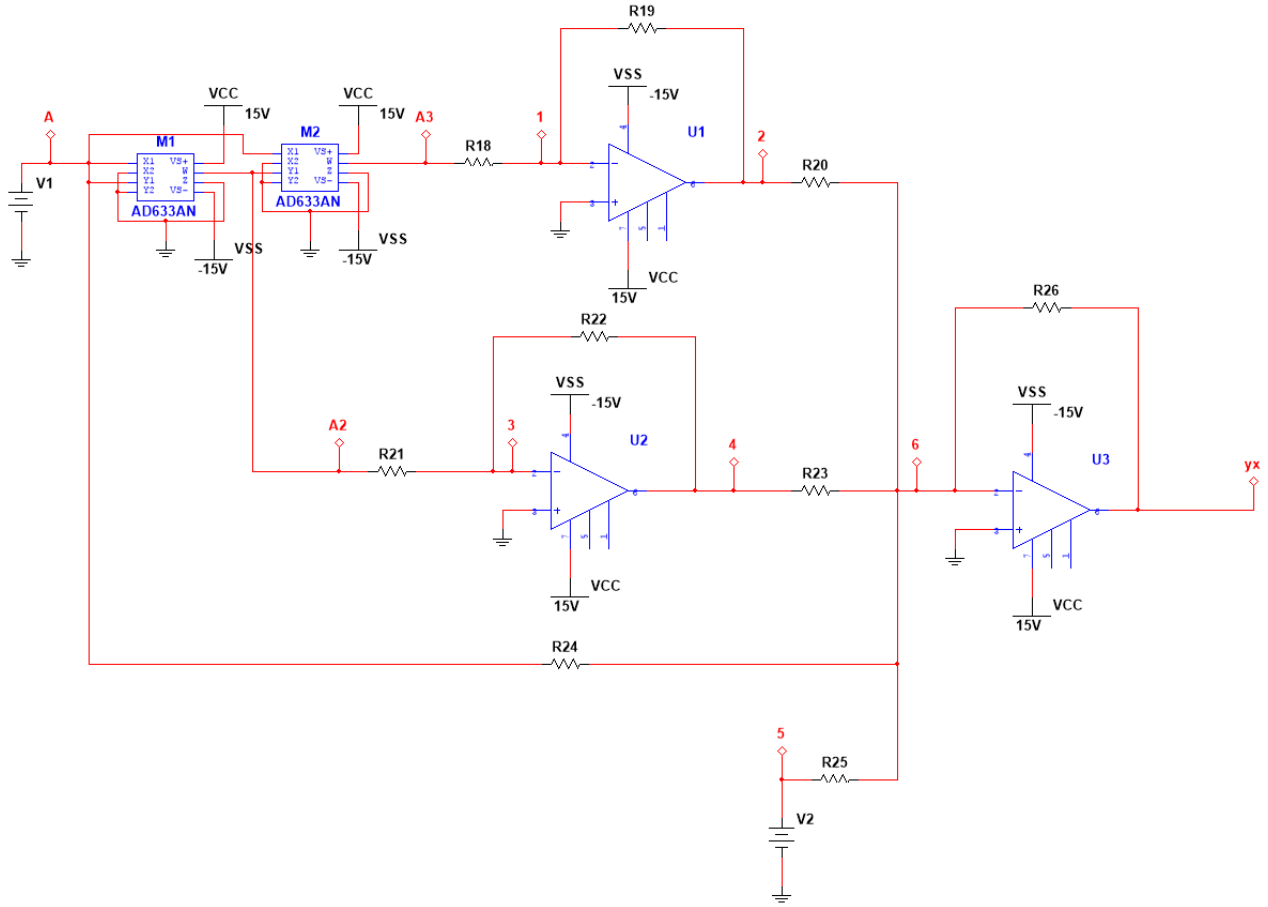


Fig. 7. Circuito electrónico de  $y(x)$  utilizando opamps y multiplicadores.

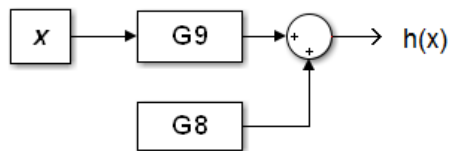


Fig. 8. Diagrama de bloques para la función no lineal  $h(x)$ .

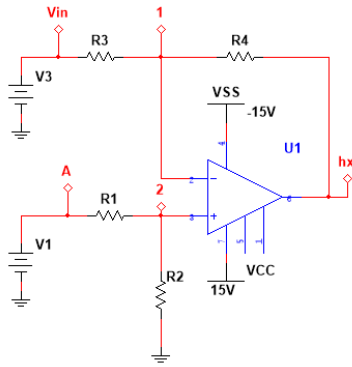


Fig. 9. Circuito electrónico de  $h(x)$  utilizando opamps.

Los diagramas de bloques que describen las ecuaciones no lineales (ver Fig. 4, 6, 8), incluyen los bloques  $G_1, G_2, \dots, G_9$ , los cuales representan las ganancias de los amplificadores de voltaje de acuerdo con la ecuación (7) se obtiene la Tabla 2.

Ganancias	Valor	Ganancias	Valor
<b>G1</b>	37/64	<b>G5</b>	-31/64
<b>G2</b>	3/8	<b>G6</b>	3/40
<b>G3</b>	-1/12	<b>G7</b>	11/60
<b>G4</b>	-3/5	<b>G8</b>	1.0908
<b>G5</b>	-31/64	<b>G9</b>	2

Tabla 2. Valores de las ganancias para las ecuaciones no lineales en Figs. 4, 6, 8.

#### 4. Resultados

Una vez que los bloques  $f(x)$ ,  $y(x)$  y  $h(x)$  de la Fig. 3 han sido diseñados, entonces la síntesis con circuitos electrónicos del diagrama a bloques de la Fig. 3, el cual describe una célula  $\beta$ , se muestra en la Fig. 10.

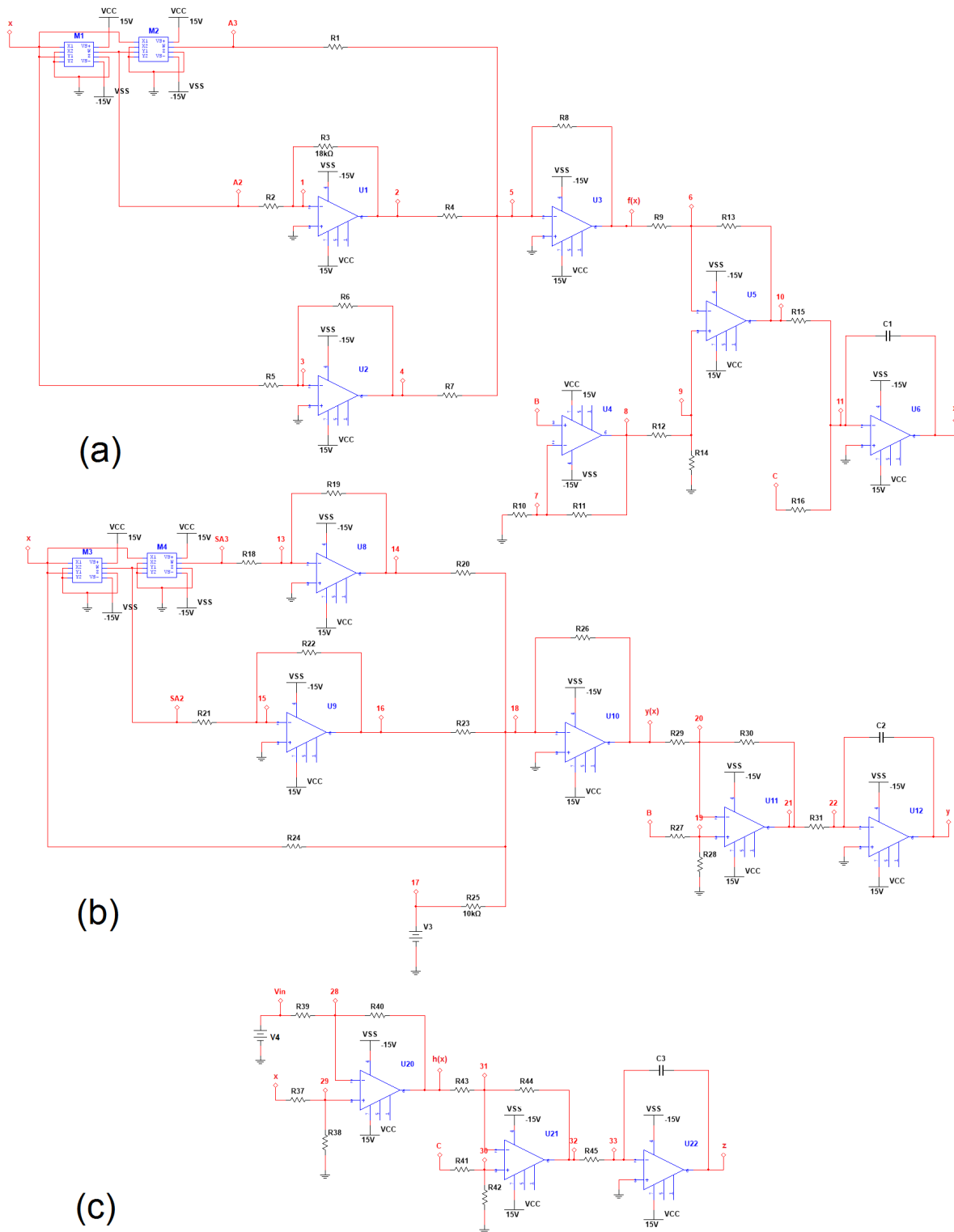


Fig. 10. Circuito electrónico propuesto para emular la célula  $\beta$  en (6).

Una vez descritos los circuitos que describen las funciones no lineales en (7) (ver Figs. 5, 7, 9), se obtienen las funciones de transferencia en (8) utilizando análisis de circuitos usando Leyes de Kirchhoff.

$$f(x) = -R8 \left( \frac{A^3}{R1.100} - \frac{R3.R4.A^2}{R2.10} - \frac{R6.R7.A}{R5} \right),$$

$$y(x) = -R26 \left( -\frac{R19.R20.A^3}{R18.100} - \frac{R22.R23.A^2}{R21.10} + R24.A + 0.6V.R25 \right),$$

$$h(x) = \frac{R38}{R37}(A - 5V).$$

(8)

De forma similar se obtuvieron las funciones de transferencia para las variables de estado  $x$ ,  $y$  y  $z$ . (ver Fig. 10)

$$\dot{x} = - \left( \left( \frac{R11.R12}{R10.R14.R15.C1} - \frac{R11.R12}{R14.R15.C1} \right) y - \frac{R12}{R14} f(x) + \left( \frac{1}{R16.C1} z \right) \right),$$

$$\dot{y} = -\frac{1}{R31.C2} \left( \frac{R28}{R27} y - \frac{R28}{R27} y(x) \right)$$

$$\dot{z} = -\frac{1}{R45.C3} \left( \frac{R42}{R41} z - \frac{R42}{R41} h(x) \right).$$

(9)

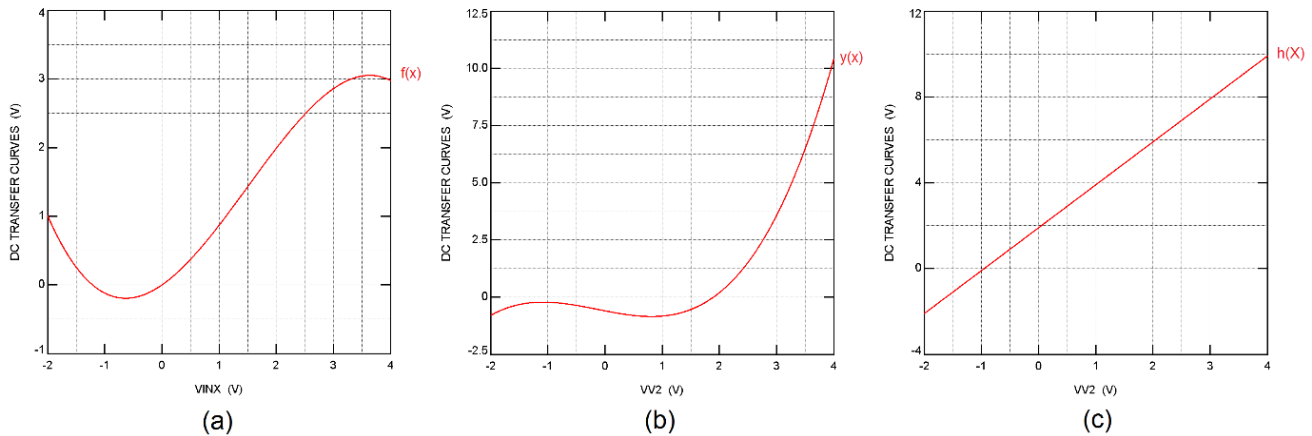
Dadas las ecuaciones (8) y (9) se obtuvieron los valores de los componentes electrónicos considerando los parámetros  $a$ ,  $\eta$ ,  $\hat{u}$ ,  $\beta$ ,  $u_\beta$  y  $\varepsilon$  de la célula  $\beta$  activa (ver Tabla 3).

Componentes	Valor
R4, R7, R8, R9, R10, R12, R13, R14, R20, R23, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R37, R39	10k $\Omega$
R1	1.2k $\Omega$
R2	4.8k $\Omega$

R3, R22	18kΩ
R5	640kΩ
R6	370kΩ
R18	6kΩ
R19	110kΩ
R21	24kΩ
R24	20.6kΩ
R38, R40	20kΩ

**Tabla 3. Valores de los componentes de la implementación electrónica**

En la Fig. 11 se muestra el comportamiento de las funciones  $f(x)$ ,  $y(x)$  y  $h(x)$  que tienen una salida de voltaje de entre 10V y 11V, lo cual es aceptable para un sistema físico, de igual forma para las nuevas variables de estado conformadas por las ecuaciones (6) se tienen los tres circuitos acoplados que representan el comportamiento de la célula  $\beta$  activa (ver Fig. 12).



**Fig. 11. Comportamiento de las ecuaciones (a)  $f(x)$ , (b)  $y(x)$  y (c)  $h(x)$  al realizar un barrido en DC de -2V a 4V.**

Como se mencionó en las secciones anteriores existen diferentes tipos de bursting que se presentan al variar los parámetros  $\eta$  y  $\hat{u}$ , de las ecuaciones propuestas por Pernarowsky [5]. Estos parámetros en el circuito se representan por los componentes R2, R6, R21 y R24 (ver Figs. 5 y 7), los cuales varían dependiendo del tipo de oscilación que se quiera mostrar. Para que el circuito muestre el bursting característico de la célula beta (BEA) (ver Fig. 1), los componentes muestran los siguientes parámetros: R2= 4.8k $\Omega$ , R6= 370k $\Omega$ , R21= 24k $\Omega$  y R24= 20.6k $\Omega$ .

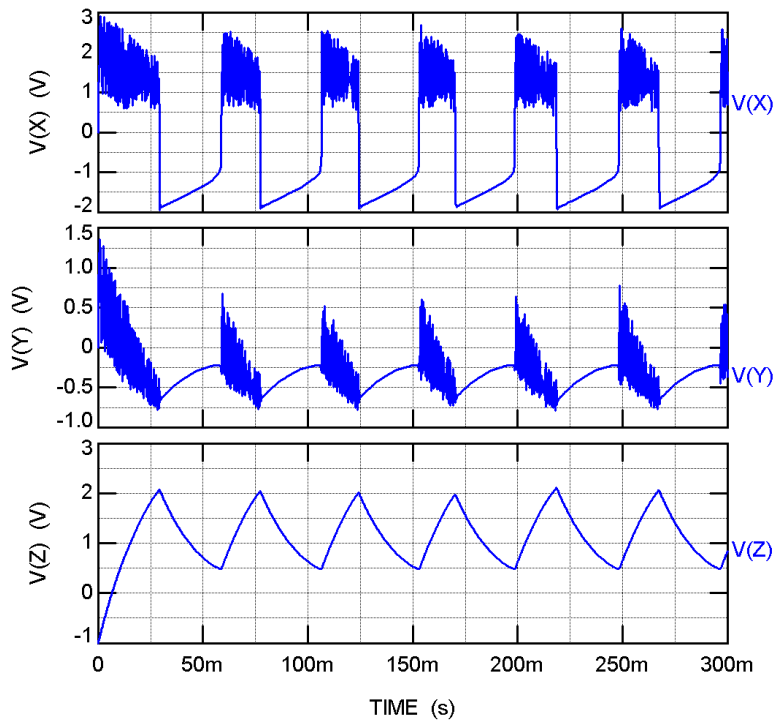


Fig. 12. Oscilaciones eléctricas en voltaje para la célula  $\beta$  en Fig. 10 bursting cuadrado.

## 5. Conclusiones

Se han presentado tres circuitos electrónicos acoplados que describen el comportamiento de una célula beta a partir del modelo matemático de Pernarowsky usando amplificadores operacionales y multiplicadores analógicos. Se demostró que los tres circuitos realizados son capaces de emular correctamente la dinámica no lineal de la célula beta y que los distintos

comportamientos se pueden obtener al variar pocos parámetros de los componentes que lo describen. Los circuitos resultantes han sido implementados utilizando dispositivos comerciales tales como amplificadores operacionales LM741 y con multiplicadores AD633. Se demostró que mediante el empleo de esquemas diferenciales es posible reducir el número de componentes electrónicos activos, los cuales permitieron reducir el número a catorce en comparación a otras aproximaciones.

## 6. Referencias

- [1] M. Pernarowsky, "Fast subsystem bifurcations in a slowly varying Lienard system exhibiting bursting," *SIAM Journal on Applied Mathematics*, vol. 54, n° 3, pp. 814-832, 1994.
- [2] C. P. Olvera Granados, G. E. Leo Amador y H. L. Hernández Montiel, "Pancreas y célula beta: Mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina, ¿Regeneración?", *Mediagráfica Artemisa*, vol. 65, 2008.
- [3] C. P. Olvera Granados, G. E. Leo Amador y H. L. Hernández Montiel, "Pancreas y célula beta: Mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina, ¿Regeneración?", *Mediagráfica Artemisa*, vol. 65, 2008.
- [4] E. Jones y A. Manson, "Lo esencial en célula y genética", Elsevier, 2003.
- [5] R. M. Miura, "Analysis of excitable cell models," *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 144, pp. 29-47, 2002.
- [6] P. Georgiou y C. Toumazou, "A silicon pancreatic beta cell for diabetes", *IEEE Trans. Biomedical Circuits Syst.*, vol. 1, n° 1, pp. 39-49, 2007.
- [7] I. Pagkalos, P. Herrero, C. Toumazou y P. Georgiou, "Bio-inspired glucose control in diabetes based on an analogue implementation of a beta cell model", *IEEE Trans. Biomedical Circuits Syst.*, vol. 8, n° 2, pp. 186-195, 2014.
- [8] M. Pernarowski, "Fast and slow subsystems for a continuum model of bursting activity in the pancreatic islet", *SIAM Journal on applied mathematics*, p. 58, 1998.

- [9] M. Pernarowsky, R. M. Miura y J. Kevorkian, "The Sherman-Rinzel-Keizer Model for Bursting Electrical activity in the Pancreatic Beta-Cell", Springer Lecture Notes in Biomathematics, n° 92, pp. 34-53, 1991.
- [10] K. Wedgwood, "The synchronization of pancreatic beta-cell by gap junction coupling", Mathematics MSc Final Report Summer 2009, 2009.
- [11] R. Griffiths, "Return map characterizations of singular solutions for a model of bursting with two slow variables", Ph.D. Thesis, Montana State, 2003.
- [12] J. M. Muñoz Pacheco, L. C. Gomez Pavon, O. G. Félix Beltrán y A. Luis Ramos, "Determining the Lyapunov spectrum of continuous-time 1D and 2D multiscroll chaotic oscillators via the solution of m-PWL variational equations", Abstract and Applied Analysis, vol. 2013, pp. 1-11, 2013.
- [13] L. J. Ontañón García, E. Campos Cantón, J. Sánchez Sahagún, I. Campos Cantón, "Electronic implementation of a pancreatic  $\beta$ -cell," XVI Congreso Latinoamericano de Control Automático, CLCA 2014, 2014.

## 7. Autores

V. Fernández-Carreón es egresada de la Licenciatura en Electrónica en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, con intereses en la investigación del Caos, área de comunicaciones, control y procesamiento de señales. Actualmente se encuentra en el proceso del ingreso a la Maestría en Ingeniería en Electrónica de la BUAP.

Jesús Manuel Muñoz-Pacheco obtuvo los grados de Maestro en Ciencias y Doctor en Ciencias, ambos en la especialidad de Electrónica, del Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE) en el 2005 y 2009 respectivamente. Del 2009 al 2013 fue Profesor-Investigador de Tiempo Completo en la Universidad Politécnica de Puebla, y desde mediados de 2012 se unió a la Facultad de Ciencias de la Electrónica de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla como profesor investigador titular "A". Sus intereses de investigación incluyen síntesis sistemática, modelado de comportamiento y simulación de circuitos y sistemas lineales y no-lineales; osciladores caóticos, sincronización de caos; y aplicaciones del caos. El Dr. Muñoz-Pacheco es miembro del Sistema Nacional de

Investigadores (SNI-CONACyT) nivel 1 y sirve como miembro regular del consejo editorial y revisor técnico de revistas científicas indexadas con factor de impacto.

O. G. Félix-Beltrán es Doctora en Ciencias (Física) y obtuvo su grado en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla en el 2003. Del 2003 al 2005 fue Profesor-Asociado en la Universidad Autónoma de México, desde 2005 a la fecha se encuentra laborando en la Facultad de Ciencias de la Electrónica de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla como Profesor Investigador. Félix-Beltrán pertenece al Sistema Nacional de Investigadores (SNI-CONACyT) nivel 1. Una de las líneas de investigación en que la investigadora trabaja es en sistemas no lineales (caos).

E. Zambrano-Serrano obtuvo el grado de Maestro en Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla en el 2012. Actualmente, es candidato a Doctor en el Departamento de Matemáticas Aplicadas del IPICYT; y encuentra realizando una estancia de investigación científica en el Centro para el Caos y las Redes Complejas en City University de Hong Kong bajo la dirección del Prof. Dr. Guanrong Chen. Sus intereses de investigación incluyen osciladores caóticos, sincronización de caos; y sistemas caóticos de orden fraccional.

*Chapter 1***DYNAMICAL ANALYSIS OF A BETA-CELL  
BIOLOGICAL SYSTEM AND ITS HARDWARE  
REALIZATION**

*D.K. Guevara-Flores\**, *V. Fernández-Carreón\**, *J.M. Muñoz-Pacheco\**,  
*E. Zambrano-Serrano†*, *O.G. Félix-Beltrán\**, *L.C. Gómez-Pavón\**,  
*A. Luis-Ramos\**, *P. Zaca-Morán †*

\* Faculty of Electronics Sciences, † Instituto de Ciencias,  
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México, 72570.

† Department of Applied Mathematics  
IPICYT, San Luis Potosí, México, 78216.

**Abstract**

The analysis and simulation of nonlinear dynamical behavior of a biological system emulating a beta-cell are presented in this chapter. Based on dynamical system described by three coupled nonlinear differential equations, the typical electrophysiology of an active beta-cell, known as Bursting Electrical Activity (BEA) or squared bursting can be reproduced and analyzed. A multi-parametric simulation is carried out to get several analyses, such as; equilibrium points, stability of the equilibrium points, bifurcation diagrams, Poincaré maps, and Lyapunov exponents. As a result, not only the typical BEA is emulated but also other bursting-like behaviors, e.g., tapered bursting, parabolic bursting, semi-parabolic bursting, and beating bursting, as a function of system's parameters. Additionally, circuit realizations of beta-cell electrophysiology by using commercial electronic devices are given. Several SPICE circuit simulations are realized to validate all proposed electronic designs. Physical experimental results are in good agreement to theoretical analysis and simulation results of the beta-cell electrophysiology.

**Keywords:** Beta-cell, electrophysiology, biological system, equilibrium points, circuit.

---

\*E-mail address: [jesusm.pacheco@correo.buap.mx](mailto:jesusm.pacheco@correo.buap.mx)

## 1. Introduction

Nowadays, one of the most studied topics in literature is analysis of dynamical systems. Their significance has been increased during last decade because of several applications in diverse fields ranging from living systems, such as synchronization in neurobiology, chemical reactions among pancreatic cells, and social events to nonliving systems including robotics, low power high-speed data transceivers for medical applications, chaotic electrochemical oscillators, encrypted communications, control algorithms for motor drivers in electric vehicles, and so on [1, 2, 3, 4].

In this framework, the beta-cells in human pancreas are studied herein. The pancreas is a mixed gland containing exocrine and endocrine tissue. The latter is composed by clusters, which contain thousands of beta-cells grouped in sections called Langerhans islets [5, 6]. These clusters are formed by upto 70% of beta-cells. The vital function of a beta-cell consists of producing and secreting insulin hormone in the blood stream in order to regulate glucose and promote its absorption by the liver [7]. In normal conditions, beta-cells are connected via gap junction channels and exhibit a complex oscillatory membrane-electrical potential pattern called Bursting Electrical Activity (BEA) or squared bursting, i.e., the typical nonlinear behavior. Typical BEA is closely related to a healthy function of the pancreas, otherwise diabetes condition can be developed by humans [8]. Worldwide, diabetes affects 1 in 11 adults of world population and it is expected to increase by 2040. An important fact it is that 0.75% of diabetes patients come from low and middle income countries. So it is imperative to propose novel approaches to understand, study, and analyze diabetes condition. Type 1 diabetes is a chronic metabolic disease characterized by T-cell-mediated autoimmune destruction of the insulin-secreting beta-cells of the endocrine pancreas. Absolute insulin deficiency occurs, leading to hyperglycemia. Current regimens for treating type 1 diabetes in clinical practice are mainly based on invasive methods, for instance, injections of subcutaneous insulin either continuously or several times daily [9]. In the other hand, engineering and bio-inspired approaches such as intelligent control devices using the principles of feedback control or predictive modeling have been developed [7]. These were initially cumbersome but more recent systems have been miniaturized to be integrated as medical devices and are capable of controlling blood glucose under interstitial glucose levels as input. The main challenge lies on resolving two principal issues: a suitable dynamical analysis of nonlinear behavior of beta-cells, and a suitable electronic realization.

In literature, nonlinear dynamical behavior of beta cell has been analyzed by using diverse mathematical models. One of the most widely used is Pernarowski's model because of its simplicity and good agreement with electrophysiology of laboratory data [5]. It is composed by three coupled differential equations and two cubic nonlinearities. As consequence of proposed models, beta-cell biological systems allow us to understand the dynamics of the human body throughout different approaches, e.g, numerical simulation and electronic realization [7, 10]. Therefore, numerous reports have focused on modeling the appearance of BEA that occurs during exocytosis of beta-cell biological system when a specific concentration of biological agents is reached, such as intracellular calcium, concentration of calcium and potassium in the endoplasmic reticulum, ADP (adenosine diphosphate) and glucose. An important part of mathematical models validation is the experimental reproduction of the phenomenon they model [5]-[10]. Electronic implementation is quite used

to validate mathematical models of complex phenomena such as chaos present in nonlinear dynamical systems. In addition, electronic implementation enables to study the input-output relationships (excitations and responses) of a system [7, 8].

Based on Pernarowski model, the electrophysiology (BEA or squared bursting) of an active beta-cell is analyzed in this chapter. The electrophysiology can be divided in two types of behavior; the first is characterized by having an active phase with a fast timescale, and the other by having a passive or silent phase with a slow timescale [5, 6]. In this manner, a multi-parametric simulation is carried out to get several analyses, such as; equilibrium points, stability of equilibrium points, bifurcation diagrams, Poincaré maps, and Lyapunov exponents. As a result, we can emulate not only the typical BEA but also other bursting-like behaviors, e.g., tapered bursting, parabolic bursting, semi-parabolic bursting, and beating bursting; as a function of systems parameters which are correlated with the biological agents.

Additionally, the circuit realization of beta-cell biological system by using general purpose electronic devices is also given in this chapter. In literature there has been few approaches reporting hardware implementations of beta-cell biological systems [7, 11]. The approach of modeling physiology in silicon could produce low-power, miniaturized integrated circuits well suited to implementation in medical devices. Besides, not only that hardware can be used in an ambulatory closed-loop insulin delivery device but also in other potential applications of an electronic circuit capable of emulating voltage changes seen in depolarizing beta-cells. These can include use in critical care or surgical scenarios and in the laboratory, making use of the bursting output to explore effects on several kind of inputs, i.e. it could be the obtaining of an electronic virtual laboratory that gives the opportunity to analyze diverse conditions (diseases) and treatments (doses and new farmacos) of the pancreatic beta-cell [7]-[11]. Therefore, three electronic circuits are proposed. All circuit are designed to get a nonlinear behavior similar to squared bursting of a beta-cell. The first approach consists on voltage operational amplifiers (OPAMPs) and analog multipliers to obtain cubic functions that represent the nonlinear part of the biological system. The second approach is based on current feedback operational amplifiers (CFOAs) to get the nonlinear behavior of beta-cell. CFOAs are more suitable to be integrated in silicon contrary to OPAMPs. Latter, a digital hardware is used to implement the biological dynamical system. It is implemented on a system-on-chip (SoC) digital board. Several SPICE circuit simulations are carried out to validate the all proposed circuit realizations. Physical experimental results are very similar to theoretical analysis and simulations results of the beta-cell electrophysiology.

## **2. Nonlinear behavior and dynamics of a pancreatic beta-cell system**

To analyze and represent dynamics of biological systems, a mathematical model is required. This model should be as close as possible to the experimental observations, however, it is not necessary to obtain precise quantitative solutions. There are several mathematical models of beta-cell that do not always provide explicit solutions because the equations include functions or parameters very complex [12]. Among them, Pernarowski model enables to

simulate nonlinear behavior of an isolated beta-cell inside a Langerhans islet [6]. By adjusting internal parameters it is possible to emulate beta-cells that generate squared bursting, irregular bursting or an inactive behavior.

## 2.1. Beta-cell dynamical system

The mathematical model of a beta-cell proposed by Pernarowski is given by [6]

$$\begin{aligned}\dot{u} &= f(u) - w - c, \\ \dot{w} &= w_\infty(u) - w, \\ \dot{c} &= \epsilon(h(u) - c),\end{aligned}\tag{1}$$

where  $u$  is membrane potential,  $w$  is potassium channel activation voltage and  $c$  is the concentration of substances that regulate BEA, such as intracellular calcium or calcium in the endoplasmic reticulum. Functions  $f(u)$ ,  $w(u)$  and  $h(u)$  are described by (2), (3) and (4).

$$f(u) = -\frac{a}{3}u^3 + a\hat{u}u^2 + (1 - a(\hat{u}^2 - \eta^2))u,\tag{2}$$

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

$$h(u) = \beta(u - u_\beta),\tag{4}$$

where the parameters  $\hat{u}$ ,  $a$ ,  $\eta$ ,  $\beta$  and  $u_\beta$  can be adjusted depend on bursting behavior. It is possible to divide the system (1) into two subsystems, one called fast and the other one called slow. Fast subsystem is defined as follows:

$$\begin{aligned}\dot{u} &= f(u) - w - c, \\ \dot{w} &= w_\infty(u) - w,\end{aligned}\tag{5}$$

and slow subsystem is represented as:

$$\dot{c} = \epsilon(h(u) - c).\tag{6}$$

Functions  $f(u)$ ,  $w(u)$  and  $h(u)$  have biological interpretations related to ionic potential and conductance channel. Parameters  $\beta$  and  $u_\beta$  are called slow parameters because they are only present in the slow subsystem. On other hand, parameters  $a$ ,  $\hat{u}$  and  $\eta$  are only present in the fast subsystem and then are called fast parameters. Active phase of a beta-cell corresponds to fast oscillations in the membrane potential, and silent phase relates to inactive membrane potential between active phases. These phases are associated with a normal BEA depending on glucose level. When glucose level in the bloodstream is high, beta-cells generate and secrete insulin to regulate it. That is important for BEA dynamics. We can expect three cases: glucose low-concentration where beta-cells do not perform BEA. Next, glucose medium-concentration, only a reduced number of beta-cells could exhibit bursting. Latter, glucose high-concentrations, it means synchronous BEA is generated by whole beta-cells with an active phase as a function of glucose concentration. The resulting BEA, in active phase, obtained by system (1) is shown in Fig. 1. It can be noted that the state

variable  $c$  represents the concentration of substances of BEA. Otherwise, when the value of  $c$  changes, the oscillations of membrane potential vanish and then the silent phase appears. Additionally, the phase diagram for  $u$  and  $w$  when beta-cell exhibit square bursting is given in Fig. 2.

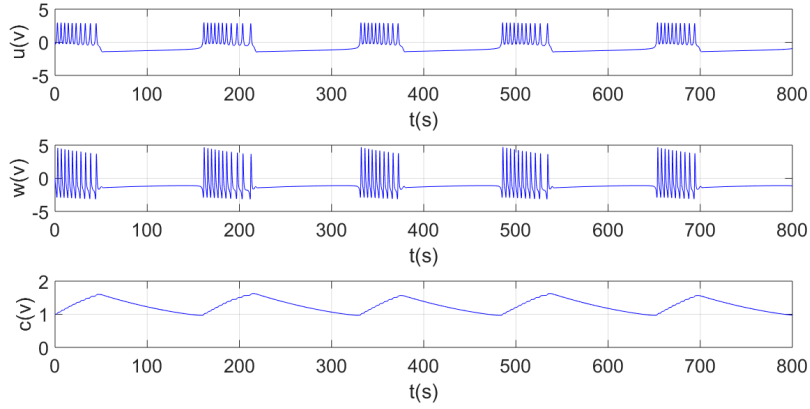


Figure 1. Nonlinear dynamics of system (1) for a beta-cell exhibiting square bursting.

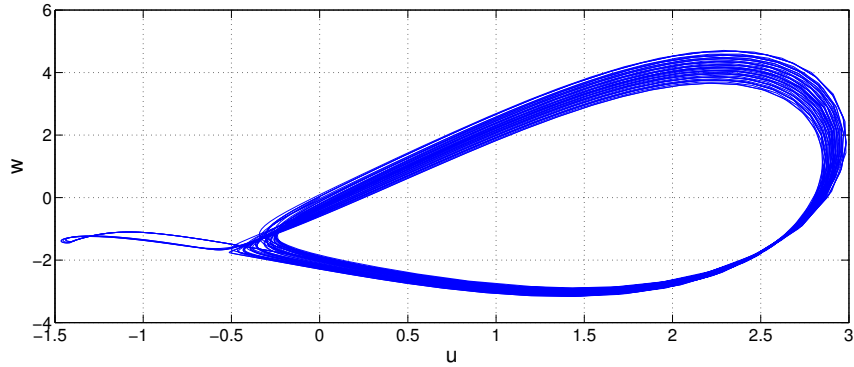


Figure 2. Attractor generated by system (1).

## 2.2. Equilibrium points of beta-cell biological system

The equilibrium points of system (1) are obtained by considering (5) and (6).

### 2.2.1. Beta-cell fast subsystem

For fast subsystem (5), we establish new variables as follows

$$x_1 = u, \quad x_2 = w, \quad x_3 = c,$$

then that system is rewritten by

$$\dot{x}_1 = f(x_1) - x_2 - x_3,$$

$$\dot{x}_2 = w_\infty(x_1) - x_2.$$

To obtain the equilibrium points, we equate the derivatives to zero

$$f(x_1) - x_2 - x_3 = 0, \quad (7)$$

$$w_\infty(x_1) - x_2 = 0. \quad (8)$$

Next, we solve for  $x_2$  in (7),

$$x_2 = f(x_1) - x_3,$$

and substitute in (8) to get

$$w_\infty(x_1) - f(x_1) + x_3 = 0,$$

$$\Rightarrow x_3 = f(x_1) - w_\infty(x_1).$$

By replacing  $f(x_1)$ ,  $w_\infty(x_1)$  with (2) and (3), respectively, we obtain:

$$\begin{aligned} x_3 &= \left( \frac{a}{3}x_1 + a\hat{u}x_1^2 + (1 - a(\hat{u}^2 - \eta^2))x_1 \right) - \left( \left(1 - \frac{a}{3}\right)x_1^3 + a\hat{u}x_1^2 - (2 + a(\hat{u}^2 - \eta^2))x_1 - 3 \right), \\ &= x_1^3 - 3x_1 - 3, \end{aligned}$$

So, the equilibrium point has the form:

$$(x_{1*}, f(x_{1*}) - x_3),$$

with  $x_{1*}$  fulfilling the follow condition

$$x_3 = x_1^3 + 3(x_1 + 1).$$

Later, fast subsystem is linearized to get its local stability by

$$\mathcal{J}(x) = \begin{bmatrix} \frac{\partial \dot{x}_1}{\partial x_1} & \frac{\partial \dot{x}_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial \dot{x}_2}{\partial x_1} & \frac{\partial \dot{x}_2}{\partial x_2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f(x_1) & -1 \\ w_\infty(x_1) & -1 \end{bmatrix}, \quad (9)$$

where  $\mathcal{J}(x)$  is the Jacobian matrix and its characteristic polynomial is given by

$$\det[\mathcal{J}(x) - \lambda I] = 0,$$

$$\det \left[ \begin{pmatrix} f(x_{1*}) & -1 \\ w_\infty(x_{1*}) & -1 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix} \right] = 0,$$

$$\det \begin{bmatrix} f(x_{1*}) - \lambda & -1 \\ w_\infty(x_{1*}) & -1 - \lambda \end{bmatrix} = 0,$$

$$(f(x_{1*}) - \lambda)(-1 - \lambda) - (-w_\infty(x_{1*})) = 0,$$

$$\lambda^2 + \lambda(1 - f(x_{1*})) + w_\infty(x_{1*}) - f(x_{1*}) = 0,$$

whose eigenvalues are

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left( f(x_{1*}) - 1 \pm \sqrt{(1 - f(x_{1*}))^2 - 4(1 - f(x_{1*}))(w_\infty(x_{1*}) - f(x_{1*}))} \right).$$

### 2.2.2. Beta-cell slow subsystem

Analogous previous case, the slow subsystem (6) is analyzed by taken into account the new variables. Therefore, (6) is recast as

$$\dot{c} = \epsilon(h(x_1) - x_3).$$

By solving for  $x_3$  from  $\epsilon(h(x_1) - x_3) = 0$ , the equilibrium point can be obtained as

$$\begin{aligned} x_{3*} &= h(x_1), \\ &= \beta(x_1 - u_\beta). \end{aligned}$$

### 2.2.3. Complete system

Since the fast subsystem has equilibrium points of the form  $x^* = (x_1^*, x_2^*; x_3)^T$ , and the equilibrium point of slow subsystem is  $x_{3*}$ , equilibria for entire beta-cell system are the points where both curves defined by the local equilibrium intersect, i.e.,  $x_0 = (x_1^*, x_2^*, x_{3*})^T$ :

$$\begin{aligned} x_1^3 + 3(x_1 + 1) &= \beta(x_1 - u_\beta), \\ x_1^3 + 3x_1 + 3 - \beta x_1 + \beta u_\beta &= 0. \end{aligned} \quad (10)$$

By considering typical values of system's parameters to generate BEA,  $a = 1/4$ ,  $\eta = 3/4$ ,  $\hat{u} = 3/2$ ,  $\beta = 4$ ,  $u_\beta = -0.954$  and  $\epsilon = 0.0025$ , stability of equilibrium points for beta-cell systems given by (1) is derived as follows

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= 1.2797, \\ \lambda_{2,3} &= -0.6399 \pm 0.4777i. \end{aligned}$$

## 2.3. Linear parametric sweep of system's parameters

In this subsection, the value range of system's parameters where BEA is found, are given. A linear parametric sweep is carried out in order to determine the typical electrophysiology of beta-cell system in (1). The resulting values are shown in Table 1. It is important to note that system (1) is a behavioral model, i.e., the parameters are not correlated to biological phenomena.

Parameter	Range	Typical value
$\epsilon$	$0 < \epsilon \ll 1$	0.0025
$a$	Positive	1/4
$\eta$	$0 < \eta < 2$	3/4
$\hat{u}$	$0.5 < \hat{u} < 2.5$	3/2
$\beta$	$0 < \beta < 5$	4
$u_\beta$	$-3 < u_\beta < 0$	-0.954

Table 1. Values of system's parameters to obtain square bursting from beta-cell system.

An important parameter of beta-cell system is  $\epsilon$ . This parameter modifies time scale of whole system. It means, BEA is generated by holding same parameters of Table 1, except  $\epsilon$  which can be varied linearly as shown in Fig. 3.

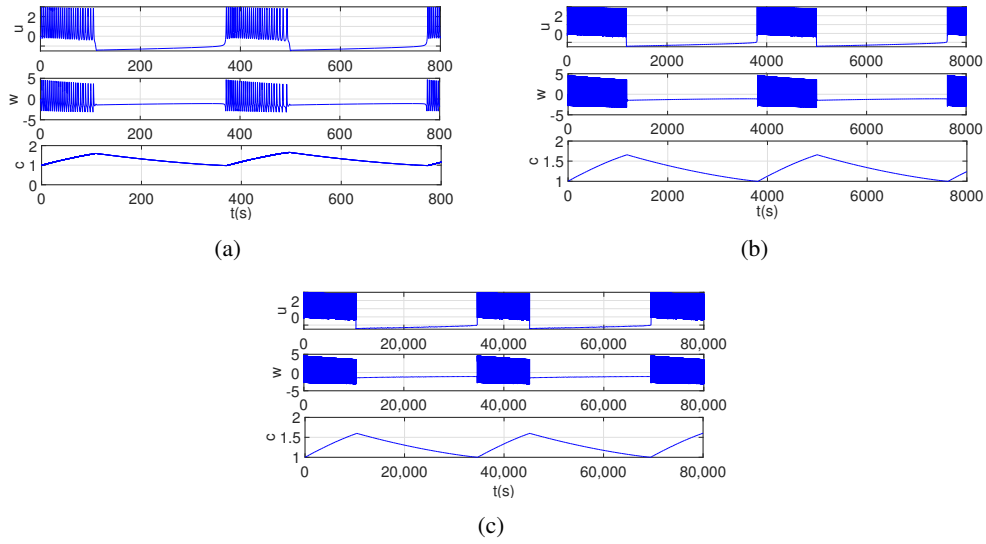


Figure 3. Typical BEA under different time scale 3(a)  $\epsilon = 0.001$ , 3(b)  $\epsilon = 0.0001$ , and 3(c)  $\epsilon = 0.00001$ .

#### 2.4. Other types of dynamical behaviors of beta-cell system

One of the most important characteristics of the beta cell system (1), is the wide range of dynamical behaviors it presents for different values of its parameters. Five different types of bursting-like behaviors can be obtained by varying system's parameters in (1), such as typical square bursting, beating bursting, parabolic bursting, semi-parabolic bursting, as well as tapered bursting, as given in Fig.4 respectively. Additionally, it is possible to emulate an inactive behavior (no bursting generation) of a beta-cell. The parameters  $\eta$  and  $\hat{u}$  in beta-cell fast subsystem need to be changed in order to get those bursting-like behaviors as shown in Table 2.

Type of bursting	$\eta, \hat{u}$
Square	(3/4, 3/2)
Beating	(1, 3/2)
Parabolic	(3/4, 1)
Semi-parabolic	(5/4, 1)
Tapered	(1/2, 9/4)

Table 2. Values of  $\eta$  and  $\hat{u}$  in (1) to analyze others bursting-like behaviors.

The definition of each bursting behaviors is detailed below.

1. Figure 4(a) shows the dynamical behavior of typical square bursting that is characterized by an active phase with peak values whose local maxima and minima are almost constant and have a value above the silent phase.
2. Figure 4(b) presents beating bursting, which has a dynamical behavior characterized by a periodic signal lacking of a silent phase.

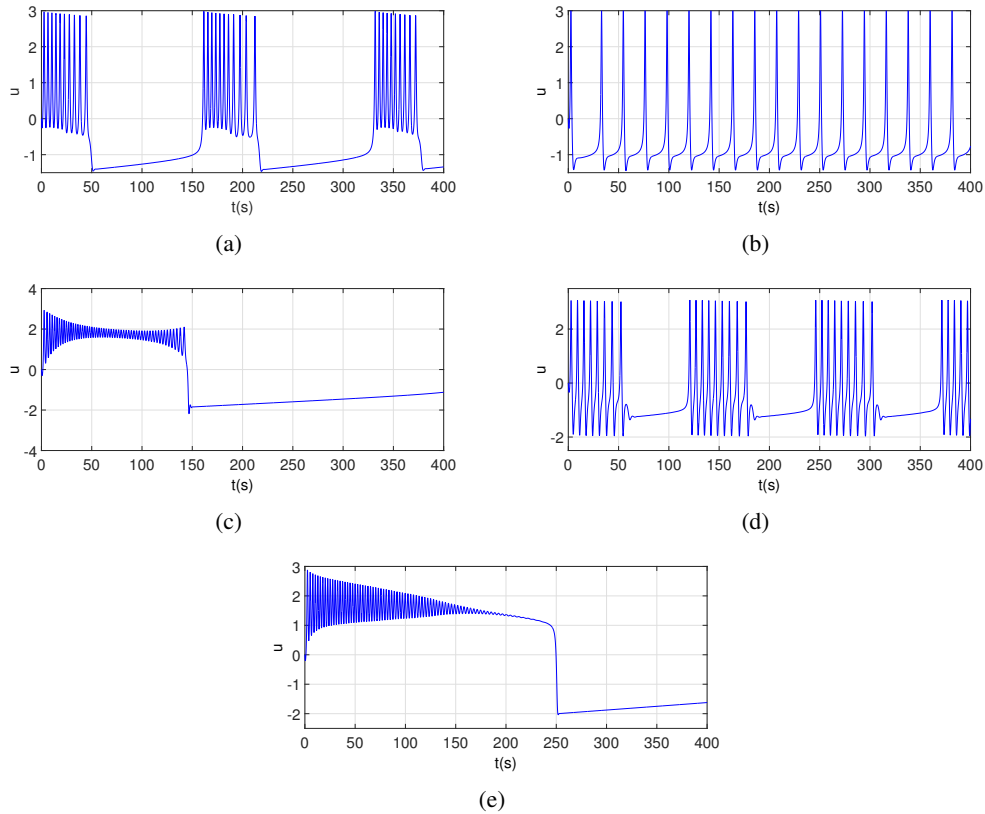


Figure 4. Dynamical behaviors of beta-cell system in (1): square bursting 4(a), beating bursting 4(b), parabolic bursting 4(c), semi-parabolic bursting 4(d), and tapered bursting 4(e).

3. Figure 4(c) displays parabolic bursting. The dynamical behavior of this bursting is governed by parabola-based signal.
4. Figure 4(d) shows semi-parabolic bursting, which is defined by a local minimum of its active phase falling below the value of  $u$  in the silent phase.
5. Figure 4(e) gives the dynamical behavior of tapered bursting. It has an overdamped active phase.

## 2.5. Lyapunov exponent spectrum

As well known, Lyapunov exponent (LE) depicts the rate of separation and unification of close trajectories in a dynamical system and provides the most characteristic description of a deterministic nonperiodic flow involved. According to Wolf [13], in a three-dimensional dissipative dynamical system the only possible spectra, and its attractors, are as follows: a chaotic attractor (+, 0, -), a two-torus (0, 0, -), a limit cycle (0, -, -), and a fixed point (-, -, -). By using Wolf algorithm, Lyapunov exponent spectrum of dynamical behaviors shown in Fig.4 are given in Fig. 5. As a conclusion, the resulting Lyapunov Exponents for

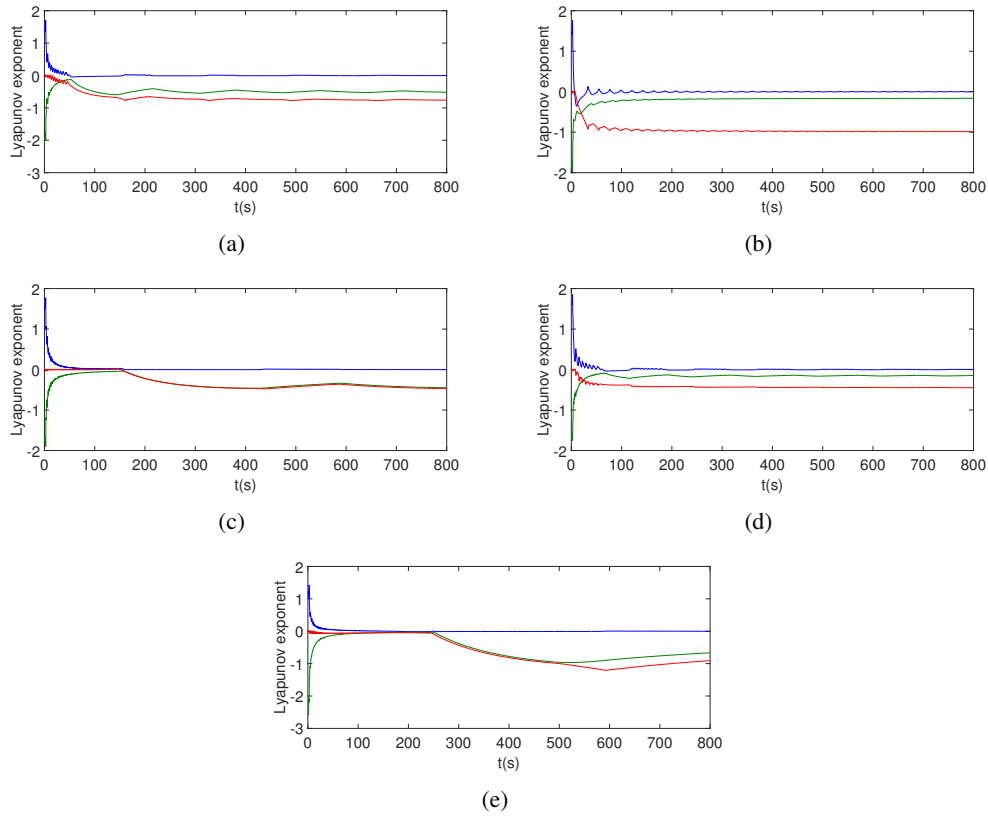


Figure 5. Spectrum of Lyapunov exponents for types of bursting: 5(a) square, 5(a) beating, 5(a) parabolic, 5(a) semiparabolic and 5(a) tapered.

all cases obey a limit cycle dynamics. Table 3 summarizes the obtained results. Therefore, the beta-cell biological system in (1) presents a limit cycle attractor.

Types of Bursting	LE
Square	(-0.004 -0.21 -1.22)
Beating	(-0.004 -0.23 -1.09)
Parabolic	(-0.003 -0.44 -0.44)
Semi-parabolic	(-0.003 -0.31 -0.31)
Tapered	(-0.005 -0.13 -2.46)

Table 3. Lyapunov Exponent for each type of bursting.

## 2.6. Poincaré Map

As part of dynamical analysis of beta-cell system, the Poincaré maps is computed. Poincaré map is an required measure in the study of continuous-time dynamical systems in the sense that it is often simpler and more illuminating than the trajectory itself [14]. By using a Poincaré surface ( $x_i - c = 0$ , with  $c$  being constant and  $i = 1, 2, \dots, P$ ) to construct a

Poincaré map of dimension  $P - 1$ , the attractors can be classified. For instance, a periodic attractor and quasiperiodic attractor have finite number of points in a closed form on the Poincaré surface, respectively; while a chaotic attractor has infinite number of points on the Poincaré surface.

In our case, Poincaré surface is set in  $c = 1.5$  and the resulting map  $(u, w)$  is given in Fig. 6. It is verified that beta-cell system is periodic and does not exhibit chaotic behavior for typical parameters. The exact cross points are shown in Table 4.

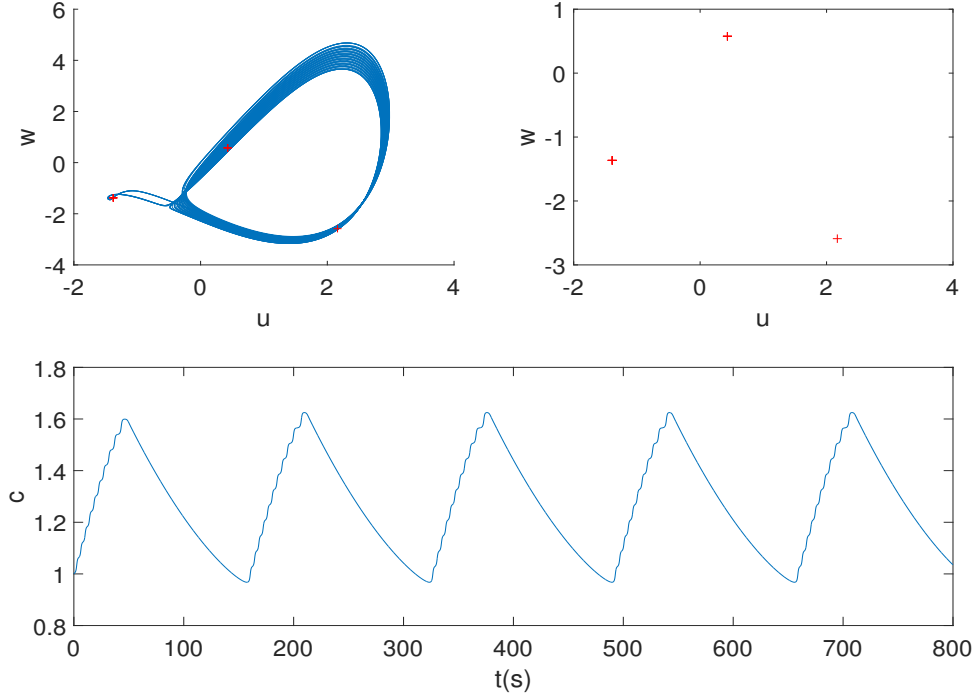


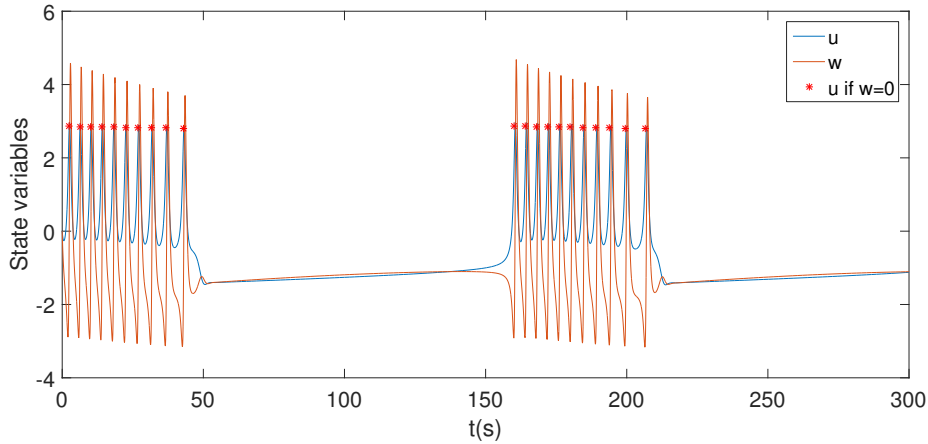
Figure 6. Limit cycle atractor, Poincaré map and state variable  $c$  of beta-cell system in (1)

## 2.7. Bifurcation Diagram

This subsection presents other dynamical analysis which is based on bifurcation diagrams [15]. The purpose is to study the dynamics of beta-cell system when  $\hat{u}$  is used as bifurcation parameter. In order to obtain the bifurcation diagram, system (1) is integrated by fourth-order Runge Kutta numerical algorithm with  $h = 0.001$ . Then, the parameter  $\hat{u}$  is varied in the range  $\hat{u} = [0.5 : 2.5]$ , with a resolution of 0.05. The value of  $u$  is plotted when a crossing by zero of  $w$  is detected as shown in Fig. 7. In this case, it is observed the value  $u$  by red asterisks for the typical value  $\hat{u} = 3/2$ . Similarly, next points are determined by range of  $\hat{u}$  in order to obtain the bifurcation diagram. For the whole proposed set of  $\hat{u}$ ,  $u$  is nearly constant since the beta-cell system is periodic, and therefore no bifurcations of any kind are observed as depicted in Fig. 8.

Intersection	$u$	$w$
1	2.165	-2.590
2	-1.383	-1.364
3	0.429	0.579
4	-1.383	-1.364
5	0.429	0.579
6	-1.383	-1.364
7	0.429	0.579
8	-1.383	-1.364
9	0.429	0.579
10	-1.383	-1.364

Table 4. Intersections for Poincare map.

Figure 7. Values for  $u, w$  of bifurcation diagram.

### 3. Hardware realization of beta-cell biological system

As is stated in introduction section, a main challenge about biological dynamical systems, specially beta-cell system, is to get a suitable electronic realization. Mainly, research seeks for electronic devices that helps to predict or control certain biological phenomena, such as diabetes disease. By using electronic circuits, medical devices can be obtained. Not only that hardware can be used in an ambulatory closed-loop insulin delivery device but also in other potential applications such as emulating voltage changes seen in depolarizing beta-cells. These can include use in critical care or surgical scenarios and in the laboratory, making use of the bursting output to explore effects on several kind of inputs, i.e. it could be the obtaining of an electronic virtual laboratory that gives the opportunity to analyze diverse conditions and treatments (doses and new farmacos) of the pancreatic beta-cell. Therefore, three electronic circuits to implement beta-cell system in (1) are proposed and designed in this section.

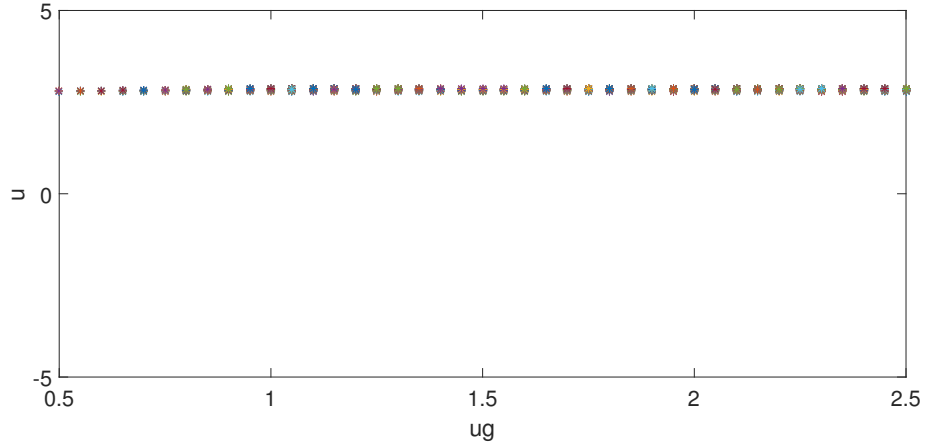


Figure 8. Bifurcation diagram of beta-cell system in (1) with  $\hat{u}$  as bifurcation parameter.

### 3.1. Opamp-based synthesis

It is well known that voltage operational amplifiers (OPAMPs) are warhorses for several engineering applications. Also, the approximations using OPAMPs are quite accurate. Accordingly, the electronic design of beta-cell system (1) is herein presented. Hardware implementation of reliable nonlinear circuits for generating various complex signals by using some simple electronic devices is a topic of both theoretical and practical interests [16]. However, one of the main obstacles is due to physical limitation of dynamic ranges available in circuit devices. As a result, the amplitude of signals is to be within these dynamic ranges. Considering the aforementioned issues, new state-variables for system (1) are defined by

$$\begin{aligned} x &= u/k_1, \\ y &= w/k_2, \\ z &= c/k_3, \end{aligned} \quad (11)$$

where  $k_1 = 1$ ,  $k_2 = 5$ ,  $k_3 = 2$ , represent amplitude scaling parameters. The basic idea is to control the excursion levels for typical electrophysiology by selecting an appropriate scaling factor. By substituting (11) in (1), (2), (3), and (4), the following system and nonlinearities are obtained as follows

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \left( \left( -\frac{a}{3}(xk_1)^3 + a\hat{u}(xk_1)^2 + (1 - a(\hat{u}^2 - \eta^2))(xk_1) \right) - yk_2 - zk_3 \right) / k_1, \\ \dot{y} &= \left( \left( \left( 1 - \frac{a}{3} \right) (xk_1)^3 + a\hat{u}(xk_1)^2 - (2 + a(\hat{u}^2 - \eta^2))(xk_1) - 3 \right) - yk_2 \right) / k_2, \\ \dot{z} &= (\epsilon(\beta((xk_1) - u_\beta)) - zk_3) / k_3, \end{aligned} \quad (12)$$

$$f(x) = \left( -\frac{a}{3}(xk_1)^3 + a\hat{u}(xk_1)^2 + (1 - a(\hat{u}^2 - \eta^2))(xk_1) \right) / k_1, \quad (13)$$

$$y(x) = \left( \left( 1 - \frac{a}{3} \right) (xk_1)^3 + a\hat{u}(xk_1)^2 - (2 + a(\hat{u}^2 - \eta^2))(xk_1) - 3 \right) / k_2, \quad (14)$$

$$h(x) = (\beta(xk_1 - u_\beta)) / k_3, \quad (15)$$

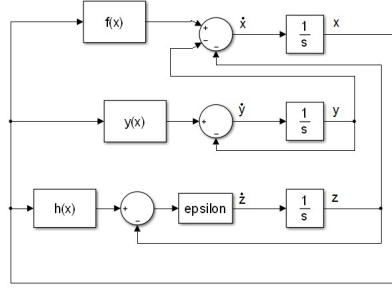
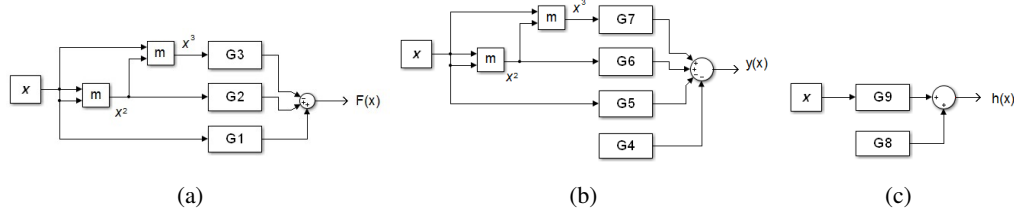


Figure 9. Block diagram for system (12)

Figure 10. Block diagram for nonlinear functions  $f(x)$ ,  $y(x)$ , and  $h(x)$  given in (13), (14), (15), respectively.

Once all parameters of aforementioned equations have been replaced with values given in Table 1, the next system is given by

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x) - 5y - 2z, \\ \dot{y} &= y(x) - y, \\ \dot{z} &= \epsilon(h(x) - z),\end{aligned}\tag{16}$$

$$f(x) = -\frac{1}{12}x^3 + \frac{3}{8}x^2 + \frac{37}{64}x,\tag{17}$$

$$y(x) = \frac{11}{60}x^3 + \frac{3}{40}x^2 - \frac{31}{64}x - \frac{3}{5},\tag{18}$$

$$h(x) = 2x + 1.0908.\tag{19}$$

The block diagram representation shown in Figs. 9, 10(a), 10(b), and 10(c) are used in order to get the OPAMP-based synthesis. The block diagram of Fig. 9 shows the main blocks. This include three nonlinear functions  $f(x)$ ,  $y(x)$  y  $h(x)$ , three integration channels,  $1/s$ , to obtain a solution of  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , a gain block for  $\epsilon$ , and three adding blocks. Typical circuit topologies with OPAMPS can be used [16]. In this context, integrators,  $1/s$ , are designed with an inverter integrator configuration. The three adding blocks are designed with an inverter adder configuration, while in case of only two inputs exist, a differential amplifier configuration is used. Regarding to the implementation of  $f(x)$ ,  $y(x)$  y  $h(x)$  the following considerations are given. In the case of  $f(x)$ , which is a third degree polynomial, it is designed by voltage multipliers marked with  $m$  in Fig. 10(a). In addition,  $f(x)$  has three

gains,  $G1, G2, G3$ , which are obtained by an inverter amplifier configuration. Finally all terms are added by using an inverter adder configuration. Analogous to the case of  $f(x)$ , functions  $y(x)$  and  $h(x)$  are designed. For  $y(x)$  two voltage multipliers are used, four gains  $G4, G5, G6, G7$ , and an adder as shown in Fig. 10(b). In particular,  $G4$  does not have an input because it represents a constant value and this is designed with an independent voltage source. Similarly,  $h(x)$  is designed. The gains for  $G1, G2, \dots, G9$ , are given in Table 5. The electronic circuit synthesis of (16), which describes a beta-cell, is shown in Fig. 11. By

Gain	Value	Gain	Value
G1	37/64	G6	3/40
G2	3/8	G7	11/60
G3	-1/12	G8	1.0908
G4	-3/5	G9	2
G5	-31/64		

Table 5. Values of OPAMP-based gains for system (16).

applying Kirchoff's laws, the denormalized beta-cell system is obtained as follows

$$\dot{x} = \left( \frac{R11R12}{R10R14R15C1} - \frac{R11R12}{R14R15C1} \right) y - \frac{R12}{R14} f(x) + \frac{1}{R16C1} z, \quad (20)$$

$$\dot{y} = -\frac{1}{R31C2} \left( \frac{R28}{R27} y - \frac{R28}{R27} y(x) \right), \quad (21)$$

$$\dot{z} = -\frac{1}{R45C3} \left( \frac{R42}{R41} z - \frac{R42}{R41} h(x) \right), \quad (22)$$

with  $f(x), y(x), h(x)$  defined by

$$f(x) = -R8 \left( \frac{A^3}{100R1} - \frac{R3R4A^2}{10R2} - \frac{R6R7A}{R5} \right), \quad (23)$$

$$y(x) = -R26 \left( -\frac{R19R20A^3}{100R18} - \frac{R22R23A^2}{10R21} + R24A + 0.6R25 \right), \quad (24)$$

$$h(x) = \frac{R38}{R37} (A - 5). \quad (25)$$

The values of electronic components are obtained by considering the parameters of Table. 1 for a beta-cell generating squared bursting. These values are listed in Table 6. By using SPICE circuit simulator, the behavior of  $f(x), y(x), h(x)$  is plotted in Fig. 12. Note that their excursion level have a voltage output around 10V, which is acceptable for a physical implementation based on OPAMPS.

As mentioned in previous sections there are different types of bursting-like behaviors by varying the parameters  $\eta$  and  $\hat{u}$  in system (1). These parameters are represented in the circuit by the components  $R2, R6, R21$ , and  $R24$ , which change depending on the type of required bursting. We select  $R2 = 4.8K\Omega, R6 = 370K\Omega, R21 = 24K\Omega$  and  $R24 = 20.6K\Omega$  in order to get typical BEA (squared busting) as shown in Fig. 13(a). The circuit simulations

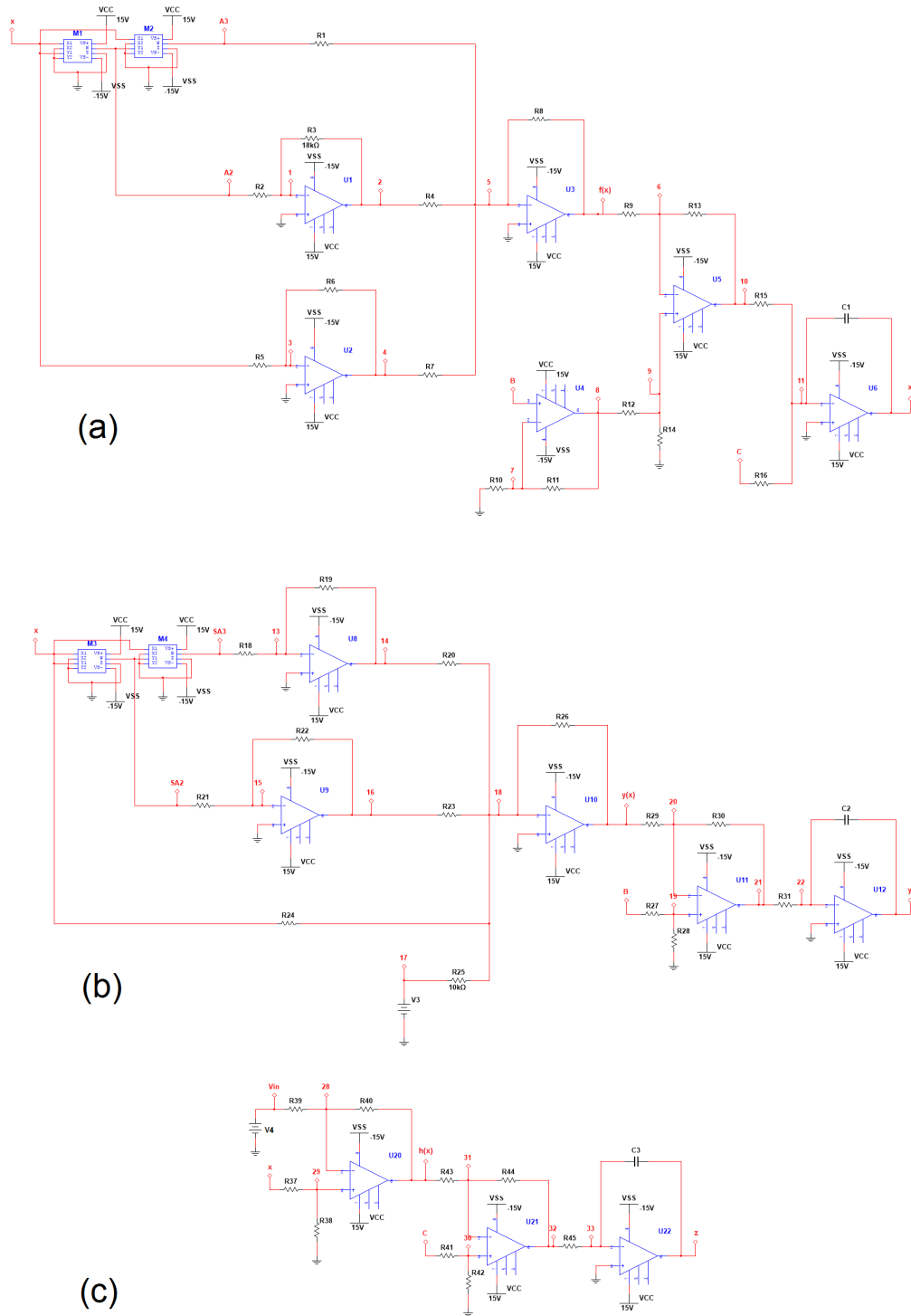
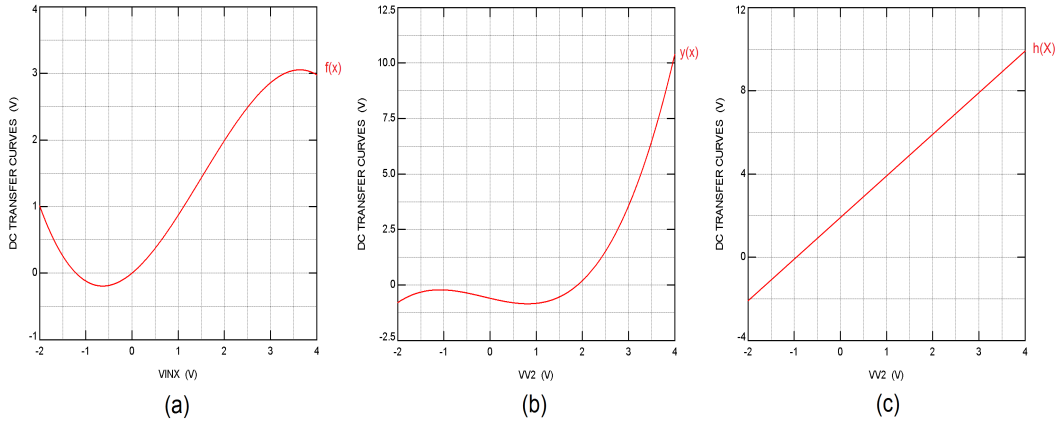


Figure 11. OPAMP-based proposed electronic circuit to implement beta-cell system in (1).

Component	Value	Component	Value
R4,R7,R8,R9,R10,R12,R13,R14,R20, R23,R25,R26,R27,R28,R29,R30,R37,R39	10K $\Omega$	R18	6K $\Omega$
R1	1.2K $\Omega$	R19	110K $\Omega$
R2	4.8K $\Omega$	R21	24K $\Omega$
R3,R22	18K $\Omega$	R24	20.6K $\Omega$
R5	640K $\Omega$	R38,R40	20K $\Omega$
R6	370K $\Omega$		

Table 6. Electronic components values for electronic circuit in Fig. 11.


 Figure 12. DC behavior of (a)  $f(x)$ , (b)  $y(x)$  and (c)  $h(x)$ .

for beating bursting, parabolic bursting, semi-parabolic bursting, and tapered bursting are given in Figs. 13(b)-13(e), respectively. Also, a circuit simulation for an inactive beta-cell is depicted in Fig. 13(f). Three coupled electronic circuits that describe the behavior of a beta-cell system by using OPAMPS and analog multipliers was presented. It is demonstrated that the proposed circuit is capable of emulating the nonlinear dynamics of a beta-cell. Also, we can analyze different behaviors by modifying only a few parameters. The resulting design is implemented using commercial devices such as LM741 operational amplifiers and AD633 multipliers. In comparison to other approaches, it is demonstrated that by using differential schemes it is possible to reduce the number of OPAMPS to fourteen.

### 3.2. CFOA-based synthesis

A Current Feedback OPAMP (CFOA) is basically a translinear current conveyor along with a translinear voltage buffer. A CFOA is an electronic device with four pins, which are governed by  $i_y = 0$ ,  $v_x = v_y$ ,  $i_z = i_x$ ,  $v_w = v_z$ . In literature, CFOAs have attracted attention due to their two remarkable properties; the former, a gain-bandwidth independence. It means that CFOA-based circuits could realize variable-gain and yet constant bandwidth contrary to voltage operational amplifiers [17]. Latter, very high slew rates, i.e., it has a

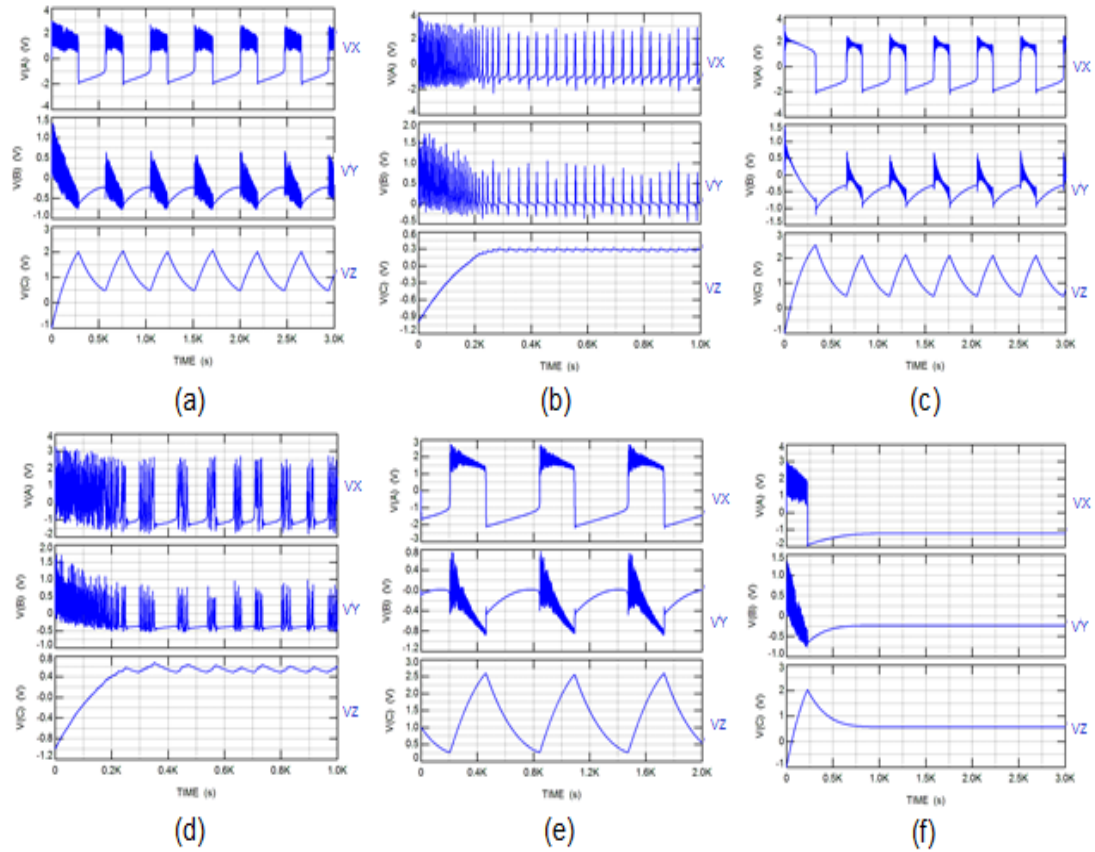


Figure 13. SPICE circuit simulations of beta-cell electrophysiology: (a) squared bursting, (b) beating bursting, (c) parabolic bursting, (d) semi-parabolic bursting, (e) tapered bursting, and (f) inactive beta-cell behavior.

much higher slew rate (as large as 9,000 V/s for modern CFOAs), as compared to a very modest 0.5 V/s for the general purpose OPAMPS. Then, CFOAs could lead to circuits capable of operating over much wider frequency ranges than those possible with OPAMPS. Additionally, a CFOA has a better AC performance, high linearity and excellent pulse response.

In this framework, the beta-cell system in (1) is herein synthesized by using CFOAs. Using equations of (16), an electronic circuit can be obtained by following the same methodology as previous case. It means the block diagrams in Fig. 9 and Fig. 10 are used. The resulting electronic circuit based on CFOAs is shown in Fig. 14. The values of electronic components are obtained by considering the parameters of Table. 1 for a beta-cell generating squared bursting. These values are listed in Table 7. The circuit simulation for beating bursting is given in Fig. 15.

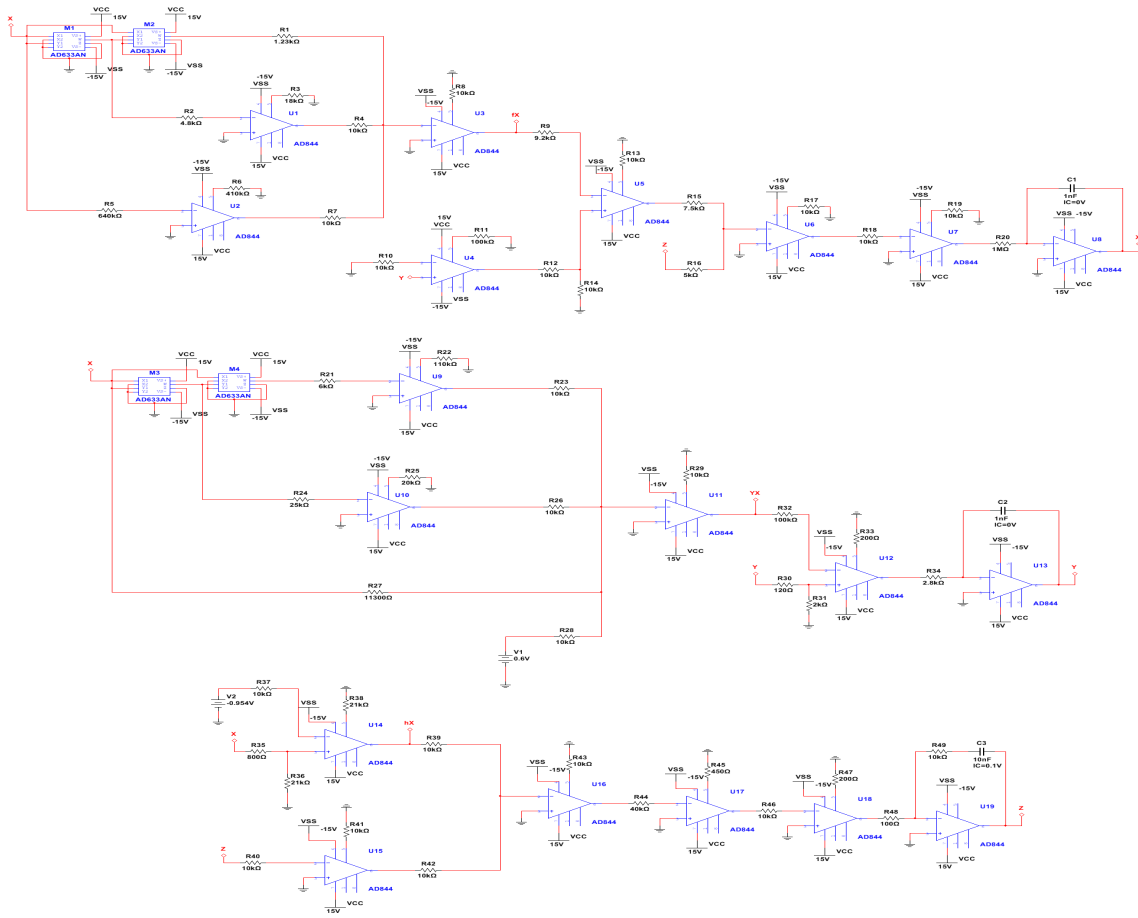


Figure 14. CFOA-based proposed electronic circuit to implement beta-cell system in (1).

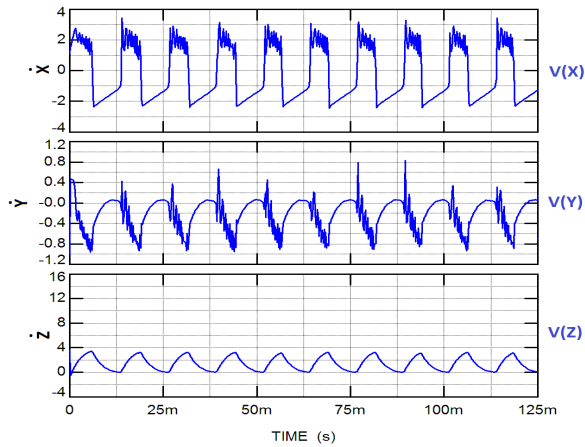


Figure 15. SPICE circuit simulations of beta-cell electrophysiology for squared bursting case.

Component	Value	Component	Value
R4,R7,R8,R10,R12,R13,R14,R17,R18,R19,R23,R26 R28,R29,R37,R39,R40,R41,R42,R43,R46,R49	10K $\Omega$	R24	25K $\Omega$
R11,R32	100K $\Omega$	R25	20K $\Omega$
R33,R47	200K $\Omega$	R27	11.3K $\Omega$
R36,R38	21K $\Omega$	R30	120 $\Omega$
R1	1.23K $\Omega$	R31	2K $\Omega$
R2	4.8K $\Omega$	R34	2.8K $\Omega$
R3	18K $\Omega$	R35	800 $\Omega$
R5	640K $\Omega$	R44	40K $\Omega$
R6	410K $\Omega$	R45	450 $\Omega$
R9	9.2K $\Omega$	R48	100 $\Omega$
R15	7.5K $\Omega$	C1,C2	1nF
R16	5K $\Omega$	C3	10nF
R20	1M $\Omega$	V1	0.6V
R21	6K $\Omega$	V2	-0.954V
R22	110K $\Omega$		

Table 7. Electronic components values for electronic circuit in Fig. 14.

#### 4. Implementation through system on-a-chip board

In this section, the digital implementation of beta-cell system by using a system on-a-chip (SoC) board is proposed. A SoC is a single chip that contains all the essential components of a computer system; i.e., a processor and graphics processing unit (GPU). This digital board provide an alternative way to implement dynamical systems, following the same approach. In fact, since its launch in 2011, the Raspberry Pi, which encompasses a SoC chip, has found a role both as a very low-cost Linux-based computer and as a platform for embedded computing [18]. The Raspberry Pi 2 Model B, which is the 2nd generation Raspberry Pi model shown in Fig. 16, is a credit-card sized single-board computer equipped with a quad-core Broadcom BCM2836 ARM v7 processor running at 900MHz. Despite its low-cost, a 1GB RAM, a 40 pin GPIO connector, four USB ports, a 4-pole stereo output and composite video port, a HDMI port, a CSI connector, a DSI connector, a micro-SD card slot and an Ethernet socket. Raspberry Pi has GPIO pins to provide a way to interface the computer to electronic circuits that was not available before [18, 19]. GPIO pins (17 of which can be used for inputs and outputs), but the newer models (including the Pi Zero,A+, B+, and the Raspberry Pi 2 and 3) increase the number of pins to 40 (28 of which can be used for inputs and outputs). The extra pins allow for more complex circuits and additional add-on boards known as HATs (Hardware Attached on Top). The advantage of Raspberry Pi is that it provides a general environment and allows a direct manipulation of the hardware through interfaces. Also, Raspberry Pi embrace Python as a main programming language, but also supports others programming languages, for instance C/C++, Java, Ruby and Perl [20].

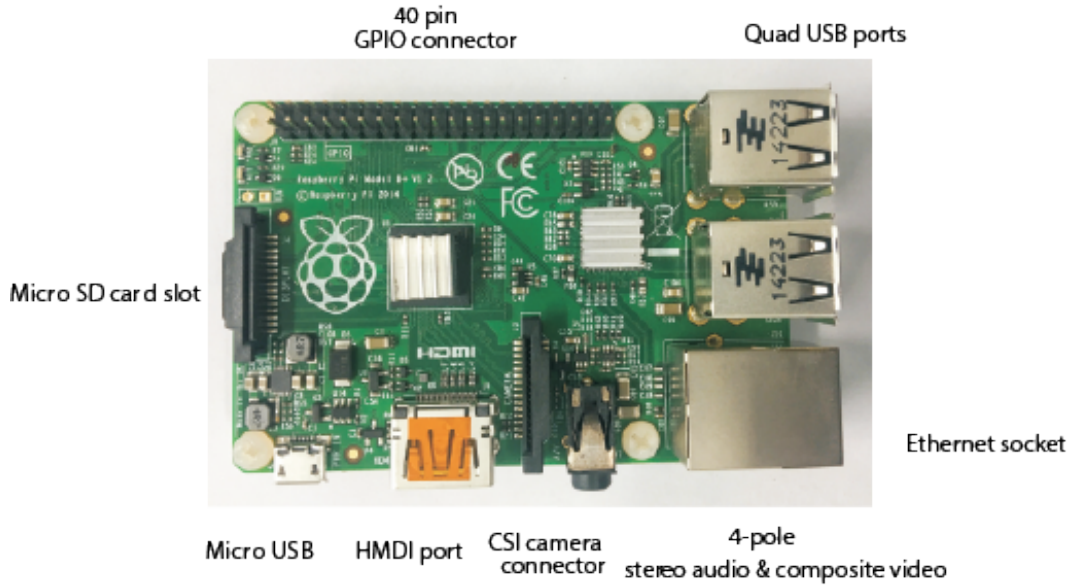


Figure 16. SoC digital board: Raspberry Pi 2 Model.

**Physical implementation**

A Raspberry Pi board running the Raspbian operative system, Raspbian includes integrated development environment (IDE) applications for programing in Python, a programming language widely used for purposes such as 2-D games, web applications, and small databases. As of this writing, Raspbian includes versions of the IDLE (Integrated Development and Learning Environment) IDE for Python 2 and for Python 3 [21]. By considering that Python is a multi-paradigm high-level programming language focused on generating high-performance algorithms [22, 23]. We choose it for developing the necessary script to get the embedded implementation of the beta-cell system in (1) in a SoC board. First, we declare two outputs integrated by eight pins belonging to the port GPIO. These outputs have been connected to a digital-analog converter as shown in Fig. 17. By setting an integration step-size  $h=0.001$  and initial conditions ( $u=0, w=0, c=1$ ), the pseudocode for physical implementation is described as follows

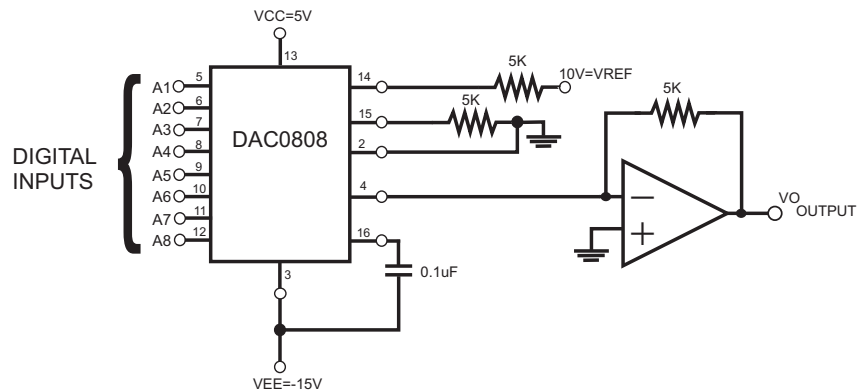


Figure 17. Hardware configuration for DAC converter.

```

1 import RPi.GPIO as GPIO
2 GPIO.setmode(GPIO.BCM)
3 out_A=[pin1 , pin2 , pin3 , pin4 , pin5 , pin6 , pin7 , pin8 ]
4 def InitIO():
5     GPIO.setmode(GPIO.BCM)
6     GPIO.setwarnings(False)
7     for i in out_A:
8         GPIO.setup(i , GPIO.OUT)
9 def OutOff():
10    for i in out_A:
11        GPIO.output(i , GPIO.LOW)
12 def Binout(num, value):
13    GPIO.output(out_A[num] , value)
14 def Binary(value):
15    for bit in range(8):
16        mask = 1<<bit
17        Binout(bit , value & mask)
18 InitIO()
19 OutOff()
20 def Beta function :
21     #defined the dynamical system with its parameters
22     return u,w,c
23 h = 0.001 #integration step
24 u,w,c = (0,0,1) initial conditions
25 while True:
26     #Forward Euler Method
27     us,ws,cs = sysbeta(u,w,c)
28     ua = u+(us*h)
29     wa = w+(ws*h)
30     ca = c+(cs*h)
31     uout = int(ua+3)*10
32     Binary(xout)
33     u = ua
34     w=wa
35     c=ca
36 GPIO.cleanup()

```

In lines (1-8), a General Purpose Input/Output (GPIO) port is set up as two outputs of 8bit resolution to observe  $(u, w)$ , lines (9-12) define the GPIO port as 0 logical. In lines (12-17), two programming functions are constructed with the aim to convert the solution of state variables in a binary number. The integration step-size, and initial conditions are given in lines (23,24). In lines (25-35), the Forward-Euler method is applied. Finally in line 31, an offset level is introduced to remove the negative values of state variables. By using the DAC0808 8-bit D/A converter, analog outputs of  $(u, w)$  can be observed in an oscilloscope as shown in Fig 18. The typical squared bursting of beta-cell is given in Fig. 18. It can be concluded that the physical implementations are consistent with the numerical simulations.

## 5. Conclusion

A dynamical analysis of the beta-cell biological system have been introduced. By considering Pernarowski model, the beta-cell electrophysiology was studied. Equilibrium points, stability analysis, Lyapunov exponents spectrum, Poincaré maps, bifurcation diagrams were

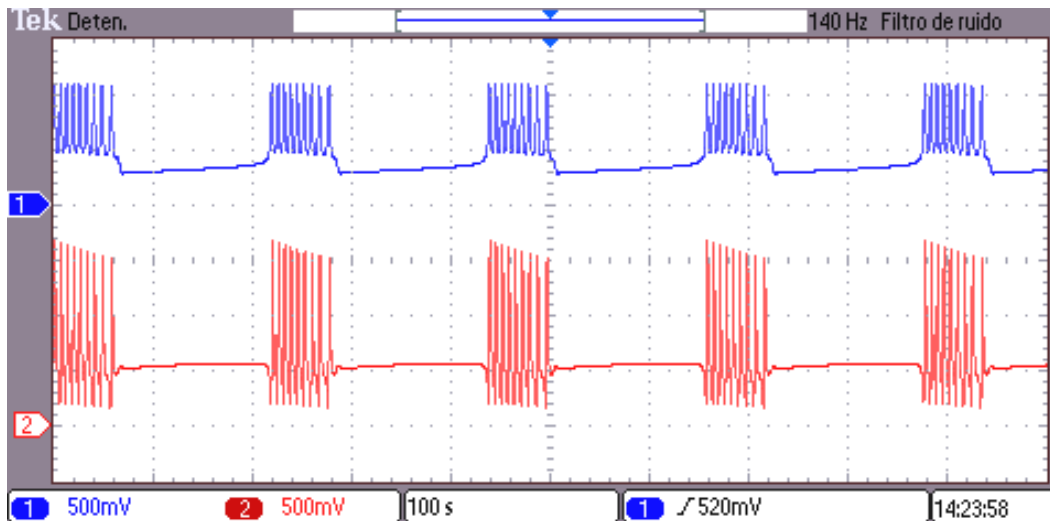


Figure 18. Experimental results of beta-cell electrophysiology for case of squared bursting by using the proposed script and SoC digital board.

carried out to cover all possible dynamics of beta-cell system. As a result, different bursting-like behaviors were observed, such as; squared bursting, beating bursting, parabolic bursting, semi-parabolic bursting and tapered bursting. Additionally, as was demonstrated in this chapter, electronic circuits synthesis is a suitable tool to emulate biological systems properly. Then, three hardware realizations have been proposed. Commercial use OPAMPs and CFOAs were used as the core for analog realizations. Also, a high-level synthesis was performed by using Python to obtain a straightforward implementation in a SoC digital board. That can enable low-cost engineering applications. Finally, the observed bursting behaviors are in good agreement between numerical simulations and experimental results.

## References

- [1] Massimo Cencini, Fabio Cecconi, and Angelo Vulpiani. From simple models to complex systems. *Chaos*, 10:9789814277662\_0001, 2010.
- [2] Christopher D Cruz-Ancona, Rafael Martínez-Guerra, and Claudia A Pérez-Pinacho. Generalized multi-synchronization: A leader-following consensus problem of multi-agent systems. *Neurocomputing*, 2016.
- [3] KT Chau and Zheng Wang. *Chaos in electric drive systems: analysis, control and application*. John Wiley & Sons, 2011.
- [4] Ary L Goldberger, Luis AN Amaral, Jeffrey M Hausdorff, Plamen Ch Ivanov, C-K Peng, and H Eugene Stanley. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(suppl 1):2466–2472, 2002.

- 
- [5] M Pernarowski. Fast subsystem bifurcations in a slowly varying lienard system exhibiting bursting. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 54(3):814–832, 1994.
- [6] 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.
- [7] Ilias Pagkalos, Pau Herrero, Christofer Toumazou, and Pantelis Georgiou. Bio-inspired glucose control in diabetes based on an analogue implementation of a  $\beta$ -cell model. *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*, 8(2):186–195, 2014.
- [8] Pantelis Georgiou and Christopher Toumazou. A silicon pancreatic beta cell for diabetes. *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*, 1(1):39–49, 2007.
- [9] Zachary T Bloomgarden. Treatment issues in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 25(1):230–238, 2002.
- [10] LJ Ontañón-García and E Campos-Cantón. Discrete coupling and synchronization in the insulin release in the mathematical model of the cells. *Discrete dynamics in Nature and Society*, 2013, 2013.
- [11] Pau Herrero, Pantelis Georgiou, Nick Oliver, Desmond G Johnston, and Christofer Toumazou. A bio-inspired glucose controller based on pancreatic  $\beta$ -cell physiology. *Journal of diabetes science and technology*, 6(3):606–616, 2012.
- [12] Gerardo J Félix-Martínez and J Rafael Godínez-Fernández. Mathematical models of electrical activity of the pancreatic  $\beta$ -cell: A physiological review. *Islets*, 6(3):e949195, 2014.
- [13] Alan Wolf, Jack B Swift, Harry L Swinney, and John A Vastano. Determining lya-punov exponents from a time series. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 16(3):285–317, 1985.
- [14] Stephen Wiggins. *Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos*, volume 2. Springer Science & Business Media, 2003.
- [15] Tian Ma and Shouhong Wang. *Bifurcation theory and applications*, volume 53. World Scientific, 2005.
- [16] JM Munoz-Pacheco and E Tlelo-Cuautle. Electronic design automation of multi-scroll chaos generators. *Dubai, UEA: Bentham Sciences Publishers*, 2010.
- [17] Raj Senani, AK Singh, and VK Singh. *Current feedback operational amplifiers and their applications*. Springer Science & Business Media, 2013.
- [18] Stewart Watkiss. *Learn Electronics with Raspberry Pi*. Springer, 2016.
- [19] Warren Gay. *Mastering the Raspberry Pi*. Apress, 2014.

- [20] Xiaoyang Zhong and Yao Liang. Raspberry pi: An effective vehicle in teaching the internet of things in computer science and engineering. *Electronics*, 5(3):56, 2016.
- [21] Guy Hart-Davis. Deploying raspberry pi in the classroom, 2016.
- [22] Oliver Bröker, Oscar Chinellato, and Roman Geus. Using python for large scale linear algebra applications. *Future Generation Computer Systems*, 21(6):969–979, 2005.
- [23] Jaume Segura-Garcia, Santiago Felici-Castell, Juan J Perez-Solano, Maximo Cobos, and Juan M Navarro. Low-cost alternatives for urban noise nuisance monitoring using wireless sensor networks. *IEEE Sensors Journal*, 15(2):836–844, 2015.

# Bibliografía

- [1] K. Ogata. *Dinámica de sistemas*. PRENTICE–HALL, Manchester, 1 edition, 1987.
- [2] D. K. G. Flores. Análisis de la dinámica no lineal de una celda pancreática para su sincronización con redes complejas. Master’s thesis, BUAP, 2016.
- [3] O. G. Duarte. Análisis de sistemas dinámicos lineales. Master’s thesis, Universidad Nacional de Colombia, 2000.
- [4] M. Pernarowski. Fast and slow subsystems for a continuum model of bursting activity in the pancreatic islet. *SIAM Journal on applied mathematics*, 5:58, 1998.
- [5] C. P. Olvera-Granados, G. E. Leo-Amador, and H. L. Hernández-Montiel. Pancreas y célula beta: Mecanismos de diferenciación, morfogenesis y especificación celular endocrina, ¿regeneración? *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 65(4):306, 2008.
- [6] R. M. Miura. Analysis of excitable cell models. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 144:29–47, 2002.
- [7] M. Pernarowsky, R. M. Miura, and J. Kevorkian. The sherman-rinzel-keizer model for bursting electrical activity in the pancreatic beta-cell. *Springer Lecture Notes in Biomathematics*, 92:34–53, 1991.
- [8] K. Wedgwood. The synchronization of pancreatic beta-cell by gap junction coupling. In *Mathematics MSc Final Report Summer*. School of Mathematical Sciences University of Nottingham, 2009.
- [9] L. J. Ontanon and E. Campos. Electronic implementation of a pancreatic beta cell. In *Memorias del XVI Congreso Latinoamericano de Control Automático*, volume n.d., 2014.
- [10] J. Gutiérrez. Sistemas no lineales. conceptos, algoritmos y aplicaciones. *V Conferencia Nacional de Ciencias de la Computación, CCBOL*, 98:n. d., 1998.
- [11] W. Buño and A. Araqueo. Propiedades eléctricas de las membranas de las células excitables. *Sección II. Características de los componentes celulares del tejido nervioso*, n. d.:147–173, 2007.

- [12] T. Charles, V. Guillaume, C.Romeo, R. Jennifer, and M. Anne-Marie. Reduction of endoplasmic reticulum- mitochondria interactions in beta cells from patients with type 2 diabetes. *PLoS ONE*, 12(7):1 – 17, 2017.
- [13] E. Montanya. *El Islote Pancreático en el Desarrollo y Tratamiento de la Diabetes*. Editorial de la Sociedad Española de Diabetes, 2007.
- [14] A. R. Silva. Análisis de la dinámica de las células pancreáticas beta aisladas y acopladas. Master's thesis, Instituto Potosino de Investigación científica y tecnológica, A. C. (IPICYT), 2014.
- [15] R. M. Miura and M. Pernarowski. Correlations of rates of insulin release from islets and plateau fractions for beta-cells. *Bull. Math. Biol.*, 57(2):229–246.
- [16] R. K. P. Benninger, W. S. Head, M. Zhang, L. S. Satin, and D. W. Piston. Gap junctions and other mechanisms of cell-cell communication regulate basal insulin secretion in the pancreatic islet. *Journal of Physiology London*, 589(22):5453 – 5466, 2011.
- [17] N. Oliver, P. Georgiou, D. Johnston, and C. Tomazou. A benchtop closed-loop system controlled by a bio-inspired silicon implementation of the pancreatic cell. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3:1419–1424, 2009.
- [18] T. R. Chay and J. Keizer. Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic beta- cell. *Biophys. J.*, 42(2):181–189, 1983.
- [19] J. Latorre, J. López-Barneo, and R. Llinás F. Bezanilla. Biofísica y fisiología celular. In *Universidad de Sevilla*, 1996.
- [20] P. E. MacDonald and P. Rorsman. Oscilaciones intercelulares de acoplamiento, la insulina y la secreción pancreática de células beta. *Biophysical Journal*, n. d.:4(2), 2006.
- [21] P. Georgiou and C. Toumazou. A silicon pancreatic beta cell for diabetes. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, 1(1):39 – 49, 2007.
- [22] F. M. Ashcroft and P. Rorsman. Electrophysiology of the pancreatic beta-cell. *Progr. Biophys. Molec. Biol.*, 54(2):87–143, 2016.
- [23] R. Bertram, A. Sherman, and L. S. Satin M. Zhang. Calcium-driven and glycolytic oscillations in pancreatic islets. *Diabetes*, 53(n. d.):583–583,2004.
- [24] D.Laroze. Sobre la importancia de sistemas no lineales en ciencias e ingeniería / on the importance of nonlinear systems in science and engineering. *Ingeniare. Revista chilena de ingeniería*, (3):364, 2016.

- [25] A.V. Oppenheim, A. S. Willsky, and S. H. Nawab. *Señales y sistemas*. Pearson Education, 1998.
- [26] K. Ogata, M. Sarmiento, and M. Angel. *Ingeniería de control moderna*. México : Prentice-Hall HispanoAmericana, 1998, 2010.
- [27] K. J. Aström and R. M. Murray. *Feedback Systems, an introduction for Scientists and Engineers*. Princeton University Press, 2009.
- [28] G. de Vries and R. M. Miura. Analysis of a class of models of bursting electrical activity in pancreatic beta-cells. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 58(2):607 – 635, 1998.
- [29] B. Hille. *Ion Channels of Excitable Membranes*. Sinauer, 2001.
- [30] R. Bertram, L. Satin, M. Zhang, P. Smolen, and A. Sherman. Calcium and glycolysis mediate multiple bursting modes in pancreatic islets. *Biophys. J.*, 87(5):3074–3087, 2004.
- [31] J.M. Munoz-Pacheco, L. C. Gómez-Pavón, O. G. Félix-Beltrán, and A. Luis-Ramos. Determining the lyapunov spectrum of continuous-time 1d and 2d multi-scroll chaotic oscillators via the solution of m-pwl variational equations. *Abstract and Applied Analysis*, 2013:1–11, 2013.
- [32] E. Zambrano-Serrano D.K. Guevara-Flores, J.M. Munoz-Pacheco. 2016 5th International Conference on Modern Circuits and Systems Technologies (MOCAST), Modern Circuits and Systems Technologies (MOCAST), 2016 5th International Conference on *PWL function-based model of a beta cell.*, 978-981, 2016.
- [33] R. Latorre. *Biofísica y fisiología celular*. Ciencias (Sevilla). Universidad de Sevilla, Secretariado de Publicaciones, 1996.
- [34] C. K. Alexander and M.N. O. Sadiku. *Fundamentos de circuitos eléctricos*. Mc Graw Hill, 2006.
- [35] G. Palumbo and S. Pennisi. Current-feedback amplifiers versus voltage operational amplifiers. *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Fundamental Theory and Applications*, 48(5):617–623, 2001.
- [36] R. Senani, D. R. Bhaskar, A. K. Singh, and V. K. Singh. *Current Feedback Operational Amplifiers and Their Applications*. Springer, 2013.
- [37] C. Toumazou, A. Payne, and J. Lidgley. Current-feedback versus voltage feedback amplifiers: history, insight and relationships. *1993 IEEE International Symposium on Circuits and Systems, Circuits and Systems, 1993., ISCAS '93, 1993 IEEE International Symposium on*, page 1046, 1993.

- [38] P. Macgregor. Feedback systems: an introduction for scientists and engineers k. j. astrom r. m. murray. *The Mathematical Gazette*, (529):187, 2010.
- [39] author M. Pernarowski, author R. M. Miura, and author J. Kevorkian. Perturbation techniques for models of bursting electrical activity in pancreatic  $\beta$ -cells. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, (6):1627, 1992.
- [40] C. Sánchez-López, M. A. Carrasco-Aguilar, and F. E. Morales-López. 2014 IEEE Central America and Panama Convention (CONCAPAN XXXIV), Central America and Panama Convention (CONCAPAN XXXIV), 2014 IEEE. *Spice-compatible nonlinear OpAmp and CFOA macro-models.*,1, 2014.
- [41] B. Maundy, P.B. Aronhime, and S. Gift. The 2002 45th Midwest Symposium on Circuits and Systems, 2002. MWSCAS-2002., Circuits and Systems, 2002. MWSCAS-2002. The 2002 45th Midwest Symposium on, Midwest symposium on circuits and systems. *A new configuration for current feedback operational amplifiers.*,1, 2002.