



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ELECTRÓNICA**

**MAESTRÍA EN INGENIERÍA ELECTRÓNICA, OPCIÓN  
INSTRUMENTACIÓN ELECTRÓNICA**

Tesis para obtener el grado de  
**MAESTRA EN INGENIERÍA ELECTRÓNICA. OPCIÓN  
INSTRUMENTACIÓN ELECTRÓNICA**

---

**Sincronización e instrumentación de un modelo  
fraccional de células pancreáticas para el estudio de  
la diabetes**

---

Presenta:

**Lic. Viridiana Fernández Carreón\***

Asesores:

**Dr. Jesús Manuel Muñoz Pacheco (BUAP)  
Dra. Olga Guadalupe Félix Beltrán (BUAP)  
Dr. Juan Gonzalo Ramírez Barajas (IPICYT)  
Dr. Ernesto Zambrano Serrano (UANL)**

# Índice general

<b>Lista de acrónimos</b>	<b>VI</b>
<b>Introducción</b>	<b>VIII</b>
Objetivos . . . . .	XIV
Objetivo general . . . . .	XIV
Objetivos específicos . . . . .	XIV
<b>1. Dinámica de las células <math>\beta</math> y modelo que la describe</b>	<b>1</b>
1.1. Fisiología del páncreas y la célula $\beta$ . . . . .	1
1.1.1. Células excitables . . . . .	1
1.1.2. Fisiología del páncreas . . . . .	2
1.1.3. Electrofisiología de la célula pancreática . . . . .	3
1.1.4. Acerca de la diabetes . . . . .	5
1.2. Modelo matemático que describe la dinámica de la célula . . . . .	6
1.2.1. Modelo de Pernarowski . . . . .	6
1.2.2. Célula beta activa y pasiva . . . . .	8
1.2.3. Tipos de bursting . . . . .	9
1.3. Modelo caótico regulador de glucosa-insulina . . . . .	10
1.3.1. Conformación del modelo caótico regulador de glucosa-insulina . . . . .	11
<b>2. Sistemas dinámicos de orden fraccionario</b>	<b>14</b>
2.1. Teoría de sistemas . . . . .	14
2.2. Sistemas de orden fraccionario . . . . .	16
2.3. Sistemas caóticos . . . . .	18
2.4. Análisis de la dinámica no lineal . . . . .	18
2.4.1. Estabilidad de sistemas de orden fraccionario . . . . .	18
2.4.2. Mapas de Poincare . . . . .	19
2.4.3. Diagramas de bifurcación . . . . .	21
2.4.4. Exponentes de Lyapunov . . . . .	22
<b>3. Análisis de los modelos de orden fraccionario: Pernarowski y RGI</b>	<b>24</b>
3.1. Análisis del modelo fraccionario de Pernarowski . . . . .	24
3.1.1. Puntos de equilibrio del modelo de Pernarowski . . . . .	24

3.1.2.	Modelo de Pernarowski de orden fraccionario (MPF) . . . . .	26
3.1.3.	Análisis de barrido de parámetros del MPF . . . . .	27
3.1.4.	Mapa de Poincaré, diagrama de bifurcación y exponentes de Lyapunov del MPF . . . . .	31
3.2.	Análisis del modelo regulador de glucosa-insulina de orden fraccionario (FRGI) . . . . .	33
3.2.1.	Puntos de equilibrio del modelo FRGI . . . . .	33
3.2.2.	Modelo regulador de glucosa-insulina de orden fraccionario (FRGI) . . . . .	33
3.2.3.	Mapa de Poincaré , diagrama de bifurcación, y exponentes de Lyapunov del modelo FRGI . . . . .	35
<b>4.</b>	<b>Red y sincronización de células <math>\beta</math></b>	<b>38</b>
4.1.	Comunicación entre células beta, uniones gap . . . . .	38
4.2.	Conceptos de redes complejas . . . . .	39
4.2.1.	Distribución de conexiones o vecinos $P(k)$ . . . . .	42
4.2.2.	Tipos de redes . . . . .	42
4.2.3.	Matriz de acoplamiento . . . . .	43
4.2.4.	Sincronización de redes complejas . . . . .	44
4.3.	Implementación de red compleja mundo pequeño para modelo fraccionario de Pernarowski . . . . .	45
<b>5.</b>	<b>Control por pinning en red de células beta</b>	<b>52</b>
5.1.	Activación de células en pruebas in vitro . . . . .	52
5.2.	Regulación por pinning . . . . .	53
5.3.	Implementación de control por pinning . . . . .	54
<b>6.</b>	<b>Implementación de los modelos de orden fraccionario en una tarjeta ARM</b>	<b>63</b>
6.1.	Simulación en Phyton . . . . .	63
6.2.	Resultados en Raspberry Pi . . . . .	66
<b>7.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>71</b>
<b>A.</b>	<b>Publicaciones</b>	<b>73</b>
<b>Apéndice A</b>		<b>73</b>

# Índice de figuras

1.	La ciudad de Königsburg y los 7 puentes en 1736 . . . . .	XI
2.	Grafo para el problema de los 7 puentes en Königsburg . . . . .	XII
3.	Diagrama de bloques de la metodología propuesta para realizar el trabajo de tesis. . . . .	XIII
1.1.	Páncreas en el cuerpo humano. . . . .	2
1.2.	Ubicación del islote de Langerhans en el páncreas, así como las distintas células que se encuentran en él. . . . .	3
1.3.	Fisiología y sustancias químicas de la célula $\beta$ . . . . .	4
1.4.	Comportamiento del BEA al aumentar la concentración de glucosa. . . . .	4
1.5.	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. . . . .	7
1.6.	Comportamiento de las variables de estado $u$ , $\omega$ y $c$ del sistema (1), bursting activo e inactivo respectivamente. . . . .	9
1.7.	Tipos de actividad eléctrica (bursting) irregular, en azul $u$ y en rosa $c$ . . . . .	10
1.8.	Resultados de simulación del sistema de orden entero de <i>Jafari et al</i> [1] . . . . .	13
2.1.	Ejemplo de mapa de Poincare del sistema de Lorenz, el cual presenta dinámica caótica. . . . .	21
2.2.	Ejemplo de diagrama de bifurcación del sistema de Lorenz. . . . .	21
3.1.	Resultados de la simulación variando $q_1$ , con $q_2 = q_3 = 1$ y mismas condiciones iniciales: $u(0) = 0, \omega(0) = 0$ y $c(0) = 1$ . . . . .	28
3.2.	Resultados de la simulación variando $q_3$ , con $q_1 = q_2 = 1$ y mismas condiciones iniciales: $u(0) = 0, \omega(0) = 0$ y $c(0) = 1$ . . . . .	29
3.3.	Resultados de la simulación variando $q_1$ , con $q_2 = 1$ y $q_3 = 0,95$ y mismas condiciones iniciales: $u(0) = 0, \omega(0) = 0$ y $c(0) = 1$ . . . . .	30
3.4.	Tipos de bursting obtenidos con el modelo fraccionario similares al modelo de orden entero. . . . .	30
3.5.	Atractor del sistema fraccionario de Pernarowski y mapa de Poincaré . . . . .	31
3.6.	Diagrama de bifurcación para la variable $\hat{u}$ . . . . .	32

3.7. Dinámica de los exponentes de Lyapunov del sistema de Pernarowski de orden entero y orden fraccionario . . . . .	33
3.8. Resultados del sistema de orden fraccionario con $a_1 = 3$ . . . . .	34
3.9. Resultados del sistema de orden fraccionario con $a_1 = 2,04$ . . . . .	35
3.11. Diagramas de bifurcación para los ordenes fraccionarios $q_1$ y $q_2$ respectivamente . . . . .	36
3.10. Atractor del sistema caótico regulador de glucosa-insulina y su mapa de Poincaré. . . . .	36
3.12. Dinámica de los exponentes de Lyapunov del sistema regulador de glucosa-insulina de orden entero y orden fraccionario . . . . .	37
4.1. Uniones <i>gap</i> entre las membranas de dos células $\beta$ . . . . .	39
4.2. Uniones <i>gap</i> entre las membranas de dos células $\beta$ . . . . .	41
4.3. Tipos de redes conforme a la probabilidad de aleatoriedad . . . . .	43
4.4. Ejemplo de una red vecino más cercano . . . . .	44
4.5. Ejemplo de una red vecino más cercano . . . . .	47
4.6. Resultados cambiando la cantidad de uniones <i>gap</i> entre nodos vecinos . . . . .	51
5.1. Conjunto de células activadas por luz [64] . . . . .	53
5.2. Ejemplo de red mundo pequeño incrementando el número de conexiones con un nodo maestro dado . . . . .	54
6.1. Resultados de simulación en Python del modelo FRGI . . . . .	65
6.2. Redondeo de resultados para conversión decimal a binario del modelo FRGI . . . . .	65
6.3. Resultados de simulación en Python del modelo MPF . . . . .	66
6.4. Redondeo de resultados para conversión decimal a binario de MPF . . . . .	66
6.5. Redondeo de resultados para conversión decimal a binario . . . . .	67
6.6. Configuración del DAC . . . . .	67
6.7. Circuito implementado del DAC con la Raspberry Pi 3 . . . . .	68
6.8. Resultados vistos en el osciloscopio para modelo fraccionario de Pernarowski . . . . .	68
6.9. Resultados vistos en el osciloscopio para modelo fraccionario RGI sin mostrar caos . . . . .	69
6.10. Resultados vistos en el osciloscopio para modelo fraccionario RGI mostrando comportamiento caótico . . . . .	70

# Índice de tablas

1.1. Valores para comportamiento activo e inactivo . . . . .	8
1.2. Valores de coeficientes . . . . .	12
3.1. Puntos de equilibrio y eigenvalores del sistema. . . . .	33
4.1. Resultados de sincronización con diferentes fuerzas de acoplamiento . . .	48
4.2. Continua tabla... . . . .	49
4.3. Continua tabla... . . . .	50
5.1. Resultados aplicando control por pinning variando las conexiones con el nodo maestro . . . . .	57
5.2. Continua tabla... . . . .	58
5.3. Continua tabla... . . . .	59
5.4. Continua tabla... . . . .	60
5.5. Continua tabla... . . . .	61
5.6. Continua tabla... . . . .	62

# Lista de acrónimos

**CF:** Cálculo fraccionario.

**BEA:** Bursting electrical activity.

**DM:** Diabetes mellitus.

**DMT1:** Diabetes mellitus tipo 1.

**DMT2:** Diabetes mellitus tipo 2.

**DMT3:** Diabetes mellitus tipo 3.

**GL:** Grünwald–Letnikov.

**RL:** Riemann–Liouville.

**LTI:** Lineal invariante en el tiempo.

**RGI:** Regulador glucosa-insulina.

**MPF:** Modelo de Pernarowski de orden fraccionario.

**FRGI:** Regulador de glucosa-insulina de orden fraccionario .

# Resumen

En este trabajo de tesis se realizan dos modelos de orden fraccionario, basados en los modelos matemáticos de Pernarowski y regulador de glucosa-insulina. Se muestra la elaboración de los análisis de la dinámica no lineal de cada sistema y su implementación electrónica en una tarjeta embebida ARM.

El modelo de Pernarowski describe el comportamiento de una célula  $\beta$  aislada. El modelo caótico regulador de glucosa-insulina describe el comportamiento de las células  $\beta$  como parte de un sistema.

Se realizó una red de varios sistemas fraccionarios basados en el modelo de Pernarowski con el fin de comprender como se comporta la célula como parte de una red compleja, ya que en la naturaleza las células  $\beta$  se comunican entre sí para poder producir y segregar insulina. Finalmente se realizó una etapa de control en la red, para probar como afectan algunos agentes externos al conjunto de células, para forzar a un comportamiento activo y saludable. Estas pruebas tienen similitud con pruebas realizadas in vitro e in vivo en ratones, según artículos médicos publicados.

# Introducción

Un sistema en general es una combinación de componentes que actúan conjuntamente para alcanzar un objetivo específico [3]. 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. La mayoría de los sistemas dinámicos reales (electrónicos, mecánicos, mecatrónicos, biológicos, químicos, etc.) se describen en términos de ecuaciones diferenciales y son no lineales [3]. El análisis de los sistemas dinámicos no lineales permite comprender la evolución temporal de las variables de estado, así como predecir cambios en la dinámica ante modificaciones en las relaciones de los parámetros que lo conforman y en los valores de estos [4]. Una de las principales desventajas en el estudio de los sistemas no lineales se debe a la complejidad de encontrar soluciones analíticas exactas; aunque estos modelos describen fielmente el comportamiento no lineal del sistema al que hacen referencia, existen otros métodos matemáticos que describen de manera más cercana un fenómeno natural, como lo son los sistemas de orden fraccionario [5].

Los sistemas dinámicos representados con ecuaciones diferenciales de orden fraccionario son un tópico actual de investigación, aunque en realidad el concepto de diferenciación e integración fraccionario, o no entero tiene sus inicios desde 1695, cuando L'Hôpital se preguntó ¿qué significado podría atribuirse al derivado de orden  $n$  si  $n$  era una fracción?, esta pregunta dio inicio a lo que hoy se denomina cálculo fraccionario (CF). A lo largo de la historia el CF ha atraído la atención de muchos matemáticos famosos. En 1738 Euler observó el problema para un derivado de orden no entero, señaló que el resultado de la evaluación de un derivado de orden fraccionario posee un fuerte significado [6]. Laplace (1812) sugirió la idea de diferenciación de orden no entero para funciones representables por una integral [6]. Fourier (1822) propuso una representación integral para definir el derivado, esta versión se considera la primera definición para el derivado de orden fraccionario (positivo) [7]. Abel (1826) aplicó el cálculo fraccionario en la solución de una ecuación integral que surge en la formulación del problema de tautocrona, que se considera la primera aplicación de CF [7, 8]. Liouville (1832) sugirió una definición basada en la fórmula para diferenciar la función exponencial, que se conoce como su primera definición [5, 8]. La segunda definición dada por Liouville se presenta en términos de una integral que es la integración del orden no entero [5].

Fueron Grünwald y Letnikov quienes primero unificaron los resultados de Liouville y Riemann, y desarrollaron un método para derivar órdenes de enteros en términos de una

serie convergente. Pero no fue hasta 1900 que la teoría sobre CF tiene un gran interés, y en un intento por formular problemas particulares, se propusieron otras definiciones que dieron un punto de partida para el desarrollo de esta área. Caputo (1967) propuso una definición para discutir problemas que involucran una ecuación diferencial fraccionaria con condiciones iniciales [5,6,8]. La definición dada por Caputo invierte la posición de los operadores integrales y derivados con el derivado de orden no integral en relación con la definición de Riemann-Liouville. La principal diferencia entre las definiciones de Caputo y Riemann-Liouville es que la primera calcula la derivada de orden entero y luego calcula la integral de orden no entero [5].

Recientemente, el estudio de sistemas de orden fraccional se ha convertido en un área de investigación activa [9]. Los modelos de orden fraccionario proporcionan resultados más precisos que los modelos de orden entero correspondientes. Hay dos características principales de esa afirmación; el parámetro de orden fraccionario mejora el rendimiento del sistema al aumentar un grado de libertad, y el otro está relacionado con los derivados fraccionarios; proporciona un instrumento valioso para la descripción de la memoria y las propiedades hereditarias en varios procesos [5, 10].

Las integrales fraccionarias y los derivados también aparecen en la teoría de sistemas caóticos. Uno de los principales objetivos en la literatura es el comportamiento caótico en sistemas de orden fraccionario. Por lo general, los atractores caóticos no se pueden observar en sistemas no lineales continuos cuyo orden es inferior a tres, por lo que es muy interesante analizar las rutas para obtener el caos de los sistemas de orden fraccionario con órdenes bajas [5].

El cuerpo genera varios tipos de señales, tales como señales temporales generadas por los latidos del corazón, señales electrocardiográficas y señales electromiográficas entre otras. Las señales 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 las mismas. En particular para este trabajo de tesis son importantes las señales generadas por las células  $\beta$  pancreáticas y su relación con las cantidades de glucosa e insulina en el páncreas [11].

La diabetes mellitus es un padecimiento crónico que actualmente afecta a miles de personas en el mundo, datos en 2018 indican que aproximadamente 422 millones de adultos en el mundo tienen diabetes, es decir 1 de cada 10 personas en el mundo [1]. Estos datos indican que la diabetes se ha convertido en un problema epidemiológico con complicaciones graves como la ceguera, retinopatía, amputaciones, entre otras [12]. La insulina es una hormona peptídica, que controla el azúcar en sangre. En la diabetes la insulina no se secreta de forma correcta o las células del cuerpo ignoran su presencia [13]. La diabetes mellitus se clasifica en tres tipos. En la diabetes tipo 1, el páncreas no produce suficiente insulina, por lo que no puede controlar el nivel de azúcar en sangre. Se ha observado que en la mayoría de los pacientes las células  $\beta$  son interceptadas por una acción auto inmune que las destruye o impide su funcionamiento correcto, este tipo de diabetes afecta del 5% al 10% de la población [1]. La diabetes tipo 2, ocurre cuando

el cuerpo no puede usar la insulina de manera correcta, esto se puede deber al sobrepeso y falta de ejercicio, y afecta al 90 % - 95 % de los diabéticos [13]. Finalmente, la diabetes tipo 3 o diabetes gestacional, afecta temporalmente a mujeres embarazadas, sus posibles causas son estrés y malos hábitos alimenticios [14].

Las células  $\beta$  son células animales localizadas en el páncreas, cuya función principal es producir y segregar insulina al 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 sangre [15]. Las células  $\beta$  están rodeadas de una membrana que las aísla del medio, la cual al sincronizarse con otras células  $\beta$  genera un potencial eléctrico con oscilaciones complejas conocido como *Bursting Electrical Activity* (BEA), de no generarse correctamente el BEA se pueden desarrollar enfermedades relacionadas con la regulación de azúcar en sangre, principalmente la diabetes tipo 1. Actualmente la diabetes es una enfermedad que cada vez afecta a más personas a nivel mundial por lo que resulta de gran interés estudiar el comportamiento de la célula  $\beta$ .

Existen diversos modelos matemáticos que describen el comportamiento de la célula  $\beta$ , entre ellos el modelo de Pernarowski es el más estudiado por su fácil interpretación de la dinámica no lineal de las células  $\beta$  en el páncreas, este modelo se compone de tres ecuaciones diferenciales acopladas, donde al variar uno o varios de los parámetros que lo componen se pueden observar distintos comportamientos de la célula [16].

Es de gran importancia validar cualquier modelo matemático, esto se logra con una reproducción experimental del fenómeno que modela. Una de las aproximaciones para realizar la validación anterior es mediante la implementación electrónica, la cual es ampliamente usada para validar modelos de fenómenos complejos tales como el caos presente en sistemas dinámicos no lineales, además de que permite estudiar la relación entrada-salida (excitaciones y respuestas) de un sistema [3, 17]. Entre los usos que puede tener el realizar la implementación electrónica del comportamiento de la célula beta se incluyen escenarios quirúrgicos y en laboratorios virtuales que ofrezcan la oportunidad de analizar diversas condiciones (padecimientos) de la célula pancreática [11].

Se ha demostrado que el comportamiento de las células  $\beta$  se asemeja al de las neuronas, por lo que resulta de gran interés que en el sistema de orden fraccionario que modela a las neuronas se haya encontrado comportamiento caótico pese a que el modelo de orden entero no lo presenta, por lo que el modelo fraccionario propuesto para la célula Beta podría conducir a un comportamiento caótico [18]. Por lo tanto, proponer un modelo que represente la dinámica no lineal de una célula  $\beta$  pancreática bajo ecuaciones diferenciales de orden fraccionario es un avance significativo para el estudio del comportamiento sano de estas células.

El modelo de Pernarowski solo describe el comportamiento de una sola célula  $\beta$  aislada, sin embargo la segregación de insulina solamente ocurre cuando un conjunto de células se sincronizan. Para conocer la dinámica del sistema completo es necesario proponer una técnica de sincronización de redes complejas, para ello es importante introducir algunos conceptos de redes complejas.

Podría decirse que la teoría de redes nació en el siglo XVIII cuando el matemático

## Introducción

---

Leonhard Eüler (1707–1783) estudió y resolvió el famoso problema de los siete puentes en una ciudad llamada Königsburg, que ahora se encuentra en el territorio de Rusia. En Königsburg hay dos pequeñas islas en el río Pregel que pasan por la ciudad de Königsburg, y hay siete puentes sobre el río. En ese entonces surgió la idea de si era posible caminar a través de los siete puentes y regresar al punto de partida sin pasar por ningún puente más de una vez [19], ver Figura 1.

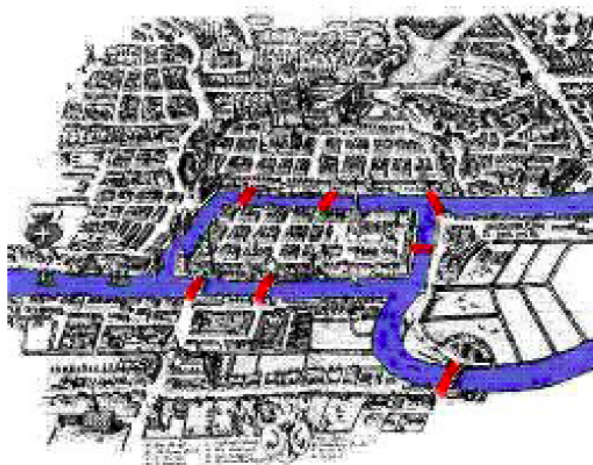


Figura 1: La ciudad de Königsburg y los 7 puentes en 1736  
[19]

En 1736, Eüler tuvo la idea de describir el problema de los puentes con un gráfico abstracto, usando los puntos A, B, C, D para representar las cuatro piezas de tierras separadas por el río en la ciudad, con las líneas a, b, c, d, e, f, g para representar los siete puentes que conectan los cuatro puntos A, B, C, D juntos, Figura 2. Por lo tanto, Eüler pudo convertir el problema físico en un problema matemático. Con esto obtuvo una condición necesaria y suficiente para la existencia de dicho bucle, lo que demuestra que el problema del puente de Königsburg no tiene soluciones. Más precisamente, Eüler observó que para tener tal bucle, si un punto (A, B, C o D) tiene un borde entrante, también debería tener un borde saliente; por lo tanto, es necesario que cada punto tenga un número par de aristas [19].

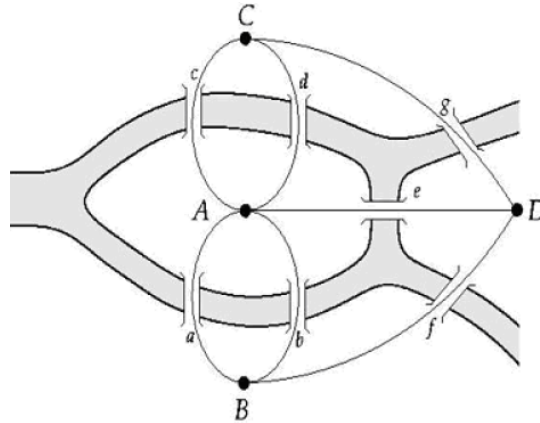


Figura 2: Grafo para el problema de los 7 puentes en Königsburg

La contribución de Eüler ha ido mucho más allá de este simple problema de los siete puentes, ha abierto una nueva rama de las matemáticas: la teoría de los gráficos. A partir de entonces, Eüler fue nombrado el padre de la teoría de los gráficos, y la imagen o grafo que creo de los puentes se llamó un gráfico de Eüler. De hecho, este simple gráfico dio pie a la teoría matemática de los gráficos, lo que ha llevado a los extensos estudios de redes complejas en la actualidad [19].

Existen varios trabajos de investigación realizados a partir del modelo de Pernarowski [4, 20], incluso para la elaboración de este trabajo de tesis ya existen antecedentes, con los cuales se puede confirmar que ya existe un conocimiento pleno de la dinámica que presenta la célula  $\beta$  [11, 21]. Sin embargo, el modelo de Pernarowski de orden fraccionario es un tópico reciente y aunque ya existe un modelo realizado de orden fraccionario [18], aun existen otros métodos de solución de sistemas fraccionarios con los que se puede comparar los resultados, incluso optimizar el resultado del sistema, además la sincronización y las diferentes dinámicas que presenta el comportamiento de la célula  $\beta$  aun no se han verificado mediante un sistema de orden fraccionario.

Además del estudio propuesto del comportamiento de las células  $\beta$ , también es de gran interés saber como se relaciona la activación de las células  $\beta$  respecto a la concentración de glucosa en sangre. Existe un modelo matemático reciente (2018) propuesto por *Jafari et al* que toma en cuenta esta relación, además presenta un comportamiento caótico, característica muy importante para el modelado de sistemas biológicos, debido a que la presencia de caos describe un comportamiento más cercano a la realidad del fenómeno [1, 22]. Debido a las nuevas características que aporta al presente trabajo de tesis, se propone implementar un modelo matemático fraccionario basado en el modelo de *Jafari et al* [1].

Para este trabajo de tesis se propone obtener dos modelos matemáticos de orden entero a orden fraccionario de un sistema que describe la dinámica no lineal que presenta la célula beta pancreática y otro que las relaciona con las concentraciones de glucosa-insulina, además se analizarán y reproducirán las señales eléctricas generadas por la cé-

lula. Se buscara la sincronización entre ellas; inicialmente se propone una sincronización por redes complejas, debido a que permiten modelar matemáticamente sistemas complejos reales compuestos de miles de organismos que pueden ser sociales, como relaciones laborales, biológicos, como las neuronas en el cerebro, entre otros. La sincronización permitirá reactivar células inactivas [4,23]. También se propone una reproducción del estudio antes descrito mediante una tarjeta embebida del tipo ARM, debido a que actualmente representan casi el 90 % de todos los procesadores RISC embebidos de 32-bit (electrónica de consumo, asistentes digitales personales - PDA, teléfonos móviles, reproductores iPod y otros medios de comunicación digitales y reproductores de audio, consolas de juegos, calculadoras, HDD, routers etc.), por lo que son ampliamente utilizados debido a su bajo costo y compatibilidad con diversos esquemas de procesamiento de datos digitales [24].

En la Figura 1 se muestra un diagrama de bloques que muestra la metodología a seguir para cumplir con los objetivos propuestos para la elaboración de la tesis.

El capítulo 1 describe la dinámica de la células  $\beta$  y el modelo matemático que la describe, el capítulo 2 del trabajo de tesis presenta la teoría de sistemas fraccionarios, el capítulo 3 indica la elaboración de los nuevos modelos de orden fraccionario y sus respectivos análisis de comportamiento, el capítulo 4 describe la implementación electrónica de los modelos fraccionarios, el capítulo 5 describe la teoría y elaboración de sincronización de una red de varios sistemas fraccionarios de la célula  $\beta$ , el capítulo 6 muestra la implementación de control en la red y finalmente el capítulo 7 muestra las conclusiones del trabajo de tesis.

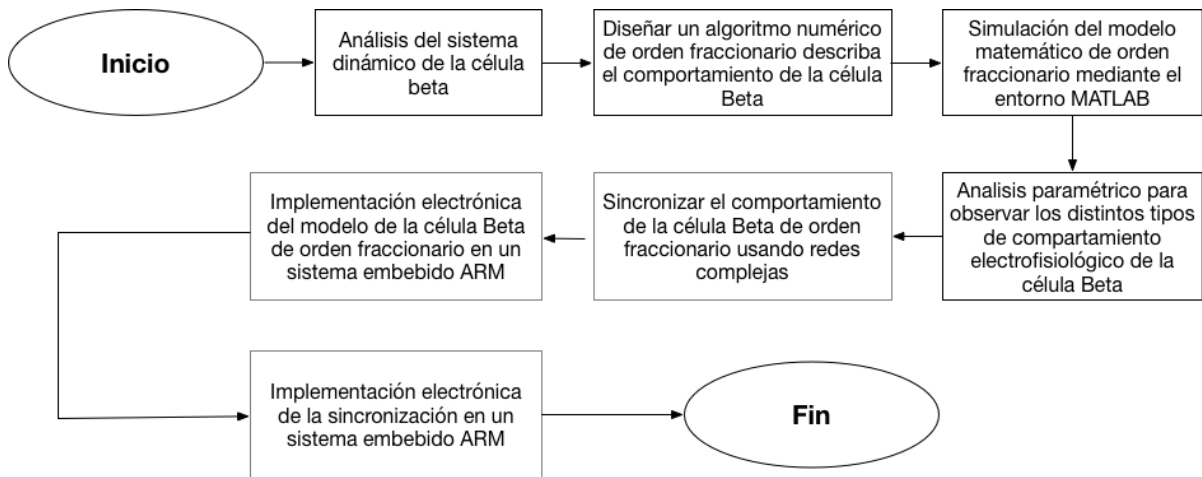


Figura 3: Diagrama de bloques de la metodología propuesta para realizar el trabajo de tesis.

## Objetivos

### Objetivo general

Implementar un sistema dinámico de orden fraccionario para una célula pancreática, además de estudiar su sincronización usando redes complejas mediante MATLAB y su implementación en un sistema embebido ARM.

### Objetivos específicos

1. Implementar un algoritmo numérico en Matlab para la solución del modelo propuesto de la célula Beta pancreática de orden fraccionario.
2. Análisis paramétrico para observar los distintos tipos de compartamiento electrofisiológico de la célula Beta.
3. Sincronizar el comportamiento de la célula Beta de orden fraccionario usando redes complejas.
4. Implementación electrónica del modelo de la célula Beta de orden fraccionario en un sistema embebido ARM.
5. Implementación electrónica de la sincronización en un sistema embebido ARM.

# Capítulo 1

## Dinámica de las células $\beta$ y modelo que la describe

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. En el presente capítulo se realiza una breve descripción sobre la dinámica que presenta la célula.

### 1.1. Fisiología del páncreas y la célula $\beta$

#### 1.1.1. 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 [25].

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 [26].

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 [4].

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 [11, 27].

### 1.1.2. Fisiología del páncreas

El páncreas es una glándula mixta que forma parte del sistema endocrino, 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. 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 [28].

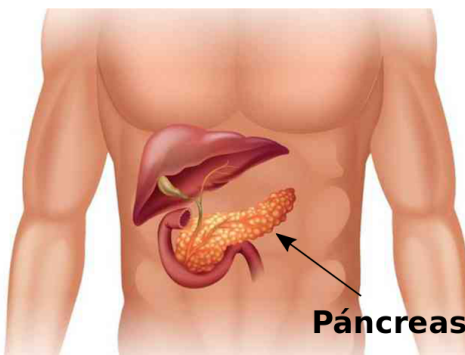


Figura 1.1: Páncreas en el cuerpo humano.

El páncreas es parte del sistema endocrino, el cual 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, 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 [29].

Los islotes de Langerhans son clústeres semiesféricos que contienen entre 1000 y 3000 células aproximadamente con un diámetro aproximado de  $200\mu\text{m}$  a  $300\mu\text{m}$  que se distribuyen de manera irregular dentro del páncreas [30]. Un islote de Langerhans adulto contiene cuatro tipos celulares diferentes 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 [15, 31].

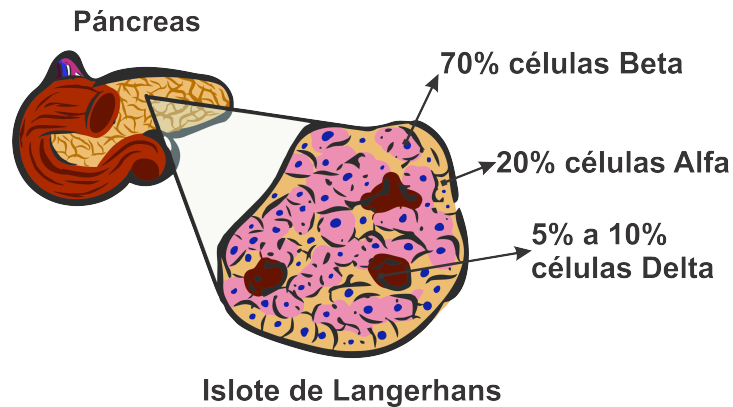


Figura 1.2: Ubicación del islote de Langerhans en el páncreas, así como las distintas células que se encuentran en él.

### 1.1.3. 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 está 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 1.3. 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 [32].

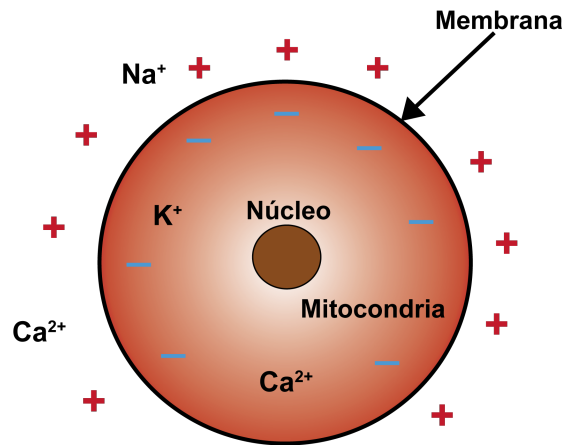


Figura 1.3: Fisiología y sustancias químicas de la célula  $\beta$ .

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 [29, 33]. Este comportamiento se puede observar en la Figura 1.4.

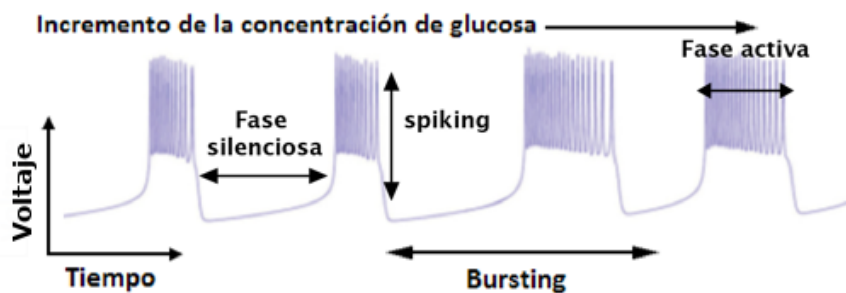


Figura 1.4: Comportamiento del BEA al aumentar la concentración de glucosa.

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, el cual da origen al *Bursting Electrical Activity* (BEA), actividad encargada de la función normal y sana del páncreas [33, 34]. 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 [35, 36], donde la meseta de potencial eléctrico generada en la fase activa determina la cantidad de insulina liberada de la célula [37].

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  $5\text{mM}$  [30]. 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 [38].

#### 1.1.4. Acerca de la diabetes

La diabetes mellitus (DM) es un padecimiento crónico que actualmente afecta a miles de personas en el mundo, datos en 2018 indican que aproximadamente 422 millones de adultos en el mundo tienen diabetes, es decir 1 de cada 10 personas en el mundo [12]. Estos datos indican que la diabetes se ha convertido en un problema epidemiológico con complicaciones graves como la ceguera, retinopatía, amputaciones, entre otras [13]. La insulina es una hormona peptídica, que controla el azúcar en sangre. En la diabetes la insulina no se secreta de forma correcta o las células del cuerpo ignoran su presencia [14]. La diabetes mellitus se clasifica en tres tipos. En la diabetes tipo 1 (DMT1), el páncreas no produce suficiente insulina, por lo que no puede controlar el nivel de azúcar en sangre. Se ha observado que en la mayoría de los pacientes, las células, encargadas de la generación y segregación de insulina, son interceptadas por una acción auto inmune que las destruye o impide su funcionamiento correcto, este tipo de diabetes afecta del 5% al 10% de la población [14]. La diabetes tipo 2 (DMT2), ocurre cuando el cuerpo no puede usar la insulina de manera correcta, esto se puede deber al sobrepeso y falta de ejercicio, y afecta al 90% - 95% de los diabéticos [14, 39]. Finalmente, la diabetes tipo 3 (DMT3) o diabetes gestacional, afecta temporalmente a mujeres embarazadas, sus posibles causas son estrés y malos hábitos alimenticios [13, 14].

Por lo tanto, es de vital interés el estudio y análisis del sistema regulador de glucosa-insulina. El sistema de glucosa-insulina es una parte del sistema complejo humano, en el que las interacciones entre los componentes determinan el comportamiento general del sistema [2, 15, 19]. El sistema de secreción de insulina es un controlador de retroalimentación negativa que opera entre las células pancreáticas y la concentración de glucosa en plasma. Por ejemplo, cuando una persona consume azúcar, el cuerpo secreta más insulina para disminuir el nivel de glucosa en la sangre al aumentar la tasa de consumo de azúcar o al comenzar el proceso de almacenamiento [39]. Por el contrario, cuando hay

un bajo nivel de glucosa en la sangre, el cuerpo detiene la secreción de insulina, en la cual la condición del sistema metabólico cambia de absorbente a post absorbente [39]. Para comprender mejor esta interacción metabólica, se han propuesto diferentes modelos matemáticos para simular la relación entre la concentración de glucosa en plasma y la concentración de insulina en plasma de manera más precisa [40–42].

## 1.2. Modelo matemático que describe la dinámica de la célula

### 1.2.1. 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 [3, 43].

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* [16, 33, 44]. Tal modelo se compone de tres ecuaciones diferenciales acopladas. Estas se pueden dividir en dos subsistemas, uno rápido y uno lento [16], 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

$$\dot{c} = \epsilon(h(u) - c), \tag{1.1}$$

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 [45].
- $\omega$  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  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  entre la célula y su exterior generando un cambio de potencial [45].

- $c$  representa la concentración de sustancias que regulan el BEA, tales como calcio intracelular, calcio en el retículo endoplásmico y ADP [4]. La activación de canales iónicos depende de la concentración de estas sustancias, donde el  $\text{Ca}^{2+}$  es el encargado de la duración del potencial de acción [45, 46].

La interacción de los componentes químicos de la célula se puede entender mejor observando la Figura 1.5.

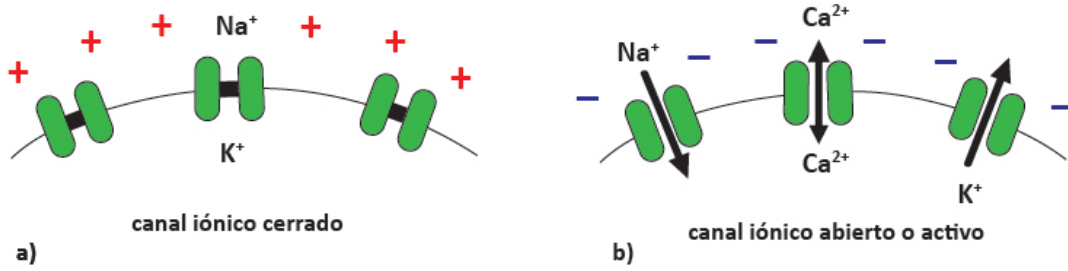


Figura 1.5: Comportamiento del potencial de acción de la membrana: a) canales iónicos cerrados: no existe interacción entre componentes químicos, b) canales iónicos abiertos: existe intercambio de componentes químicos y cambio en el potencial de la membrana.

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 y están representadas por las ecuaciones en (1.2) [16]. Las cuales en investigaciones pasadas se ha propuesto utilizar funciones lineales a trozos (PWL) para estudiar la dinámica no lineal de un sistema complejo [4, 20, 47].

$$\begin{aligned}
 f(u) &= -\frac{a}{3}u^3 + a\hat{u}u^2 + (1 - a(\hat{u}^2 - \eta^2))u, \\
 \omega_\infty(u) &= (1 - \frac{a}{3})u^3 + a\hat{u}u^2 - (2 + a(\hat{u}^2 - \eta^2))u - 3, \\
 h(u) &= \beta(u - u_\beta),
 \end{aligned}
 \tag{1.2}$$

Los parámetros de las funciones no lineales del modelo no tienen un significado biológico exacto. 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.

### 1.2.2. 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 [48].

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 [16].

De la Fig.1.6(a),  $c$  representa cómo se concentran las sustancias que regulan el BEA, cuando estas aumentan se activan los canales de  $K^+$  en  $w$  y cuando disminuyen los canales de  $K^+$  se cierran y no existe actividad eléctrica, mientras que en  $u$  se observa como el potencial de membrana es disparado cuando los canales de  $K^+$  están abiertos debido a los niveles de glucosa en la sangre y como la actividad eléctrica se encuentra en fase silenciosa cuando los canales están cerrados. A este comportamiento se le conoce como *bursting cuadrado* que se caracteriza por una alternancia entre una fase silenciosa y una fase de oscilación rápida, cuya duración tiene una gran importancia en la regulación de la glucosa en sangre y describe el comportamiento de una célula beta activa sana [18]. En la Fig. 1.6(b) se presenta el comportamiento de una célula inactiva sin presentar bursting, es decir, no se presenta concentración de sustancias reguladoras de BEA, por lo que no se activan los canales de  $K^+$  y en consecuencia no se presenta potencial de acción en la membrana de la célula.

Los valores de los parámetros reportados por Pernarowski para una célula activa y no activa son dados en la Tabla 1.1 que se muestra a continuación.

Tabla 1.1: Valores para comportamiento activo e inactivo

Célula	$a$	$\eta$	$\hat{u}$	$\beta$	$u_\beta$	$\varepsilon$
Activa	1/4	3/4	3/2	4	-0.954	0.0025
No activa	1/4	3/4	3/2	4	-1.5	0.0025

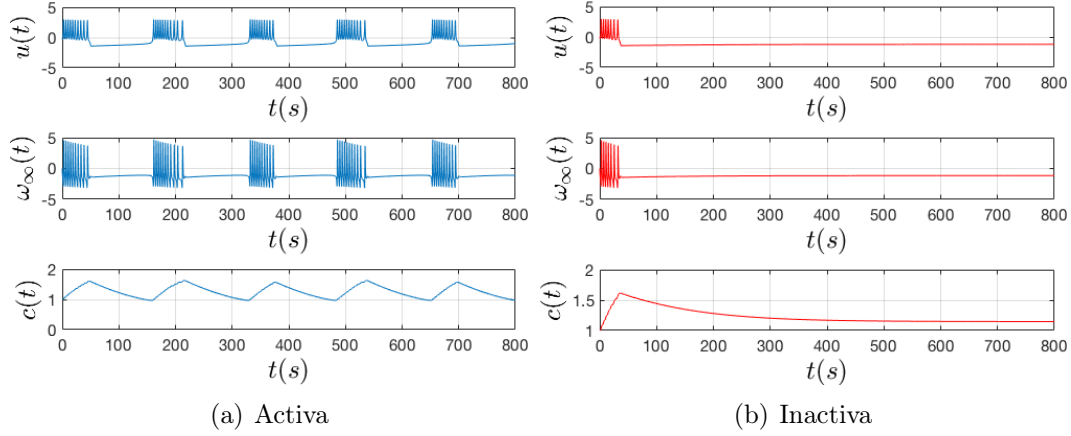


Figura 1.6: Comportamiento de las variables de estado  $u$ ,  $\omega$  y  $c$  del sistema (1), bursting activo e inactivo respectivamente.

### 1.2.3. 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 se observan en la Fig. 1.7 y son definidos a continuación:

- **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, se observa con  $\eta = 1$  y  $\hat{u} = \frac{3}{2}$ , ver Fig. 1.7(a).
- **Bursting parabólico:** El perfil de la fase activa asemeja una parábola, se observa con  $\eta = \frac{3}{4}$  y  $\hat{u} = 1$ , ver Fig. 1.7(b).
- **Semi-parabólico:** El mínimo local de la fase activa cae debajo del valor de  $u$  en la fase pasiva, se observa con  $\eta = \frac{5}{4}$  y  $\hat{u} = 1$ , ver Fig. 1.7(c).
- **Tapered:** Muestra una fase activa amortiguada, se observa con  $\eta = \frac{1}{2}$  y  $\hat{u} = \frac{9}{4}$ , ver Fig. 1.7(d).

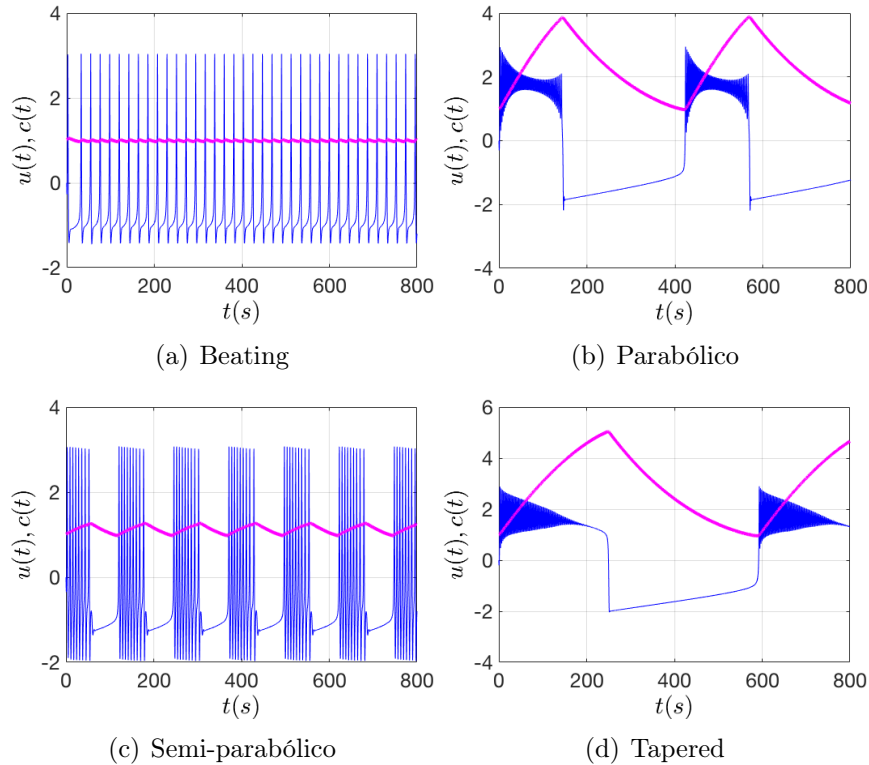


Figura 1.7: Tipos de actividad eléctrica (bursting) irregular, en azul  $u$  y en rosa  $c$ .

Como se observa de estos resultados, el modelo de Pernarowski de orden entero requiere de la variación de sus parámetros para observar diferentes patrones de bursting.

La Figura 1.6 muestra la respuesta temporal del modelo de Pernarowski, para el caso de una célula Beta activa e inactiva [11].

### 1.3. Modelo caótico regulador de glucosa-insulina

El modelo de Pernarowski descrito anteriormente, muestra la dinámica de una sola célula  $\beta$  aislada del medio y su interacción con respecto a los niveles de glucosa en sangre. Sin embargo, el sistema endócrino del cuerpo, en especial la parte relacionada con la segregación de insulina, depende de varios factores como lo son el cambio de la condición del sistema metabólico de absorbente a postabsorbente y la relación entre la concentración de glucosa en plasma y la concentración de insulina en plasma. El modelo matemático descrito en la presente sección toma en consideración estas relaciones, además toma en cuenta la densidad de población de las células  $\beta$  por lo que también se considera de gran importancia su análisis a nivel fraccionario; cabe destacar que este modelo propuesto por *S. Jafari et al* muestra una dinámica caótica lo cual proporciona un método exitoso para investigar sistemas biológicos [49].

### 1.3.1. Conformación del modelo caótico regulador de glucosa-insulina

El nuevo modelo regulador de glucosa-insulina esta compuesto por la integración de dos modelos matemáticos, el primero consta de dos ecuaciones diferenciales lineales para modelar la prueba de tolerancia a la glucosa-insulina, propuesta por Ackerman et al. En 1964 [50].

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= a_1y(t) - a_2x(t) + C_1 \\ \frac{dy}{dt} &= -a_3y(t) - a_4x(t) + C_2 + I(t)\end{aligned}\tag{1.3}$$

Donde  $x(t)$  y  $y(t)$  representan concentraciones de insulina y glucosa respectivamente.  $I(t)$  indica el aumento de la tasa de glucosa en sangre debido a la absorción en el sistema gastrointestinal.

Como se mencionó en la sección anterior las células  $\beta$  tienen un papel esencial en la regulación de la concentración de glucosa e insulina, que no se menciona en el modelo de Ackerman. El siguiente modelo matemático, propuesto por Bajaj y Rao en 1987 [51], describe el sistema regulador de insulina-glucosa tomando en cuenta la población de células  $\beta$  y consta de tres ecuaciones diferenciales.

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= R_1y - R_2x + C_1 \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{R_3N}{z} - R_4x + C_2 \\ \frac{dz}{dt} &= R_5y(T - z) - R_6z - R_7z\end{aligned}\tag{1.4}$$

Donde  $x(t)$  es la concentración de insulina,  $y(t)$  es la concentración de glucosa en la sangre y  $z(t)$  es la densidad de población de las células  $\beta$ .  $T$  es la densidad total de las células  $\beta$ .  $R_1$  representa la tasa de aumento de la concentración de insulina en respuesta al aumento de la glucosa en sangre.  $R_2$  muestra la tasa de reducción de insulina que es independiente de la concentración de glucosa y se basa en su nivel actual.  $R_4$  indica la tasa de disminución de la glucosa en respuesta a la secreción de insulina.  $R_5$  muestra la tasa de aumento en la división de las células  $\beta$  debido a la interacción entre la glucosa en sangre por encima del nivel de ayuno y las células  $\beta$  que no se dividen,  $R_6$  es la tasa de aumento en las células  $\beta$  debido a la interacción entre la división y las células  $\beta$  que no se dividen,  $R_7$  muestra la tasa de disminución de las células  $\beta$  debido a su nivel actual,  $C_1$  representa la tasa de aumento de  $x$  en ausencia de  $x$  e  $y$  y  $C_2$  muestra la tasa de aumento de  $y$  en la ausencia de  $x$  y  $z$ . Los modelos mencionados tratan el sistema como un entorno aislado, omitiendo muchos factores que pueden afectar la relación insulina-glucosa.

El modelo caótico de *S. Jafari et al* consiste de la integración de los modelos anteriores por medio del modelo Lotka-Volterra [52], el cual describe la interacción entre un depredador y una presa en un ecosistema, el modelo resultante se muestra a continuación y para su análisis a lo largo de este trabajo de tesis se le nombrara para mayor facilidad modelo de Jafari.

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= -a_1x + a_2xy + a_3y^2 + a_4y^3 + a_5z + a_6z^2 + a_7z^3 + a_{20} \\
 \frac{dy}{dt} &= -a_8xy - a_9x^2 - a_{10}x^3 + a_{11}y(1 - y) - a_{12}z - a_{13}z^2 - a_{14}z^3 + a_{21} \\
 \frac{dz}{dt} &= a_{15}y + a_{16}y^2 + a_{17}y^3 - a_{18}z - a_{19}yz
 \end{aligned} \tag{1.5}$$

Donde  $x(t)$  es la densidad de población del depredador (insulina),  $y(t)$  es la densidad de población de la presa (glucosa) y  $z(t)$  es la densidad de población de las células  $\beta$ ,  $-(a_1)$  representa la reducción natural de la concentración de insulina en ausencia de glucosa;  $a_2$  muestra la tasa de propagación de la insulina en presencia de glucosa;  $-(a_8)$  representa el efecto de la insulina en la glucosa y  $a_{11}$  indica el crecimiento natural de la glucosa en ausencia de insulina. Estos términos se determinan a través del modelo de presa y depredador; Mientras tanto, es vital que estos cuatro parámetros sean positivos.  $a_3$  y  $a_4$  muestran la tasa de aumento de insulina cuando hay un aumento en la concentración de glucosa.  $a_5$ ,  $a_6$  y  $a_7$  muestran la tasa de aumento del nivel de insulina secretada por las células  $\beta$  y son independientes de otros componentes.  $a_9$  y  $a_{10}$  representan la tasa de reducción de glucosa en respuesta a la secreción de insulina.  $a_{12}$ ,  $a_{13}$  y  $a_{14}$  muestran la tasa de reducción de la concentración de glucosa debido a la insulina secretada por las células  $\beta$ .  $a_{15}$ ,  $a_{16}$  y  $a_{17}$  representan la tasa de aumento en las células  $\beta$  causada por el aumento en la concentración de glucosa.  $a_{18}$  y  $a_{19}$  muestran la tasa de disminución de las células  $\beta$  debido a su nivel actual.

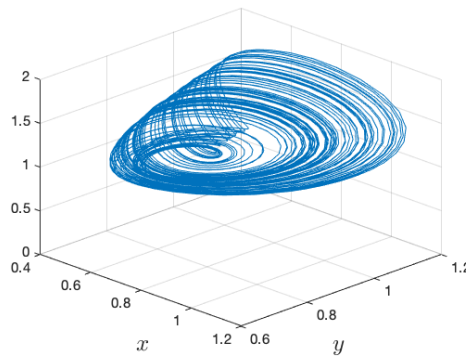
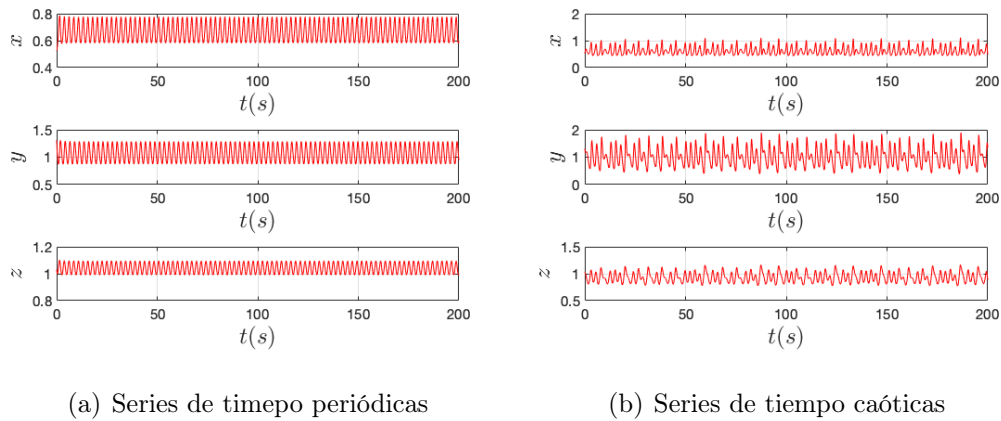
Para esto modelo *S. Jafari et al* proporcionan los valores de los coeficientes mostrados en la Tabla 1.2.

Tabla 1.2: Valores de coeficientes

Coeficientes					
$a_1 = 2.04$	$a_2 = 0.1$	$a_3 = 1.09$	$a_4 = -1.08$	$a_5 = 0.03$	$a_6 = -0.06$
$a_7 = 2.01$	$a_8 = 0.22$	$a_9 = -3.84$	$a_{10} = -1.2$	$a_{11} = 0.3$	$a_{12} = 1.37$
$a_{13} = -0.3$	$a_{14} = 0.22$	$a_{15} = 0.3$	$a_{16} = -1.35$	$a_{17} = 0.5$	$a_{18} = -0.42$
$a_{19} = -0.15$	$a_{20} = -0.19$	$a_{21} = -0.56$			

Los valores de los parámetros que conforman el sistema están dados por *Jafari et al*

y se muestran en Tabla 1.2 y las condiciones iniciales:  $x_0 = 0.53, y_0 = 1.31$  y  $z_0 = 1.03$ , donde proponen dos valores para  $a_1$ , es decir se modifica el parámetro que indica la correcta relación entre concentración de insulina y concentración de glucosa. Se realizó una simulación en Matlab para comprobar el sistema, donde se observa en Fig. 1.8(a) las variables de estado del sistema con un comportamiento periódico, esto indica que las condiciones metabólicas del sistema son normales, es decir, el sistema describe un comportamiento saludable. En Fig. 1.8(b) se observan las variables de estado en un comportamiento caótico y en Fig. 1.8(c) su respectivo atractor caótico. La existencia de caos en el sistema indica un estado anormal del sistema metabólico, es decir el sistema podría describir a un paciente con diabetes.



(c) Atractor caótico

Figura 1.8: Resultados de simulación del sistema de orden entero de *Jafari et al* [1]

# Capítulo 2

## Sistemas dinámicos de orden fraccionario

En este capítulo se presenta una breve introducción sobre las definiciones fundamentales de cálculo fraccionario y se describe un método numérico para resolver ecuaciones diferenciales de orden no entero; este capítulo es una revisión de los conceptos necesarios para el análisis de sistemas fraccionarios no lineales.

### 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 [53].

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 [3].

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 [54].

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** [55, 56].

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 [53].

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 [3].

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* [3].

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.

La ecuación o el conjunto de ecuaciones diferenciales que describen a un determinado sistema pueden ser lineales, no lineales o parciales, y pueden ser resueltas ya sea de forma analítica o numérica. La representación de estas ecuaciones diferenciales puede ser de forma fraccionaria o entera, esta última es la más conocida y de la cual existen una amplia variedad de métodos de integración numérica para resolverlos, tales como los compuestos por la *series de Taylor* y por *aproximaciones polinomiales*. Para los sistemas de orden fraccionario existen otros métodos de integración, sin embargo el análisis básico de la dinámica no lineal es el mismo que para los sistemas de orden entero.

## 2.2. Sistemas de orden fraccionario

El cálculo fraccionario es una generalización de la diferenciación e integración de funciones a un orden no entero, el operador integro-diferencial continuo  ${}_a D_t^\alpha$ , donde  $a$  y  $t$  son los límites de la operación y  $\alpha \in \mathbb{R}$ . El operador se define como:

$${}_a D_t^\alpha = \begin{cases} \frac{d^\alpha}{dt^\alpha}, & \alpha > 0, \\ 1, & \alpha = 0, \\ \int_\alpha^t (d\tau)^\alpha, & \alpha < 0 \end{cases} \quad (2.1)$$

Las tres definiciones más frecuentemente utilizadas para solucionar funciones de orden fraccionario se definen a continuación:

- **Grünwald-Letnikov:** La diferenciación e integración de orden fraccionario se puede definir de forma unificada como

$${}_a D_t^\alpha f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{j=0}^{\frac{t-a}{h}} (-1)^j \binom{\alpha}{j} f(t - jh) \quad (2.2)$$

Donde  $\binom{\alpha}{j}$  son los coeficientes binomiales, los subíndices a la izquierda y derecha de  $D$  son los límites inferior y superior de la integral, donde el valor de  $\alpha$  puede ser positivo o negativo, correspondiendo a la diferenciación e integración respectivamente y es no entero.

- **Riemann-Liouville:** La integral de orden fraccionario esta dada por

$${}_a D_t^{-\alpha} f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^t \frac{f(\tau)}{(t - \tau)^{1-\alpha}} d\tau \quad (2.3)$$

donde  $0 < \alpha < 1$ , y  $a$  es el valor inicial. La definición de Riemann-Liouville es ampliamente utilizada para la diferenciación e integración de orden fraccionario. De manera similar, la diferenciación de orden fraccionario se define como:

$${}_a D_t^\alpha f(t) = \frac{d^n}{dt^n} ({}_a D_t^{-n-\alpha}) \frac{1}{\tau(n-\alpha)} \frac{d^n}{dt^n} \int_o^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha-n+1}} d\tau \quad (2.4)$$

donde  $n = \lceil \alpha \rceil$ .

- **Caputo:** La diferenciación de orden fraccionario de Caputo se puede escribir como

$${}_o D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\tau(n-\alpha)} \int_o^t \frac{f^n(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha-n+1}} d\tau \quad (2.5)$$

donde  $n = \lceil \alpha \rceil$ . De forma similar la integración esta descrita por

$${}_0D_t^{-\alpha} f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^{1-\alpha}} d\tau, \quad \alpha > 0 \quad (2.6)$$

Para las definiciones anteriores  $\Gamma$  se define como

$$\Gamma(z) = \int_0^\infty t^{z-1} e^{-t} dt \quad (2.7)$$

Para la elaboración de este trabajo de tesis se opta por la definición de Grünwald-Letnikov mostrada en la ecuación 2.2 [5, 23]. Para el cálculo de los coeficientes binomiales se utiliza la siguiente expresión:

$$c_0^{(q)} = 1, \quad c_j^{(q)} = \left(1 - \frac{1+q}{j}\right) c_{j-1}^{(q)}. \quad (2.8)$$

Los subíndices a la izquierda y derecha de  $D$  son los límites inferior y superior de la integral, donde el valor de  $\alpha$  puede ser positivo o negativo, correspondiendo a la diferenciación e integración, respectivamente, siendo no entero [5, 23].

En general,  $y(t_k)$  está dada como:

$$y(t_k) = f(y(t_{k-1})h^q) - \sum_{j=v}^k (c_j^q y(t_{k-j})), \quad (2.9)$$

donde  $h$  es el paso de integración; los términos dentro de la sumatoria definen la memoria y  $v$  toma diferentes valores, dependiendo de la región definida por  $k$ , así:

$$\begin{cases} v = 1 & k < \frac{Lm}{h} \\ v = k & k \geq \frac{Lm}{h} \end{cases}$$

donde  $Lm$  define la longitud de memoria.

Un sistema fraccionario general puede ser descrito por una ecuación diferencial de la forma:

$$a_n D^{\alpha_n} y(t) + a_{n-1} D^{\alpha_{n-1}} y(t) + \dots + a_0 D^{\alpha_0} y(t) = b_m D^{b_m} u(t) + b_{m-1} D^{b_{m-1}} u(t) + \dots + b_0 D^{b_0} u(t), \quad (2.10)$$

La función de transferencia correspondiente, considerando órdenes reales inconmensurables (órdenes fraccionarias no idénticas) tiene la siguiente forma.

$$G(s) = \frac{b_m D^{b_m} u(t) + b_{m-1} D^{b_{m-1}} u(t) + \dots + b_0 D^{b_0} u(t)}{a_n D^{\alpha_n} y(t) + a_{n-1} D^{\alpha_{n-1}} y(t) + \dots + a_0 D^{\alpha_0} y(t)} = \frac{Q(s^{b_k})}{P(s^{\alpha_k})} \quad (2.11)$$

Donde  $k$  con  $(k = 0, \dots, n)$ ,  $b_k$  con  $(k = 0, \dots, m)$  son números arbitrarios reales o racionales que pueden ser organizados como  $\alpha_n > \alpha_{n-1} > \dots > \alpha_0$ , y  $b_m > b_{m-1} > \dots > b_0$ , donde  $\alpha_k$  y  $b_k$  son constantes.

Un sistema LTI de orden fraccionario puede ser representado por el siguiente modelo:

$$\begin{aligned} D_t^q x(t) &= Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) &= Cx(t) \end{aligned} \tag{2.12}$$

### 2.3. Sistemas caóticos

El caos se presenta en sistemas dinámicos no lineales y es determinista, es decir, que su evolución en el tiempo se encuentra gobernada por leyes precisas y por tanto, su estado siguiente puede ser solo uno. Los sistemas caóticos son sensibles a condiciones iniciales y su condición determinista es observable a largo término, es decir que las trayectorias no tienden a un punto fijo, órbitas periódicas u órbitas cuasi-periódicas conforme el tiempo tiende a infinito [40, 57].

Por lo tanto se define al caos simplemente como un comportamiento aperiódico de un sistema determinista a largo término. Este fenómeno se presenta en sistemas o procesos dinámicos importantes tales como la turbulencia en fluidos, dispositivos láser retroalimentados, vibraciones mecánicas debidas a fricción, procesos biológicos, entre otros.

Es importante realizar distintos análisis para determinar si un sistema no lineal presenta o no comportamiento caótico, para ello son herramientas útiles el analisis de puntos de equilibrio y los tipos de atractores presentes, así como mapas de Poincare, diagramas de bifurcación y análisis de los exponentes de Lyapunov. Para comenzar la búsqueda de caos, el primer paso es enfocar la atención a sistemas no lineales, ya que el caos no ocurre en sistemas lineales y es condición necesaria pero no suficiente la no linealidad. La aperiodicidad es otro factor importante, las órbitas caóticas son aperiódicas pero la aperiodicidad no implica la presencia de caos [22, 58].

### 2.4. Análisis de la dinámica no lineal

#### 2.4.1. Estabilidad de sistemas de orden fraccionario

Un sistema lineal invariante en el tiempo (LTI) es estable si las raíces del polinomio característico son negativas o tienen partes reales negativas si son complejos conjugados. Es decir que están ubicados en la mitad izquierda del eje imaginario del plano complejo  $s$ .

En el caso de LTI de orden fraccionario, la estabilidad es diferente del caso entero [18]. Un punto interesante es que un sistema fraccionario estable puede tener raíces en la mitad derecha del plano complejo  $s$ .

Un sistema fraccionario LTI representado por la ecuación 2.12, es estable si cumple con la siguiente condición [5].

**Teorema 1:** *Un sistema descrito por la función de transferencia 2.11 es estable si la siguiente condición se cumple [59].*

$$|\arg(\lambda_i)| > \frac{\alpha\pi}{2}, \quad \text{para toda } i$$

con  $\lambda_i$  la raíz  $i$  del pseudo - polinomio  $P$ .

Se define como el punto de equilibrio como el valor de la función  $f(x)$  donde su derivada es cero.

$$f(x) = 0,$$

El análisis de sistemas dinámicos es necesario para determinar la presencia de caos, por lo tanto se requiere de la optención, clasificación y control de los puntos de equilibrio del sistema.

La estabilidad local esta representada por los eigenvalores del sistema, los cuales se obtienen dada la siguiente ecuación:

$$\det[\mathcal{J}(x^*) - \lambda I] = 0 \quad (2.13)$$

Donde  $x^*$  representa los puntos de equilibrio del sistema y  $\mathcal{J}$  representa el Jacobiano del sistema , definido como:

$$\mathcal{J}(x) = Df(x) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix} \quad (2.14)$$

Los puntos de equilibrio son asintóticamente estables si todos los eigenvalores  $\alpha_i$ , ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) de la matriz jacobiana  $J = \partial f / \partial x$ , satisface la siguiente condición

$$|\arg(\text{eig}(J))| = |\arg(\lambda_i)| > \frac{\alpha\pi}{2}, \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (2.15)$$

### 2.4.2. Mapas de Poincare

Un mapa de Poincaré permite analizar un sistema de tres dimensiones reduciéndolo a solo dos, esto permite realizar un análisis gráfico de la dinámica del sistema.

Para obtener el mapa de Poincaré es preciso seleccionar una sección de Poincaré perpendicular a un eje del sistema. Sea la función  $s(x_1, x_2, \dots, x_n)$  tal que

$$s - a = 0,$$

Si se toma la sección de Poincaré a partir del eje  $z$ , se obtiene la relación

$$z - a = 0,$$

donde  $a$  es una constante dentro del intervalo de la trayectoria en el eje  $z$ . Por lo tanto se tiene la siguiente definición:

**Definición 1:** Un mapa de Poincaré es un mapeo de los puntos en donde la trayectoria se intercepta con la sección de Poincaré.

Para realizar el mapa de Poincaré se reproducirá el método de Hénon modificado, el cual consiste de los siguientes pasos

1. Se integra el sistema dinámico con tamaño de paso fijo.
2. Se almacenan los valores actuales y siguientes de las variables de estado del sistema, es decir  $(x_n, y_n, z_n)$  y  $(x_{n+1}, y_{n+1}, z_{n+1})$ .
3. Se aplica el método de Hénon [49] para encontrar el sistema inverso

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dx_n} &= \frac{f_1(x_1, x_2, \dots, x_n)}{f_n(x_1, x_2, \dots, x_n)}, \\
 &\vdots \\
 \frac{dx_{n-1}}{dx_n} &= \frac{f_{n-1}(x_1, x_2, \dots, x_n)}{f_n(x_1, x_2, \dots, x_n)}, \\
 \frac{dx_n}{dt} &= \frac{1}{f_n(x_1, x_2, \dots, x_n)}, \\
 \frac{dx_n}{dx_n} &= \frac{1}{f_n(x_1, x_2, \dots, x_n)},
 \end{aligned} \tag{2.16}$$

y se realiza integración a la inversa con  $h = -\Delta z$  donde  $\Delta z$  es la diferencia entre el valor obtenido en la aproximación por integración numérica y  $a$ . Como se observa en la ecuación anterior, este método permite hallar el valor de las variables en el punto exacto donde ocurre el cruce con  $a$ , al igual que el tiempo  $t$  en el que ocurre el evento.

4. Se continúa con la integración del sistema dinámico con tamaño de paso fijo a partir del tiempo determinado en el paso 3.
5. Se repite hasta terminar con las iteraciones determinadas por el tamaño de paso y se grafican los puntos obtenidos del cruce de las variables por  $a$  para analizar resultados, por ejemplo, si se obtienen solo dos puntos en el plano, el sistema es periódico.

El mapa de Poincaré se puede mostrar tres resultados posibles:

- Un solo punto, corresponde a un punto fijo.
- Dos puntos en el mapa de Poincaré corresponden a un oscilador periódico.
- $n$  puntos corresponde a un oscilador de  $n$  periodos y una gran cantidad de puntos dispersos corresponde a un oscilador caótico.

En la Figura 2.1 se presenta como ejemplo el mapa de Poincare del sistema de Lorenz, un sistema muy común de naturaleza caótica.

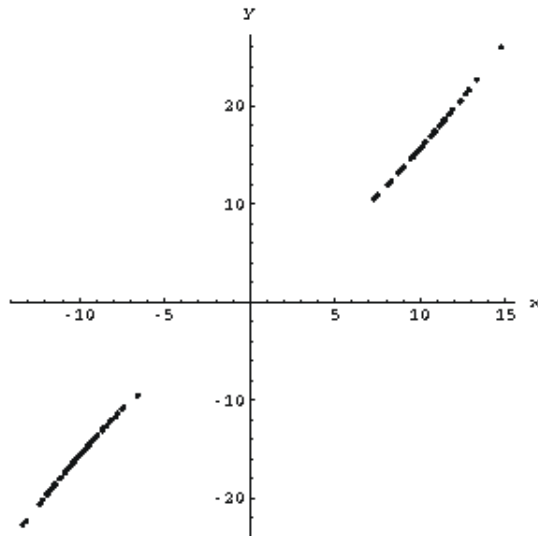


Figura 2.1: Ejemplo de mapa de Poincare del sistema de Lorenz, el cual presenta dinámica caótica.

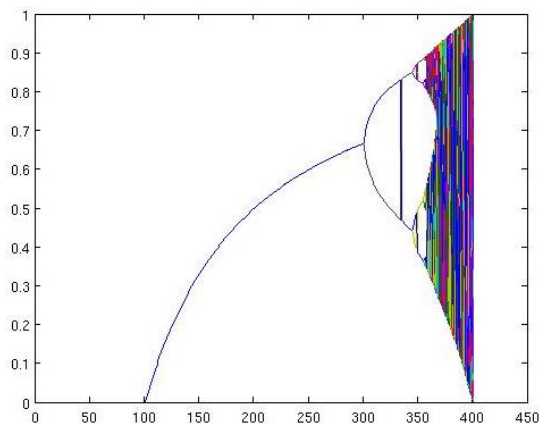


Figura 2.2: Ejemplo de diagrama de bifurcación del sistema de Lorenz.

### 2.4.3. Diagramas de bifurcación

Cualitativamente, un sistema dinámico no lineal puede cambiar su comportamiento ante cambios en sus parámetros. La desaparición o aparición de nuevos puntos de equilibrio modifica la dinámica del sistema a tal grado que si era estable, puede dejar de serlo o viceversa. Un sistema sensible a estos cambios es llamado estructuralmente inestable o bien, se dice que una bifurcación ocurrió para ciertos valores en los parámetros [60]. Un

sistema disipativo se caracteriza por la contracción de volumen en el espacio de fases, lo cual provoca la generación de atractores que pueden ser de diversos tipos, como puntos fijos, ciclos límite, órbitas quasi-periodicas o atractores extraños. En la Figura 2.2 se presenta el diagrama de bifurcación del sistema de Lorenz como ejemplo.

#### 2.4.4. Exponentes de Lyapunov

El cálculo de los exponentes de Lyapunov es una herramienta importante para determinar el tipo de comportamiento del sistema y la evolución de las trayectorias en el tiempo.

Una de las características principales de los sistemas caóticos es su extrema sensibilidad a las condiciones iniciales, esto implica que dos órbitas inicialmente vecinas se separan exponencialmente con el tiempo. El exponente de Lyapunov es un indicador de la sensibilidad de un sistema a condiciones iniciales y es condición suficiente para determinar si un sistema es caótico [61].

Para encontrar los exponentes los exponentes de Lyapunov se proponen dos valores iniciales cercanos, por ejemplo  $x$  y  $x + \epsilon$ , e iteramos la ecuación  $n$  veces. Según Lyapunov la divergencia puede caracterizarse por la fórmula  $\epsilon e^{n\lambda}$ . La letra  $\lambda$  es conocida como el exponente de Lyapunov, y nos da la velocidad promedio a la cual se separan las dos trayectorias.

Si el exponente es negativo, las trayectorias poco separadas al inicio tienden a converger y la evolución no es caótica. Por el contrario, si el exponente es positivo las trayectorias divergen y la evolución es sensible a las condiciones iniciales y por tanto es caótica. Existen otros métodos para determinar si un sistema es o no caótico, sin embargo son de forma gráfica y poco precisa. el exponente de Lyapunov es un espectro compuesto por el mismo número de elementos que las funciones diferenciales acopladas que definen al sistema (orden del sistema), para el caso de un sistema de orden tres, uno de ellos será positivo, otro negativo y el tercero de igual a cero si el comportamiento es caótico. La magnitud del exponente de Lyapunov positivo determinará el grado de caoticidad del sistema y su existencia es condición suficiente para decir que el sistema es caótico.

Si el modelo del sistema dinámico es conocido. el proceso para calcular los exponentes de Lyapunov es como sigue. El flujo solución de las variables de estado del sistema se expresa como [62]:

$$x(t) = T^t x_0,$$

donde  $T^t$  es el mapa que describe la evolución del tiempo  $t$  de  $x$  y el flujo solución de su desviación  $\delta x$  está dado por

$$\delta x(t) = U_{x_0}^t \delta x_0,$$

donde  $U_{x_0}^t$  es el mapa que describe la evolución del tiempo  $t$  de  $\delta x$ . Entonces los exponentes de Lyapunov  $\lambda_i$  del sistema de dimensión  $d$  pueden ser calculados como:

$$\lambda_{(i=1 \sim d)} = \lim_{h \rightarrow \infty} \frac{1}{h\Delta t} \sum_{j=0}^{h-1} \log \frac{\|U_{x_j}^{\Delta t} e_i^j\|}{\|e_i^j\|}$$

Donde  $\Delta t$  es la evolución del tiempo y  $e_i^j$  es el vector base  $i$ -ésimo del espacio de estado de dimensión  $d$  en el  $j$ -ésimo paso. Note que  $e_i^j$  debe ser normalizado y ortogonalizado en cada iteración. Bajo la restricción de  $\Delta t \ll 1$  y  $\|e_i^j\| \ll 1$ ,  $\lambda_i$  puede ser aproximada como:

$$\lambda_{(i=1 \sim d)} = \lim_{h \rightarrow \infty} \frac{1}{h\Delta t} \sum_{j=0}^{h-1} \log \frac{\|T^{\Delta t}(x_j + e_i^j) - T^{\Delta t}(x_j)\|}{\|e_i^j\|}$$

Cuando un atractor es caótico, las trayectorias divergen, en promedio a una tasa exponencial caracterizada por el exponente de Lyapunov más grande. Para la existencia de un atractor, es condición necesaria que el total de la dinámica sea disipativa, es decir, globalmente estable.

Para calcular el espectro de Lyapunov es necesario medir la separación entre condiciones iniciales cercanas, por lo que no se puede elegir arbitrariamente la dirección para medir la separación. Para encontrar los  $n$ -exponentes de Lyapunov simultáneamente, un conjunto de  $n$ -vectores de perturbación linealmente independientes es integrado repetidamente y ortonormalizado. En el  $k$ -ésimo estado la ortonormalización produce  $n$ -vectores,  $\{v_1^{(k)}, \dots, v_n^{(k)}\}$  y para  $k$  suficientemente largo.

$$\begin{aligned} \lambda_1 &\approx \frac{1}{KT} \sum_{k=1}^K \ln \|v_1^{(k)}\|, \\ &\vdots \\ \lambda_n &\approx \frac{1}{KT} \sum_{k=1}^K \ln \|v_n^{(k)}\| \end{aligned}$$

De acuerdo a Wolf [62], los signos del exponente de Lyapunov proporcionan información cualitativa de la dinámica del sistema. Para sistemas dinámicos disipativos y continuos de tres dimensiones, existen las siguientes posibilidades para los signos del espectro de Lyapunov y los atractores resultantes:

- $(+, 0, -)$ , atractor caótico.
- $(0, 0, -)$ , torus bidimensional.
- $(0, -, -)$ , ciclo límite.
- $(-, -, -)$ , punto fijo.

# Capítulo 3

## Análisis de los modelos de orden fraccionario: Pernarowski y RGI

Para realizar el análisis del modelo matemático de forma fraccionaria es necesario realizar análisis posteriores estos en primer lugar son similares a los realizados en sistemas de orden entero.

### 3.1. Análisis del modelo fraccionario de Pernarowski

#### 3.1.1. Puntos de equilibrio del modelo de Pernarowski

Para obtener los puntos de equilibrio del sistema se igualan a cero las derivadas que lo componen, quedando de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} 0 &= f(u) - \omega - c, \\ 0 &= \omega_\infty(u) - \omega, \\ 0 &= \epsilon(h(u) - c) \end{aligned} \tag{3.1}$$

Despejando  $\omega$  de la primera ecuación y sustituyendo en la segunda se obtiene:

$$\begin{aligned} \omega &= f(u) - c, \\ \omega_\infty(u) - f(u) + c &= 0, \\ \rightarrow c &= f(u) - \omega_\infty(u) \end{aligned}$$

Sustituyendo los valores de las funciones  $f(u)$  y  $\omega_\infty(u)$  y realizando algebra:

$$\begin{aligned} c &= \left(-\frac{a}{3}u + a\hat{u}u^2 + (1 - a(\hat{u}^2 - \eta^2))u\right) - \left(\left(1 - \frac{a}{3}\right)u^3 + a\hat{u}u^2 - (2 + a(\hat{u}^2 - \eta^2))u - 3\right), \\ &= u^3 - 3u - 3 \end{aligned} \tag{3.2}$$

Por lo tanto de la ecuación resultante (3.2) se tiene el siguiente punto de equilibrio

$$(u, f(u) - c), \tag{3.3}$$

donde  $u$  satisface la condición

$$c = u^3 + 3(u + 1) \quad (3.4)$$

De la ecuación  $0 = \epsilon(h(u) - c)$  despejando  $c$  se obtiene lo siguiente:

$$c = h(u) = \beta(u - u_\beta) \quad (3.5)$$

Para linealizar el sistema es necesario resolver el Jacobiano, el cual queda de la siguiente forma:

$$J(x) = \begin{bmatrix} f'(u) & -1 & -1 \\ \omega'_\infty(u) & -1 & 0 \\ \epsilon h'(u) & 0 & -\epsilon \end{bmatrix} \quad (3.6)$$

Las raíces del polinomio característico son los valores propios de la matriz y esta dado por

$$\begin{aligned} \det \left[ \begin{pmatrix} f'(u) & -1 \\ \omega'_\infty(u) & -1 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix} \right] &= 0 \\ \det \begin{bmatrix} f(u') - \lambda & -1 \\ \omega'_\infty(u) & -1 - \lambda \end{bmatrix} &= 0 \\ (f'(u) - \lambda)(-1 - \lambda) - (-\omega'_\infty(u)) &= 0 \\ \lambda^2 + \lambda(1 - f'(u)) + \omega'_\infty(u) - f'(u) &= 0 \end{aligned} \quad (3.7)$$

como resultado se tienen los siguientes eigenvalores:

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}(f'(u) - 1) \pm \sqrt{(1 - f'(u))^2 - 4(1 - f'(u))(\omega'_\infty(u) - f'(u))} \quad (3.8)$$

Igualando los resultados de las ecuaciones (3.4) y (3.5) se obtiene

$$\begin{aligned} u^3 + 3(u + 1) &= \beta(u - u_\beta), \\ u^3 + 3u + 3 - \beta u + \beta u_\beta &= 0, \end{aligned} \quad (3.9)$$

Las soluciones de la ecuación anterior son los puntos de equilibrio del sistema de Pernarowski, por lo que considerando los valores de los parámetros en los que se muestra *bursting cuadrado*, es decir cuando la célula esta activa y sana, los puntos de equilibrio son los siguientes:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= 1.2797 + 0i, \\ \lambda_2 &= -0.6399 + 0.4777i, \\ \lambda_3 &= -0.6399 - 0.4777i, \end{aligned} \quad (3.10)$$

### 3.1.2. Modelo de Pernarowski de orden fraccionario (MPF)

Para realizar el modelo de Pernarowski de forma fraccionaria se tomó en cuenta la definición de la ecuación de Grünwald-Letnikov y se realizaron simulaciones en Matlab para observar el resultado. A continuación se muestra el modelo matemático de orden fraccionario:

$$\begin{aligned}\frac{d^{q_1}u}{dt^{q_1}} &= f(u) - \omega - c, \\ \frac{d^{q_2}\omega}{dt^{q_2}} &= \omega_\infty(u) - \omega, \\ \frac{d^{q_3}\omega}{dt^{q_3}} &= \epsilon(h(u) - c).\end{aligned}\tag{3.11}$$

Las derivadas fraccionarias tienen la forma  $\frac{d^{q_i}}{dt^{q_i}}$ , donde  $0 < q_i < 1$ , con  $i = 1, 2, 3$ .

La solución analítica del modelo fraccionario se muestra a continuación:

$$\begin{aligned}u(t_k) &= (f(u(t_{k-1})) - \omega(t_{k-1}) - c(t_{k-1}))h^{q_1} \\ &\quad - \sum_{j=v}^k c_j^{(q_1)} u(t_{k-j}), \\ \omega(t_k) &= (\omega_\infty(u(t_{k-1})) - \omega(t_{k-1}))h^{q_2} \\ &\quad - \sum_{j=v}^k c_j^{(q_2)} \omega(t_{k-j}), \\ c(t_k) &= (\epsilon(h(u(t_{k-1})) - c(t_{k-1})))h^{q_3} \\ &\quad - \sum_{j=v}^k c_j^{(q_3)} u(t_{k-j}).\end{aligned}\tag{3.12}$$

Además, se realizó una simulación del modelo considerando el espacio de parámetros del mismo, buscando observar los diferentes comportamientos dinámicos que el modelo provee para emular el comportamiento correspondiente de la célula beta. a continuación se presenta el pseudocódigo empleado para la simulación en Matlab:

```

1 % Parametros del sistema
2 a=1/4; n2=(3/4)^2; ug=3/2; b=4; ub=-.954; ep=0.0040;
3 % Condiciones iniciales
4 x(1)=0; y(1)=0; z(1)=1;
5 % Orden fraccionario
6 q1=1; q2=0.989; q3=0.998;
7 % Parametros de longitud de memoria
8 h=0.05; Lm=120; k=2000;
9 % Seccion de coeficientes binomiales
10 for j=1:v
11 C1=C_j^q1 y(t_{k-j})
12 C2=C_j^q2 y(t_{k-j})
13 C3=C_j^q3 y(t_{k-j})
14 end
15 % Para evaluar el sistema de acuerdo a la memoria se crean dos ciclos
    for

```

```
16 for n=1:v
17 x(n+1)=x_punto*h^q1-C1;
18 y(n+1)=y_punto*h^q2-C2;
19 z(n+1)=y_punto*h^q3-C3;
20 end
21
22 for n=1:k
23 x(n+1)=x_punto*h^q1-C1;
24 y(n+1)=y_punto*h^q2-C2;
25 z(n+1)=y_punto*h^q3-C3;
26 end
27 % Finalmente se muestran los resultados
```

Los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas se muestran en la siguiente sección.

### 3.1.3. Análisis de barrido de parámetros del MPF

Después de estudiar el sistema no lineal asociado a la célula beta obtenido en el marco del modelo de Pernarowski se realizó la simulación del mismo. Para esto, en el caso de la célula activa con  $t = 0.005s$ , se consideran los casos siguientes: (1)  $q_1$  dejando  $q_2 = q_3 = 1$ , (2)  $q_2$  con  $q_1 = q_3 = 1$ , y (3)  $q_3$  con  $q_1 = q_2 = 1$ .

Para el caso (1), el primer barrido paramétrico se realizó en  $q_1$  dejando  $q_2 = q_3 = 1$  para observar si tenía una función específica en el sistema, los resultados se muestran en la Fig. 3.1. Se observa que conforme el orden se aleja de 1 se pierde la forma de bursting cuadrado en las variables que representan el potencial de la membrana  $u$  y el canal de activación de potasio  $\omega$ , aunque sí se está realizando la concentración de sustancias reguladoras de BEA en la variable de estado  $c$ , lo que implica un comportamiento irregular.

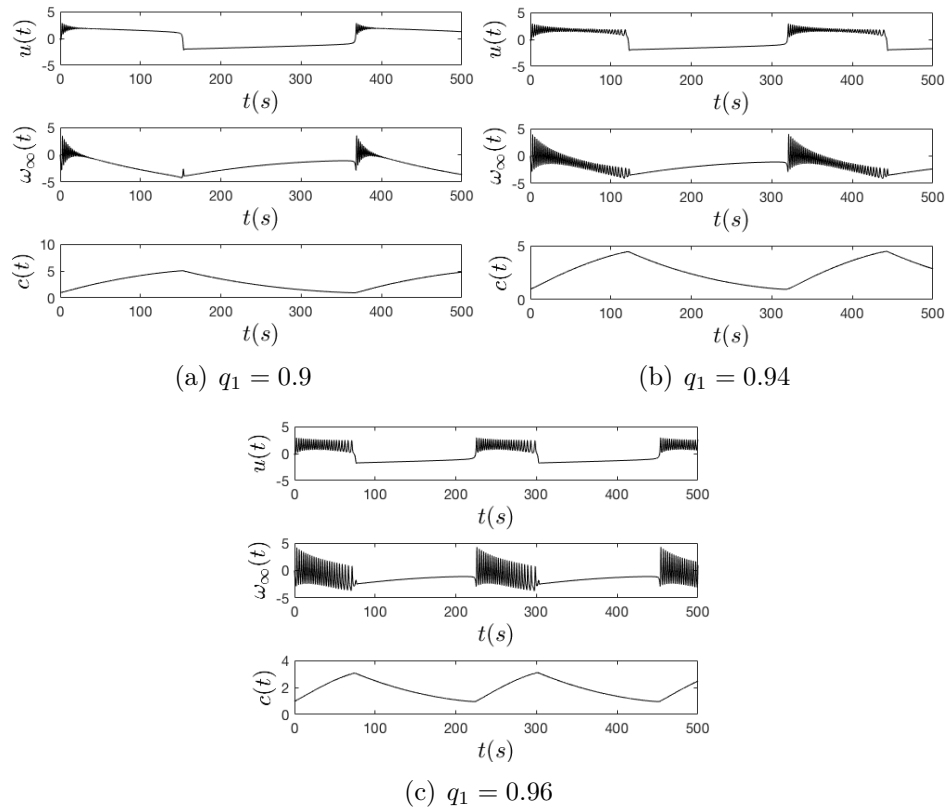


Figura 3.1: Resultados de la simulación variando  $q_1$ , con  $q_2 = q_3 = 1$  y mismas condiciones iniciales:  $u(0) = 0, \omega(0) = 0$  y  $c(0) = 1$ .

A continuación, para el caso (2) al realizar un barrido en  $q_2$  con  $q_1 = q_3 = 1$ , se observaron resultados similares a los que se muestran en la Fig. 3.1. Por otro lado, en el caso (3) variando  $q_3$  con  $q_1 = q_2 = 1$ , de los resultados dados en la Fig. 3.2 vemos que, conforme el orden  $q_3$  disminuye la fase activa inicial del bursting dura más.

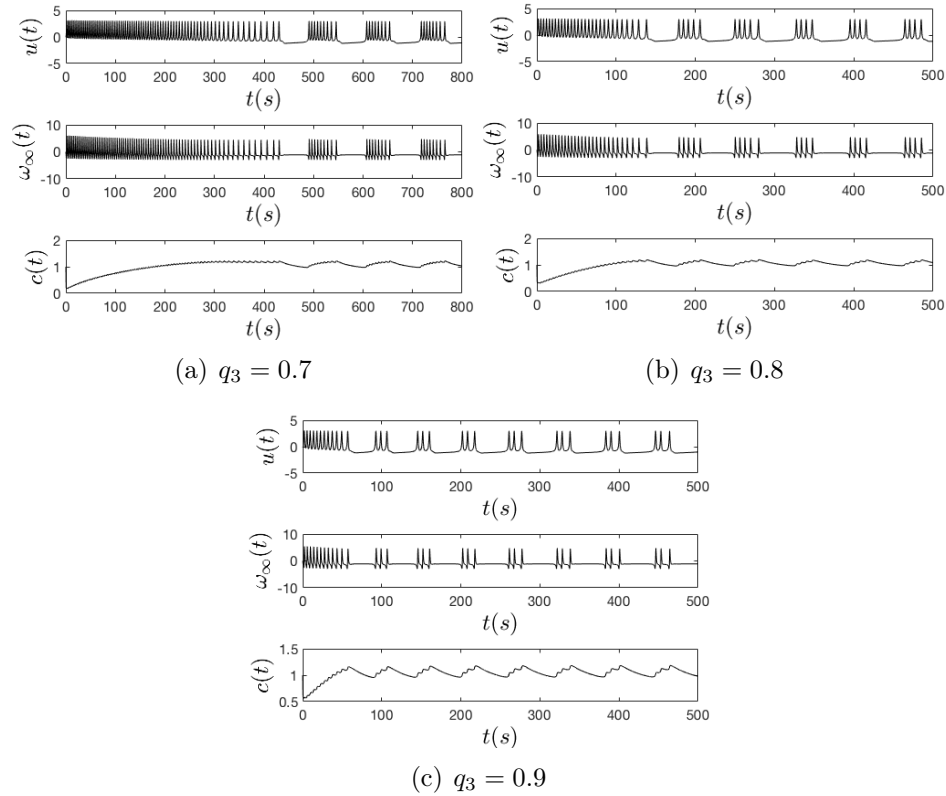


Figura 3.2: Resultados de la simulación variando  $q_3$ , con  $q_1 = q_2 = 1$  y mismas condiciones iniciales:  $u(0) = 0, \omega(0) = 0$  y  $c(0) = 1$ .

Adicionalmente, en la Fig. 3.3 se muestra el resultado al realizar un barrido en  $q_1$  con  $q_2 = 1$  y  $q_3 = 0.95$ , donde se observa que pequeños cambios en  $q_1$  modifican la cantidad de pulsos eléctricos o *spiking* en la fase activa, estos cambios son de  $q_1 = 0.995$  a  $q_1 = 0.998$ . En las Figs. 3.3(a), 3.3(b) y 3.3(c) se observan cuatro, tres y cinco pulsos, respectivamente; todas las fases activas se presentan en el momento correcto, cuando se concentran las sustancias que activan el BEA.

Finalmente, realizando barridos aleatorios del orden de integración se encontraron dos tipos de bursting irregular dados en la Fig. 3.4, donde  $q_1 = 0.95, q_2 = 1$  y  $q_3 = 0.98$  muestran el bursting tipo parabólico, ver Fig. 3.4(a) y con  $q_1 = 0.953, q_2 = 0.98$  y  $q_3 = 0.98$  se observa un bursting similar al tapered (Fig. 3.4(b)). Estos resultados se obtuvieron sin cambiar los valores de los parámetros del modelo.

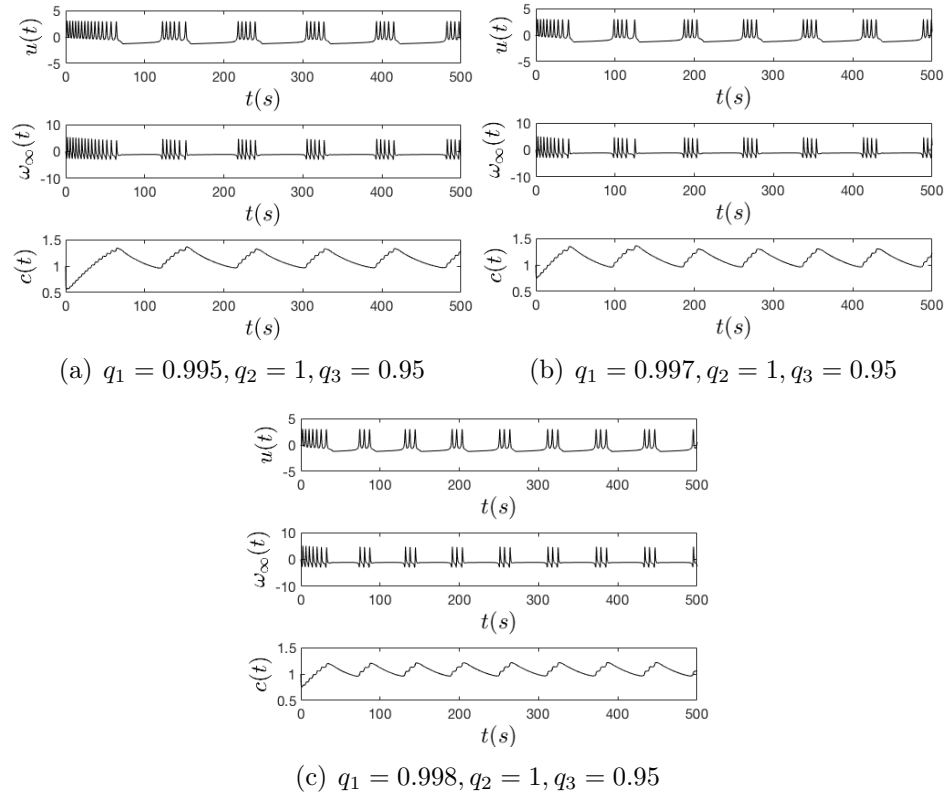


Figura 3.3: Resultados de la simulación variando  $q_1$ , con  $q_2 = 1$  y  $q_3 = 0.95$  y mismas condiciones iniciales:  $u(0) = 0, \omega(0) = 0$  y  $c(0) = 1$ .

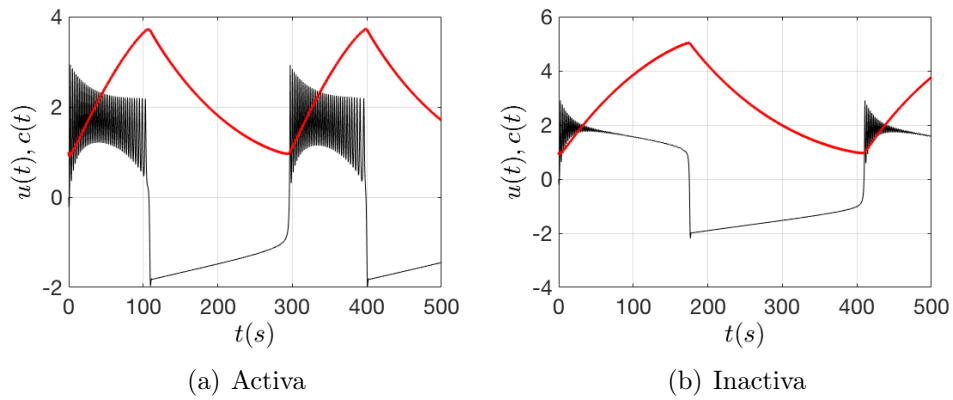


Figura 3.4: Tipos de bursting obtenidos con el modelo fraccionario similares al modelo de orden entero.

### 3.1.4. Mapa de Poincaré, diagrama de bifurcación y exponentes de Lyapunov del MPF

Como parte del análisis de la dinámica del sistema fraccionario se realizó en Matlab un mapa de Poincaré, en el cual se utilizaron los valores clásicos de los parámetros para generar *bursting cuadrado*. Debido a que el modelo de Pernarowski de orden entero ya se ha estudiado ampliamente en trabajos anteriores [4], se propone comparar los análisis realizados en el sistema de orden entero con los obtenidos en el sistema de orden fraccionario. A continuación se presenta el pseudocódigo para generar el mapa de Poincaré en  $c=1.5$ , esta sección de código se agrega dentro de los ciclos FOR en el código anterior del mapa de Poincaré, definiendo  $P=1.5$  antes de entrar al ciclo FOR.

```
1 if (z es muy aproximado a P)
2 %Se guardan los valores actuales
3 x_save=x(n+1)
4 y_save=y(n+1)
5 z_save=z(n+1)
6
7 %Se realiza una integracion hacia atras
8 delta=z(n+1)-P;
9
10 %Metodo de Henon
11 x_H=(x/z)*(-d^q1) - sumatoria(C1);
12 y_P=(y1/z1)*(-d^q2) - sumatoria(C2);
13 z_P=(1/z1)*(-d^q3) - sumatoria(C3);
14 end
```

En la Figura 3.5 se muestran los resultados obtenidos donde se verifica que el sistema es periódico y no presenta comportamiento caótico.

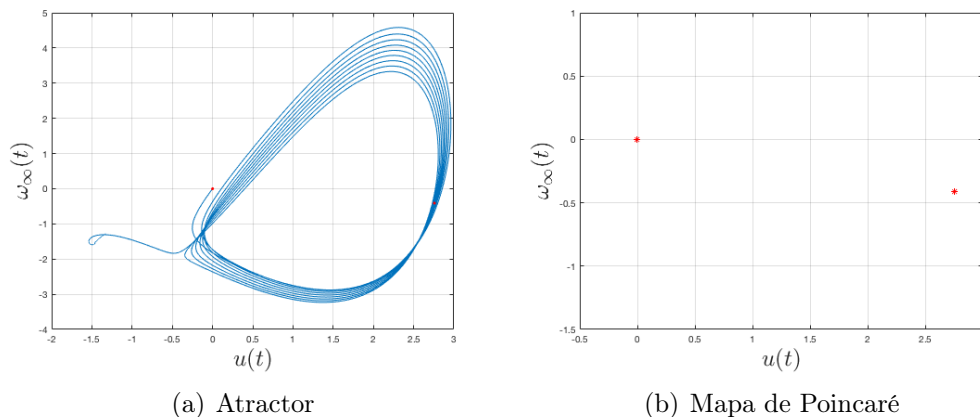


Figura 3.5: Atractor del sistema fraccionario de Pernarowski y mapa de Poincaré

Una vez obtenido el mapa de Poincaré se agrego otra sección al código previamente

realizado para obtener el diagrama de bifurcación, a continuación se presenta el pseudocódigo del segmento para obtener el diagrama de bifurcación.

```
1 for ug=0:0.005:2.5
2   for n=1:v
3     ...
4     if (z es muy aproximado a P)
5       ... seccion del mapa de Poincare ...
6       eu=distancia euclidiana entre punto x y punto y
7     end
8   end
9   % Se muestran resultados
10 end
```

Como se observa en el pseudocódigo anterior se evaluó el parámetro  $\hat{u}$  de 0 a 2.5 con tamaño de paso 0.005. En la Figura 3.6 se muestra el diagrama de bifurcación resultante.

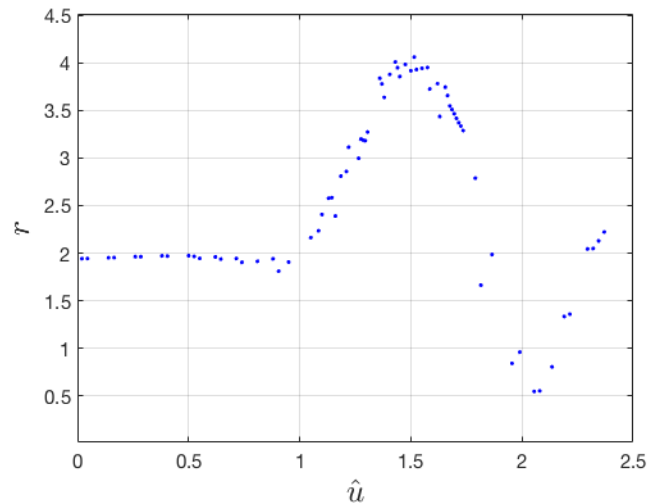


Figura 3.6: Diagrama de bifurcación para la variable  $\hat{u}$ .

Finalmente se obtuvieron los espectros de los exponentes de Lyapunov mostrados en la Figura 3.7, donde para 3.7(a) se muestran los exponentes de orden entero y para 3.7(b) se muestran los exponentes de Lyapunov para orden fraccionario  $q = 1, q_2, q_3 = 0.998$ . De los resultados obtenidos, se observan dos exponentes de Lyapunov negativos y uno igual a cero, por lo que de acuerdo a la definición de Wolf [62], da como resultado un atractor de ciclo límite.

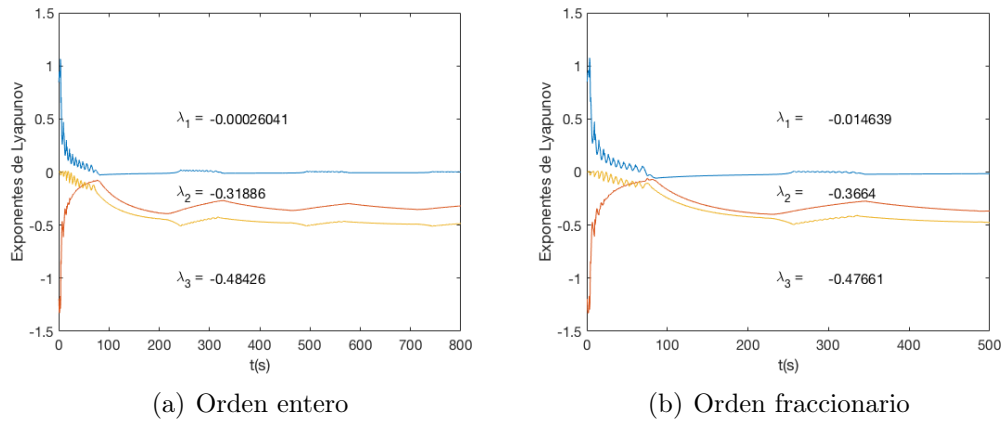


Figura 3.7: Dinámica de los exponentes de Lyapunov del sistema de Pernarowski de orden entero y orden fraccionario

## 3.2. Análisis del modelo regulador de glucosa-insulina de orden fraccionario (FRGI)

### 3.2.1. Puntos de equilibrio del modelo FRGI

Los puntos de equilibrio y eigenvalores se muestran en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1: Puntos de equilibrio y eigenvalores del sistema.

puntos de equilibrio ( $x_0, y_0, z_0$ )	eigenvalores
(0.805, 1.815, 1.319)	$\lambda_1 = 1.3802, \lambda_{2,3} = -1.7563 \pm 7.5090i$
(0.624, 0.935, 0.877)	$\lambda_1 = -2.3872, \lambda_{2,3} = 0.5262 \pm 2.3472i$

### 3.2.2. Modelo regulador de glucosa-insulina de orden fraccionario (FRGI)

De igual forma que en el modelo de Pernarowski se utiliza el método de solución numérica de Grünwald-Letnikov, por lo que la solución analítica del modelo fraccionario

es la siguiente:

$$\begin{aligned}
 x(t_k) &= (-a_1x(t_{k-1}) + a_2x(t_{k-1})y(t_{k-1}) + a_3y(t_{k-1})^2 + a_4y(t_{k-1})^3 + a_5z(t_{k-1}) \\
 &\quad + a_6z(t_{k-1})^2 + a_7z(t_{k-1})^3 + a_{20})h^{q_1} - \sum_{j=v}^k c_j^{(q_1)}u(t_{k-j}), \\
 y(t_k) &= (-a_8x(t_{k-1})y(t_{k-1}) - a_9x(t_{k-1})^2 - a_{10}x(t_{k-1})^3 + a_{11}y(t_{k-1})(1 - y(t_{k-1})) \\
 &\quad - a_{12}z(t_{k-1}) - a_{13}z(t_{k-1})^2 - a_{14}z(t_{k-1})^3 + a_{21})h^{q_2} - \sum_{j=v}^k c_j^{(q_2)}\omega(t_{k-j}), \\
 z(t_k) &= (a_{15}y(t_{k-1}) + a_{16}y(t_{k-1})^2 + a_{17}y(t_{k-1})^3 - a_{18}z(t_{k-1}) - a_{19}y(t_{k-1})z(t_{k-1}))h^{q_3} \\
 &\quad - \sum_{j=v}^k c_j^{(q_3)}u(t_{k-j})
 \end{aligned} \tag{3.13}$$

Una vez obtenido el modelo de orden fraccionario de forma analítica se realizaron simulaciones en Matlab, se utilizó el mismo código empleado para el análisis del modelo de Pernarowski.

Considerando el sistema propuesto de orden fraccionario para el sistema regulador de glucosa insulina dado en la ecuación ecuación (3.13), se realizaron simulaciones variando el orden fraccionario. Los resultados obtenidos se realizaron con  $t = 0.005s$ , se consideran los casos siguientes: (1)  $a_1 = 3$  variando  $q_1$  y  $q_2$  con  $q_3 = 1$ , (2)  $a_1 = 2.04$  variando  $q_1 = q_2$  con  $q_3 = 1$ , y (3) otras variaciones.

Para el caso (1), con el parámetro  $a_1 = 3$  y los demás parámetros tomados de la Tabla 1.2 se realizaron variaciones de los tres ordenes fraccionarios del sistema. En todos los casos posibles se obtuvo el mismo resultado, lo único que varía es el tiempo en el que la señal se vuelve periódica, pero en general el sistema siempre sigue presentando comportamiento periódico similar al sistema de orden entero con el mismo parámetro. Por lo tanto, con  $a_1 = 3$  para el sistema fraccionario solo se observa el comportamiento de un sistema saludable. En la Fig. 3.8 se observa un ejemplo de este resultado con  $q_1 = 0.98$ ,  $q_2 = 0.95$  y  $q_3 = 1$ .

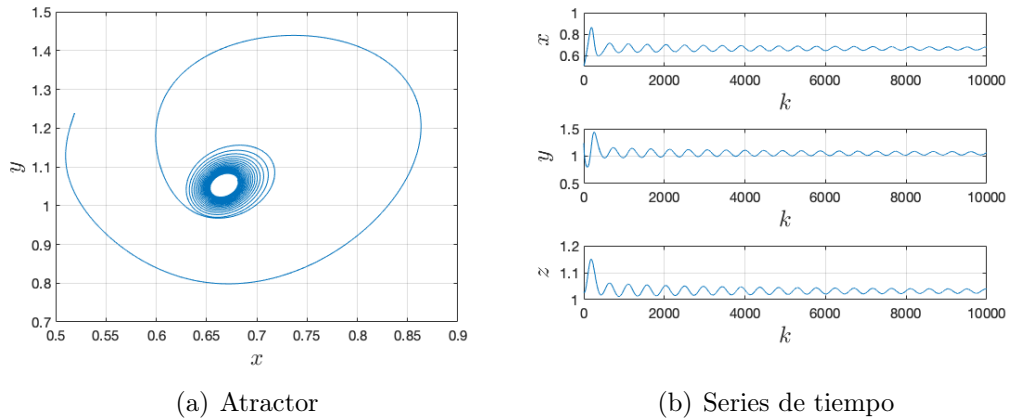
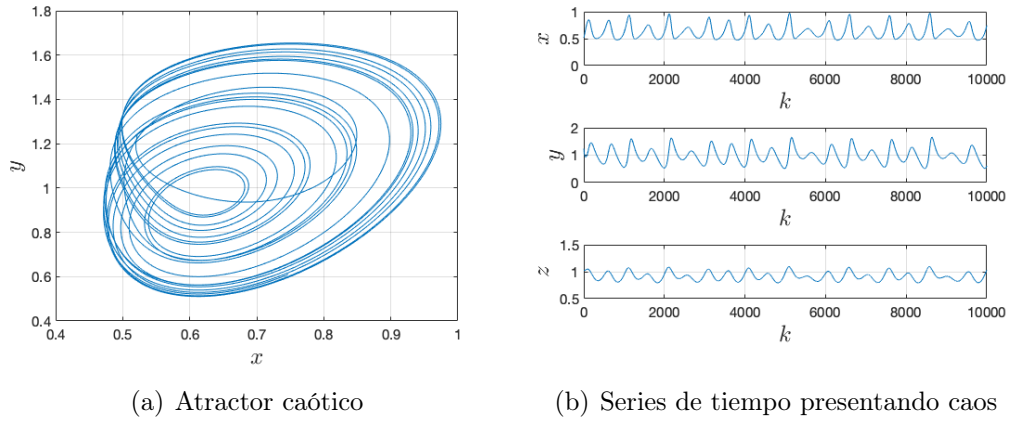


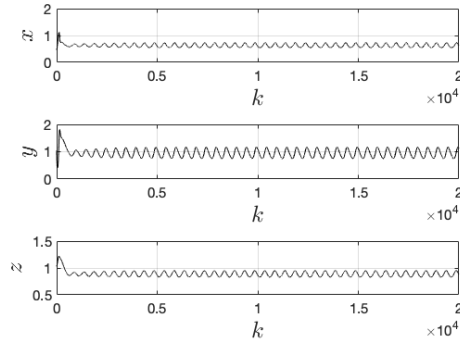
Figura 3.8: Resultados del sistema de orden fraccionario con  $a_1 = 3$

Para el caso (2),  $a_1 = 2.04$  y los demás parámetros tomados de la Tabla 1.2 . Se



(a) Atractor caótico

(b) Series de tiempo presentando caos



(c) Series de tiempo periódicas

Figura 3.9: Resultados del sistema de orden fraccionario con  $a_1 = 2.04$

realizaron simulaciones variando los tres ordenes fraccionarios y se encontró que si los valores de  $q_1$  y  $q_3$  se hacen más pequeños, el sistema se vuelve periódico, esto puede representar que existen otros factores que afectan al sistema y que pueden volverlo de un sistema enfermo a un sistema saludable, solo variando el orden fraccionario. Estos resultados se muestran en la Fig. 3.9, donde se observa en 3.9(a) el atractor caótico del sistema fraccionario y en 3.9(b) las series de tiempo del sistema mostrando caos con  $q_1 = 0.98$ ,  $q_2 = 0.95$  y  $q_3 = 1$ . En 3.9(c) se muestran las series de tiempo del modelo fraccionario mostrando dinámica periódica, con  $q_1 = 0.92$ ,  $q_2 = 0.81$  y  $q_3 = 1$ .

### 3.2.3. Mapa de Poincaré , diagrama de bifurcación, y exponentes de Lyapunov del modelo FRGI

Como parte del análisis de la dinámica del sistema se obtuvo la simulación en Matlab del mapa de Poincaré en  $z = 0.95$  , en la Figura 3.10 se muestran los resultados obtenidos, donde se observan varios puntos que conforman al mapa, por lo que de acuerdo a su

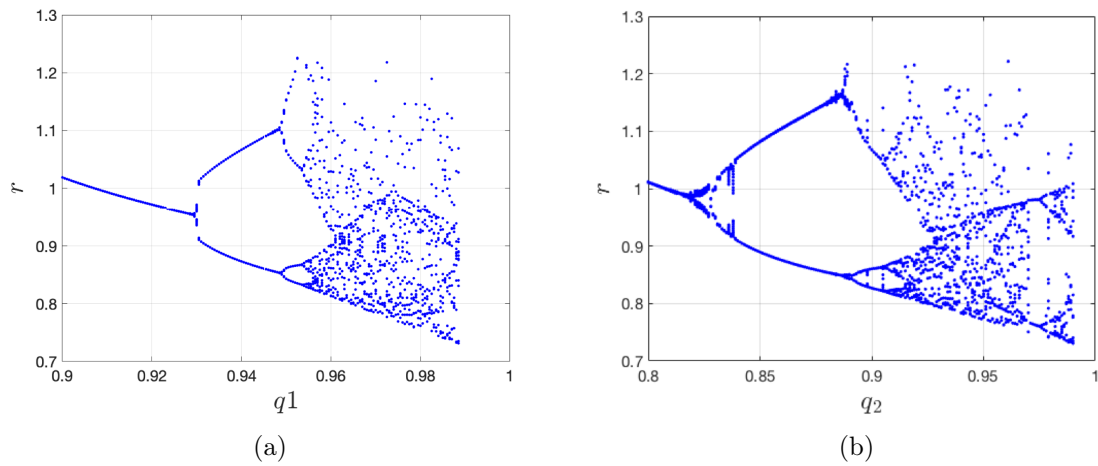


Figura 3.11: Diagramas de bifurcación para los ordenes fraccionarios  $q_1$  y  $q_2$  respectivamente definición el sistema presenta comportamiento caótico.

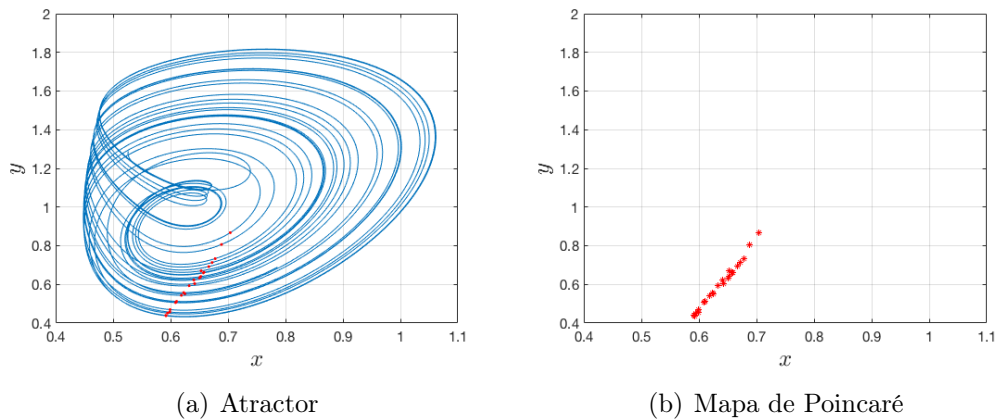


Figura 3.10: Atractor del sistema caótico regulador de glucosa-insulina y su mapa de Poincaré.

Los resultados obtenidos se comprobaron realizando los diagramas de bifurcación de la Fig. 3.11, donde en 3.11(a) se observa el diagrama de bifurcación de  $q_1$  que demuestra que para un orden menor a aproximadamente 0.93 el sistema es periódico. De igual forma en 3.11(b) para  $q_2$  si el orden es menor a aproximadamente 0.82 el sistema es periódico. Finalmente, con un orden fraccionario mayor a estos valores el sistema presenta dinámica caótica.

Finalmente se obtuvieron los espectros de los exponentes de Lyapunov mostrados en la Figura 3.12, donde para 3.12(a) se muestran los exponentes de orden entero y para 3.12(b) se muestran los exponentes de Lyapunov para orden fraccionario  $q - 1, q_2, q_3 = 0.989$ . De

los resultados obtenidos, se observan un exponente de Lyapunov positivo, uno negativo y uno igual a cero, por lo que de acuerdo a la definición de Wolf [62], da como resultado un atractor de caótico, tanto para el sistema de orden entero como fraccionario.

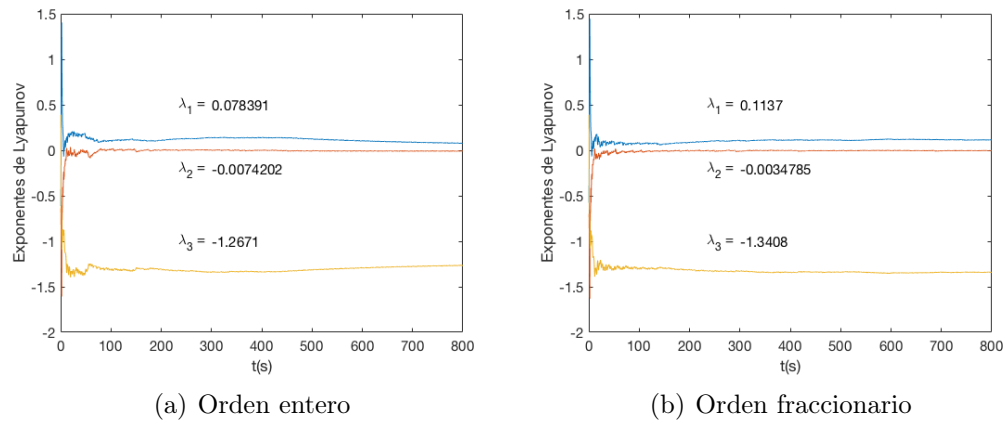


Figura 3.12: Dinámica de los exponentes de Lyapunov del sistema regulador de glucosa-insulina de orden entero y orden fraccionario

# Capítulo 4

## Red y sincronización de células $\beta$

El modelo de Pernarowski describe una célula  $\beta$  aislada sin embargo, dentro del islote de Langerhans se encuentran miles de células interactuando entre si, a su vez esta interacción es necesaria para que un conjunto de células trabaje correctamente. Por esta razón es importante para el correcto análisis de la célula  $\beta$  crear una red del modelo de Pernarowski, además de su sincronización.

### 4.1. Comunicación entre células beta, uniones gap

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 *gap* 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 [33]. Estas uniones *gap* solo se presentan entre células  $\beta$ , mientras que entre célula  $\beta$  y no  $\beta$  es por otro tipo de comunicación [32, 63].

Las uniones tipo *gap* 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 [30], como se observa en la Figura 4.1.

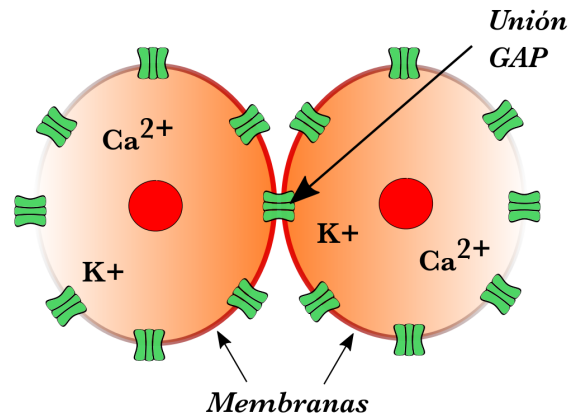


Figura 4.1: Uniones *gap* entre las membranas de dos células  $\beta$

En respuesta a la glucosa, las células beta muestran oscilaciones intensas de  $Ca^{2+}$ , que no son completamente sincrónicas sino que están bien coordinadas. Esta funcionalidad disminuida se desarrolla como resultado de la pérdida de las comunicaciones eléctricas tridimensionales a través de las uniones *gap* que siguen a la disociación de los islotes. De hecho, las uniones *gap* se acoplan en promedio de 6 a 7 células beta vecinas, con una velocidad de intercambio eléctrico de  $\sim 13.5ms$ , en proporción con la transmisión de señales de  $Ca^{2+}$  ( $\sim 80\mu m/s$ ) [64].

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; estos datos ya están verificados de pruebas realizadas en ratones tanto invitro como in vivo en reportes de Ravier et al y Heat et al [64–66]. 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. Además que se ha demostrado que la interconexión entre células  $\beta$  se puede llegar a perder durante la obesidad y envejecimiento, así como en los individuos con antecedentes de DMT2 (diabetes mellitus tipo 2). La pérdida de uniones *gap* conduce a la pérdida de la actividad coordinada de las células beta, lo que afecta la secreción de insulina [64].

Debido a que la comunicación entre células es necesaria para comprender su funcionamiento como parte de un sistema complejo, para su estudio se propuso sin sincronizar una red compleja del modelo fraccionario que describe a la célula, para comprender y emular el comportamiento del sistema físico.

## 4.2. Conceptos de redes complejas

Desde la introducción de los grafos por Eüler, para solucionar el problema de los puentes de Königsburg, se puede tener como definición de red lo siguiente:

**Definición 2:** *Una red puede verse como un grafo, que consiste de **nodos** conectados por **enlaces** o **ramas** de acuerdo a una regla o ley, donde cada nodo o rama no necesariamente tiene un significado físico [19,67].*

El término complejo, del latín *complexus*, permite hacer referencia a aquello que se compone de diversos elementos. Para definir una *red compleja* es necesario definir primero un *sistema complejo*, de acuerdo a Maximo Aldeana [68], un sistema complejo debe cumplir las siguientes características:

- Estar compuesto de varios elementos interactuando entre si.
- Cada parte tiene su propia estructura interna que le permite llevar a cabo una función específica dentro del sistema.
- Lo que ocurra a una parte el sistema afecta de manera altamente no lineal a todo el sistema.
- Presentan comportamientos emergentes, de tal manera que el todo no es la simple suma de sus partes.

Por lo tanto, definimos *Red compleja* como:

**Definición 3:** *Una red compleja es un modelo matemático diseñado para capturar características topológicas de sistemas complejos del mundo real.*

Como se menciona anteriormente una red compleja esta compuesta de nodos o vértices y bordes o enlaces, donde  $N$  es el número de nodos de la red, en la Figura4.2 se muestra un ejemplo de red compleja. Si un nodo  $v_i$  esta conectado con otro nodo  $v_j$ , esta conexión se representa por una pareja ordenada  $(v_i, v_j)$ . Un conjunto de nodos unidos por enlaces es solo el tipo de red más simple; hay muchas formas en que las redes pueden ser más complejas que esto, por ejemplo: puede haber más de un tipo diferente de nodo en una red, o más de un tipo diferente de enlace. Y los nodos o enlaces pueden tener una variedad de propiedades, numéricas o de otro tipo, asociadas con ellos. Si para cada pareja  $(v_i, v_j)$  también existe una pareja  $(v_j, v_i)$  el grafo es no dirigido, de lo contrario se denomina grafo dirigido o *digrafo* [2].

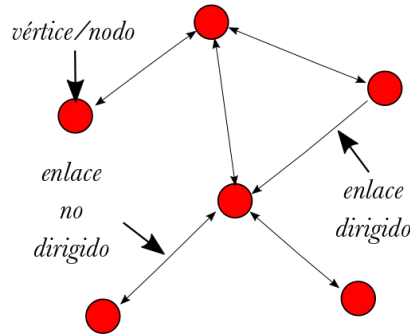


Figura 4.2: Uniones *gap* entre las membranas de dos células  $\beta$

La conectividad de un nodo indica cuantos nodos vecinos tiene un nodo  $v_i$ , es decir los nodos conectados a  $v_i$ , donde el promedio de la conectividad de todos los nodos define la conectividad de la red, y se describe por:

$$\langle k \rangle = N^{-1} \sum_{i=1}^N k_i \quad (4.1)$$

algunos conceptos importantes se enlistan a continuación:

- **Grado de nodo:** Describe el número de bordes o enlaces conectados a un nodo. En algunos artículos recientes, el grado se conoce como la "conectividad" de un nodo, pero evitamos este uso porque la palabra conectividad ya tiene otro significado en la teoría de grafos. Un gráfico dirigido tiene un grado y un grado de salida para cada nodo, que son los números de bordes entrantes y salientes, respectivamente [2].
- **Coefficiente de agrupamiento  $C$ :** Es la probabilidad de que dos nodos conectados directamente a un tercer nodo sean vecinos entre ellos.
- **Distancia Geodésica:** Una ruta o distancia geodésica es la ruta más corta a través de la red desde un vértice a otro, en la que no se pasa por un nodo más de una vez [2].
- **Diámetro:** El diámetro de una red es la longitud (en número de bordes) de la ruta geodésica más larga entre cualquiera de los dos vértices.
- **Longitud efectiva:** Es el camino más corto entre dos nodos  $v_i$  y  $v_j$ .

Tal vez la propiedad más importante que caracteriza la estructura de una red compleja es la distribución de vecinos  $P(k)$ .

### 4.2.1. Distribución de conexiones o vecinos $P(k)$

La distribución de conexiones o vecinos se define como la probabilidad de que un nodo escogido al azar tenga  $k$  conexiones (o vecinos) [68].

Existen tres tipos de distribuciones  $P(k)$  importantes, las cuales determinan tres estructuras o topologías diferentes:

- *Distribución de Poisson:*

$$P(k) = e^{-z} \frac{z^k}{k!}, \quad (4.2)$$

- *Distribución exponencial:*

$$P(k) = Ce^{-\alpha k}, \quad (4.3)$$

- *Distribución libre escala:*

$$P(k) = Ck^{-\gamma}, \quad (4.4)$$

En las redes con distribución Poisson todos los nodos tienen más o menos el mismo número de conexiones. Algunos nodos estarán más conectados que otros, pero en promedio todos tienen la misma conectividad, es decir, las conexiones en una red de Poisson están distribuidas homogéneamente entre sus nodos. Por el contrario, la característica más importante de las redes libres de escala es su alta heterogeneidad, ya que existen nodos con muy pocas conexiones, nodos medianamente conectados y nodos extremadamente conectados. Las redes cuya distribución de grados sigue la ley de la potencia se denominan *redes libres de escala* [67, 68].

### 4.2.2. Tipos de redes

Las conexiones entre los nodos pueden ser completamente regulares o completamente aleatorias, es decir que se puede seguir un patrón de conexiones bien definido para el primer caso o ninguno para el segundo caso, la acción de probabilidad de conexión aleatoria  $p$  determina tres tipos de redes principales:

- Regular
- Mundo Pequeño o de Watts Strogatz
- Aleatoria o de Erdős Rényi

En la Figura 4.3 se observa como afecta la probabilidad de aleatoriedad en las redes complejas.

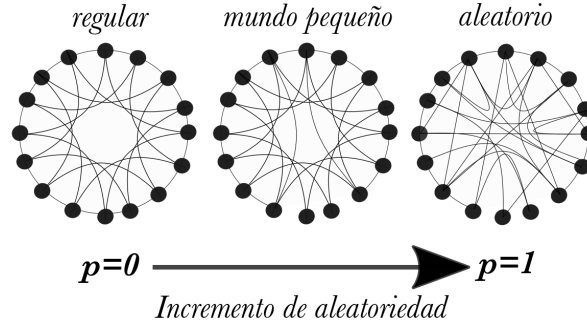


Figura 4.3: Tipos de redes conforme a la probabilidad de aleatoriedad

### 4.2.3. Matriz de acoplamiento

Para llevar a cabo el diseño e implementación de una red compleja de cualquier tipo, es conveniente emplear una forma matricial para describir los nodos que componen la red y las conexiones entre ellos. Se denomina una matriz cuadrada  $\mathbf{A}$  denominada matriz de acoplamiento, la cual es simétrica e irreducible.

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1} & a_{mn} & \cdots & a_{mn} \end{pmatrix} \quad (4.5)$$

donde los elementos  $a_{ij} (i \neq j)$  que se encuentran fuera de la diagonal son 1 o 0 y representan:

- $a_{ij} = 1$  si existe una conexión entre nodo  $i$  y nodo  $j$ .
- $a_{ij} = 0$  si no existe una conexión entre nodo  $i$  y nodo  $j$ .

cuyos elementos dentro de la diagonal son iguales al inverso del valor del grado del nodo, es decir:

$$a_{ii} = - \sum_{j=1, j \neq i}^N a_{ij} = - \sum_{j=1, j \neq i}^N a_{ij}, \quad i = 1, 2, \dots, N. \quad (4.6)$$

donde  $N$  representa el número de nodos que componen la red.

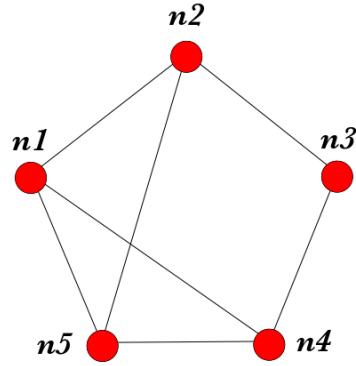


Figura 4.4: Ejemplo de una red vecino más cercano

Por ejemplo, teniendo la red tipo *vecino más cercano* mostrada en la Figura 4.4 tiene una matriz de acoplamiento representada a continuación:

$$\mathbf{A} = \begin{matrix} & \begin{matrix} n1 & n2 & n3 & n4 & n5 \end{matrix} \\ \begin{matrix} n1 \\ n2 \\ n3 \\ n4 \\ n5 \end{matrix} & \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \end{matrix} \quad (4.7)$$

es decir, cada fila representa las conexiones que tiene un nodo con los demás nodos en la red, si existe una conexión entre este nodo y algún otro se da el valor de 1 y si no la hay se da el valor de 0.

#### 4.2.4. Sincronización de redes complejas

Considerando una red de  $N$  nodos idénticos acoplados, donde cada nodo es un sub-sistema dinámico  $n$ -dimensional. Por lo tanto se tiene la siguiente ecuación:

$$\dot{x}_i(t) = f(x_i(t)) + c \sum_{j=1, j \neq i}^N a_{ij} \Gamma(x_j(t) - x_i(t)), \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (4.8)$$

donde  $i$  determina el nodo,  $j$  la variable de estado del sistema y  $c \in \mathfrak{R}$  la fuerza de acoplamiento uniforme en todas las conexiones de la red,  $\Gamma \in \mathfrak{R}^{n \times n}$  es una matriz de entradas 0 a 1, que describe el acoplamiento interno de la red, es decir, indica como se conectan los estados de los nodos acoplados. Se supone que  $\Gamma = \text{diag}(\gamma_1, \dots, \gamma_n)$  entonces,  $\gamma_j = 1$  indica que los nodos se conectan a través de su  $j$ -ésima componente.  $A = (a_{ij})^{N \times N}$  es la matriz de acoplamiento externo de la red o matriz de adyacencia.

### 4.3. Implementación de red compleja mundo pequeño para modelo fraccionario de Pernarowski

Debido a que la teoría indica que una red de células beta en el cuerpo humano tiene en promedio de 6 a 7 uniones *gap* con sus vecinos, para realizar comunicación, se opto por realizar una red de 12 sistemas de orden fraccionario, que emula el comportamiento de la célula  $\beta$ .

Se implemento una red de tipo *mundo pequeño* con 12 nodos, cada nodo esta conformado por es sistema fraccionario del modelo de Pernarowski, definido por las siguientes ecuaciones de estado:

$$\begin{aligned} {}_0D_t^{q1} u_{i,1}(t) &= f(u) - \omega(t) - c(t), \\ {}_0D_t^{q3} \omega_{i,2}(t) &= \omega_\infty - \omega(t), \\ {}_0D_t^{q4} c_{i,3}(t) &= \epsilon(h(u) - c(t)) \end{aligned} \quad (4.9)$$

Las ecuaciones de cada nodo utilizan las variables mostradas en el Capitulo 1, Tabla 1.7(d), que corresponden al comportamiento de una célula activa y una célula inactiva, por lo tanto las ecuaciones de la red de 12 nodos quedan de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} {}_0D_t^{q1} u_{1,1}(t) &= f(u) - \omega(t) - c(t) \\ &+ a_{11}(cc\Gamma_1(u_1 - u_1)) + a_{12}(cc\Gamma_1(u_2 - u_1)) + a_{13}(cc\Gamma_1(u_3 - u_1)) + \dots + a_{1n}(cc\Gamma_1(u_n - u_1)), \\ {}_0D_t^{q2} \omega_{1,2}(t) &= \omega_\infty(u) - \omega(t) \\ &+ a_{11}(cc\Gamma_2(\omega_1 - \omega_1)) + a_{12}(cc\Gamma_2(\omega_2 - \omega_1)) + a_{13}(cc\Gamma_2(\omega_3 - \omega_1)) + \dots + a_{1n}(cc\Gamma_2(\omega_n - \omega_1)), \\ {}_0D_t^{q3} c_{1,3}(t) &= \epsilon(h(u) - c(t)) \\ &+ a_{11}(cc\Gamma_3(c_1 - c_1)) + a_{12}(cc\Gamma_3(c_2 - c_1)) + a_{13}(cc\Gamma_3(c_3 - c_1)) + \dots + a_{1n}(cc\Gamma_3(c_n - c_1)) \\ \\ {}_0D_t^{q1} u_{2,1}(t) &= f(u) - \omega(t) - c(t) \\ &+ a_{21}(cc\Gamma_1(u_1 - u_1)) + a_{22}(cc\Gamma_1(u_2 - u_1)) + a_{23}(cc\Gamma_1(u_3 - u_1)) + \dots + a_{2n}(cc\Gamma_1(u_n - u_1)), \\ {}_0D_t^{q2} \omega_{2,2}(t) &= \omega_\infty(u) - \omega(t) \\ &+ a_{21}(cc\Gamma_2(\omega_1 - \omega_1)) + a_{22}(cc\Gamma_2(\omega_2 - \omega_1)) + a_{23}(cc\Gamma_2(\omega_3 - \omega_1)) + \dots + a_{2n}(cc\Gamma_2(\omega_n - \omega_1)), \\ {}_0D_t^{q3} c_{2,3}(t) &= \epsilon(h(u) - c(t)) \\ &+ a_{21}(cc\Gamma_3(c_1 - c_1)) + a_{22}(cc\Gamma_3(c_2 - c_1)) + a_{23}(cc\Gamma_3(c_3 - c_1)) + \dots + a_{2n}(cc\Gamma_3(c_n - c_1)) \\ &\vdots \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 {}_0D_t^{q_1} u_{12,1}(t) &= f(u) - \omega(t) - c(t) \\
 &+ a_{121}(cc\Gamma_1(u_1 - u_1)) + a_{122}(cc\Gamma_1(u_2 - u_1)) + a_{123}(cc\Gamma_1(u_3 - u_1)) + \cdots + a_{12n}(cc\Gamma_1(u_n - u_1)), \\
 {}_0D_t^{q_2} \omega_{12,2}(t) &= \omega_\infty(u) - \omega(t) \\
 &+ a_{121}(cc\Gamma_2(\omega_1 - \omega_1)) + a_{122}(cc\Gamma_2(\omega_2 - \omega_1)) + a_{123}(cc\Gamma_2(\omega_3 - \omega_1)) + \cdots + a_{12n}(cc\Gamma_2(\omega_n - \omega_1)), \\
 {}_0D_t^{q_3} c_{12,3}(t) &= \epsilon(h(u) - c(t)) \\
 &+ a_{121}(cc\Gamma_3(c_1 - c_1)) + a_{122}(cc\Gamma_3(c_2 - c_1)) + a_{123}(cc\Gamma_3(c_3 - c_1)) + \cdots + a_{12n}(cc\Gamma_3(c_n - c_1))
 \end{aligned} \tag{4.10}$$

donde la variable  $cc$  indica la fuerza de acoplamiento, debido a que el sistema ya posee una variable  $c$ , se tuvo que cambiar para evitar confusiones, la Ley de sincronización esta dada por:

$$u_{i1} = \sum_{j=1}^N a_{ij}\Gamma x_j, \quad i = 1, 2, \dots, N, \tag{4.11}$$

Las condiciones iniciales que se consideraron para realizar la red fueron:

$$\begin{aligned}
 (x_{1,1}, y_{1,2}, z_{1,3}) &= (0, 0, 0.45), \\
 (x_{2,1}, y_{2,2}, z_{2,3}) &= (0, 0, 0.5), \\
 (x_{3,1}, y_{3,2}, z_{3,3}) &= (0, 0, 0.55), \\
 (x_{4,1}, y_{4,2}, z_{4,3}) &= (0, 0, 0.6), \\
 (x_{5,1}, y_{5,2}, z_{5,3}) &= (0, 0, 0.65), \\
 (x_{6,1}, y_{6,2}, z_{6,3}) &= (0, 0, 0.70), \\
 (x_{7,1}, y_{7,2}, z_{7,3}) &= (0, 0, 0.75), \\
 (x_{8,1}, y_{8,2}, z_{8,3}) &= (0, 0, 0.80), \\
 (x_{9,1}, y_{9,2}, z_{9,3}) &= (0, 0, 0.85), \\
 (x_{10,1}, y_{10,2}, z_{10,3}) &= (0, 0, 0.9), \\
 (x_{11,1}, y_{11,2}, z_{11,3}) &= (0, 0, 0.95), \\
 (x_{12,1}, y_{12,2}, z_{12,3}) &= (0, 0, 1)
 \end{aligned} \tag{4.12}$$

Se realizo un código en python para simular la red y sincronización siguiendo el diagrama flujo de la Figura 4.5.

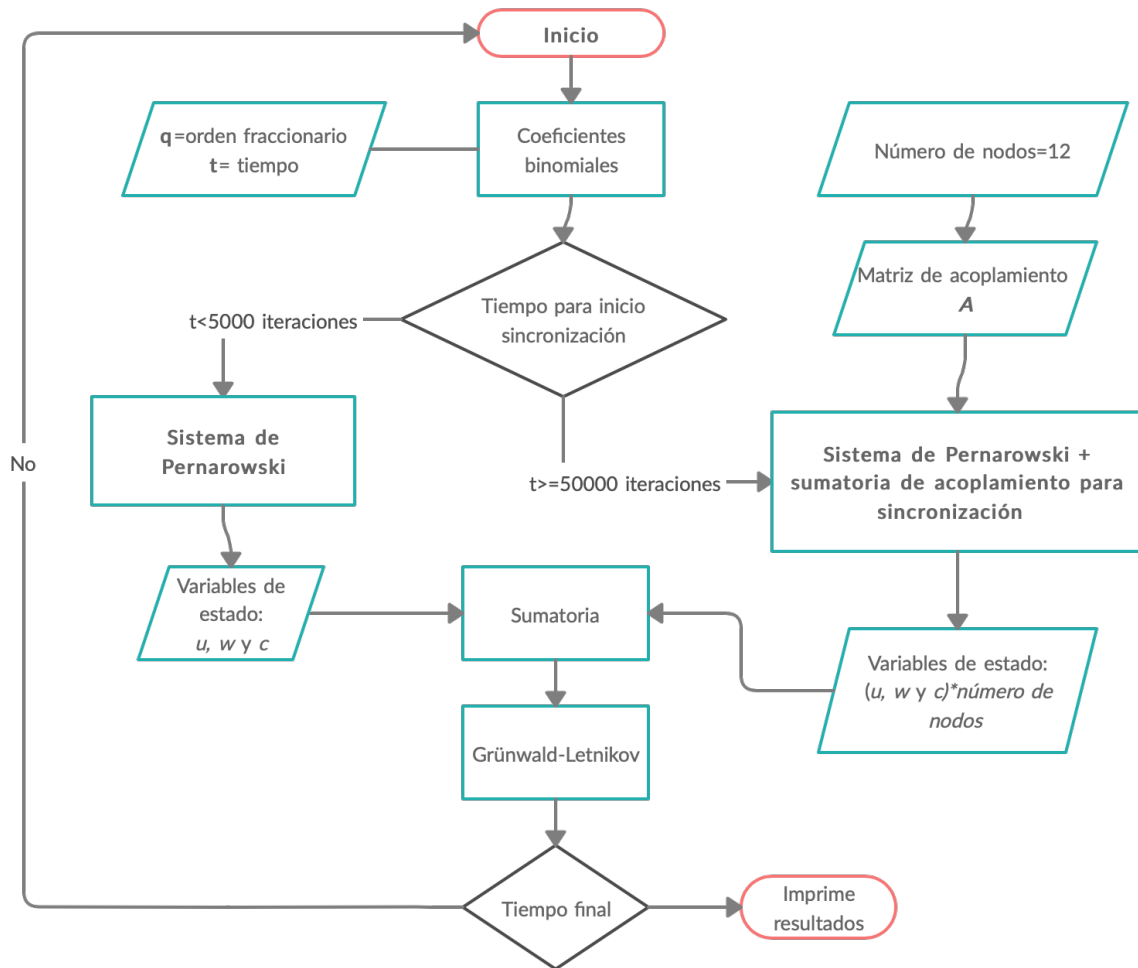


Figura 4.5: Ejemplo de una red vecino más cercano

Con el código implementado se realizaron varias simulaciones donde se fue disminuyendo la cantidad de células activas, de tal forma que se pudiera observar como influye la comunicación entre diferentes cantidades de células activas e inactivas.

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas Tabla 4.3 ..., donde se observan las diferentes redes que se implementaron, el resultado de la sincronización y el error de sincronización en un nodo. La proporción indica cuantas células de la red están activas y cuantas inactivas, **prob.** indica la probabilidad de conexión que se ocupó para formar la red y **GAP** indica cuantos nodos de la red tienen 6 o más uniones *gap* con sus vecinos.

Tabla 4.1: Resultados de sincronización con diferentes fuerzas de acoplamiento

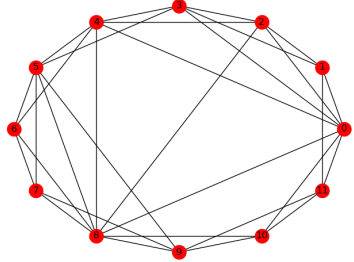
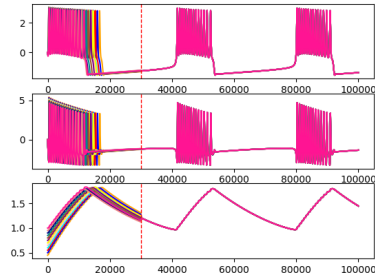
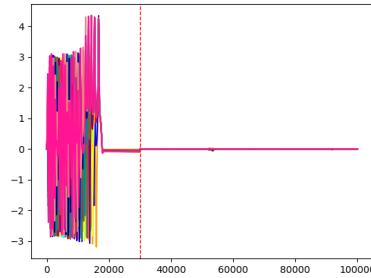
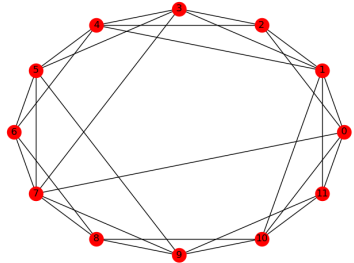
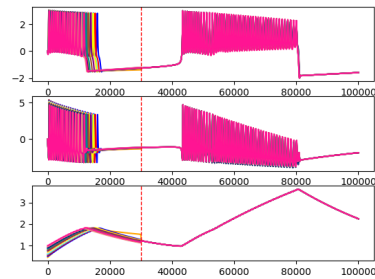
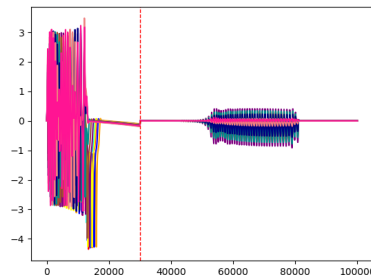
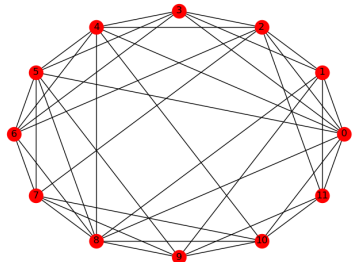
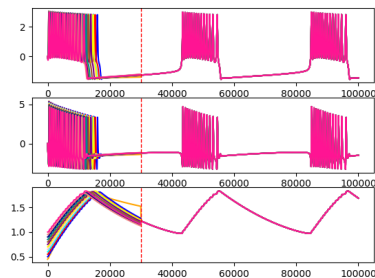
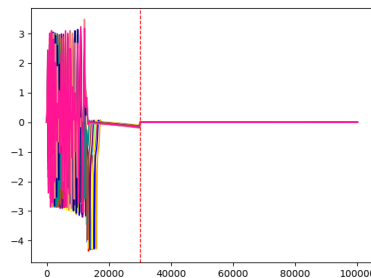
cc	Red	Sincronización	Error en nodo1	Proporción	Prob.	GAP
0.6				Todas activas	0.3	2
0.6				1 inactiva		1
1						4

Tabla 4.2: Continua tabla...

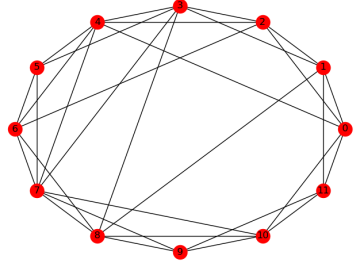
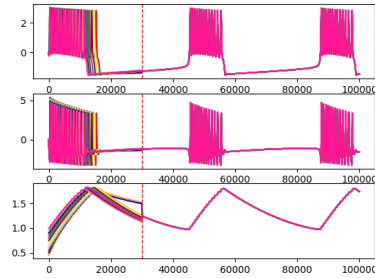
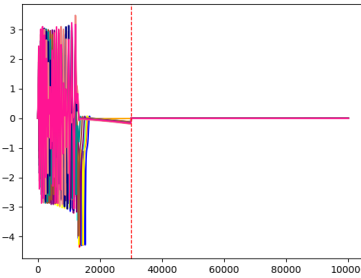
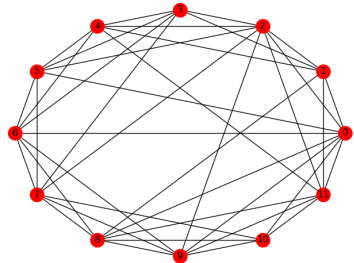
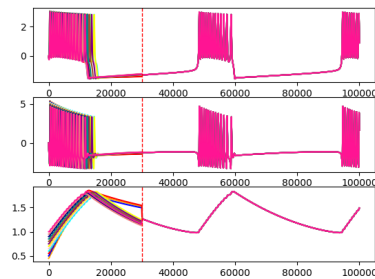
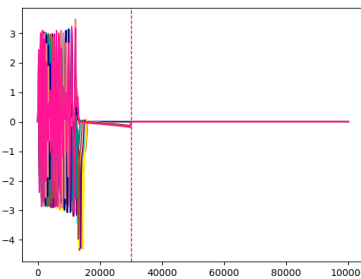
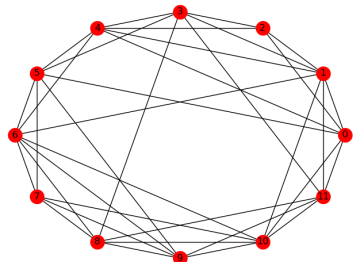
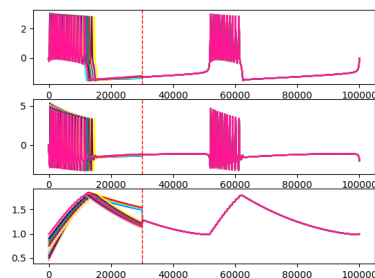
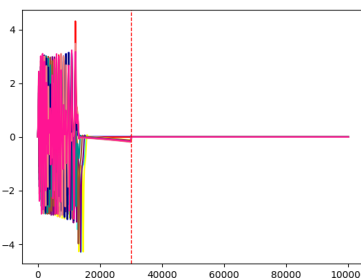
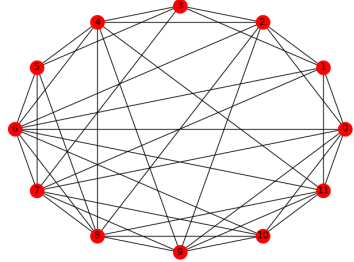
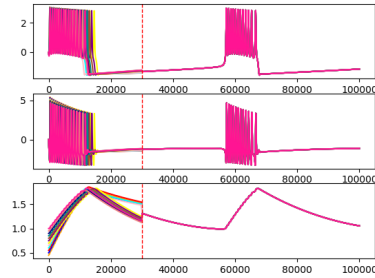
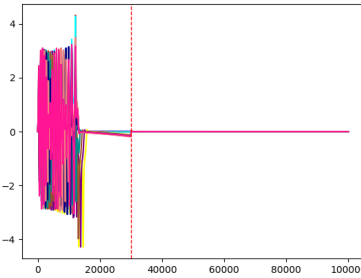
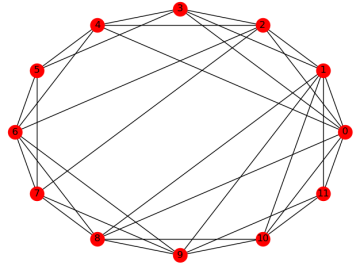
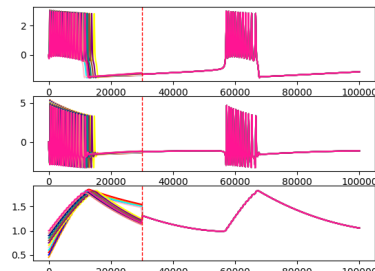
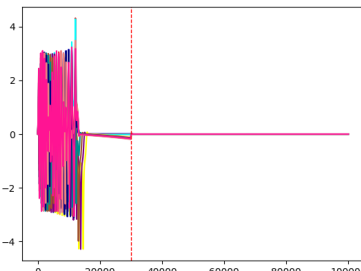
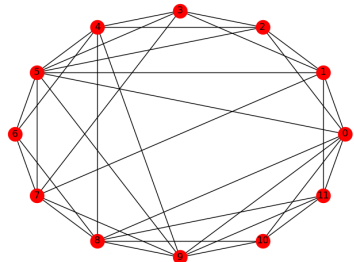
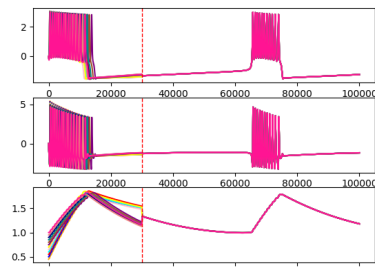
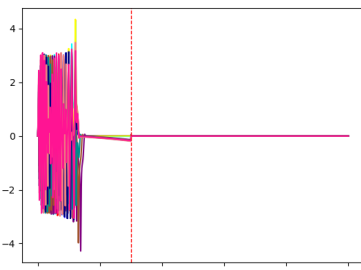
cc	Red	Sincronización	Error en nodo1	Proporción	Prob.	GAP
1				2 inactivas	0.3	1
1				3 inactivas	0.5	4
1				4 inactivas		3

Tabla 4.3: Continua tabla...

cc	Red	Sincronización	Error en nodo1	Proporción	Prob.	GAP
1				5 inactivas	0.5	8
1				5 inactivas		2
1				6 inactivas		5

Se consideraron diferentes redes, donde se observó que al disminuir la cantidad de células activas se tubo que aumentar la constante de acoplamiento para que no existiera error de sincronización. Se observó que el resultado de la sincronización es un *bursting cuadrado* siempre que la cantidad de células activas sea mayor a la mitad de la población, lo cual es el resultado esperado. Sin embargo cuando la población de células inactivas es mayor a la mitad la red se sincroniza a un estado inactivo. En las tablas de resultados solo se muestran los casos en los que el resultado de la sincronización es *bursting cuadrado*.

Datos médicos indican que las uniones *gap* se reducen durante la obesidad y el envejecimiento, así como en individuos con altos riesgos de padecer DMT2 (antecedentes de DMT2). Cuando las uniones *gap* se reducen en la red se produce la pérdida de actividad coordinada de las células  $\beta$ , lo que afecta la secreción de insulina.

Para comprobar el efecto de la pérdida de conexiones entre las células  $\beta$  en la red, se realizaron simulaciones en la red compleja, disminuyendo la probabilidad de conexiones entre vecinos. Los resultados se muestran en la Figura 4.6.

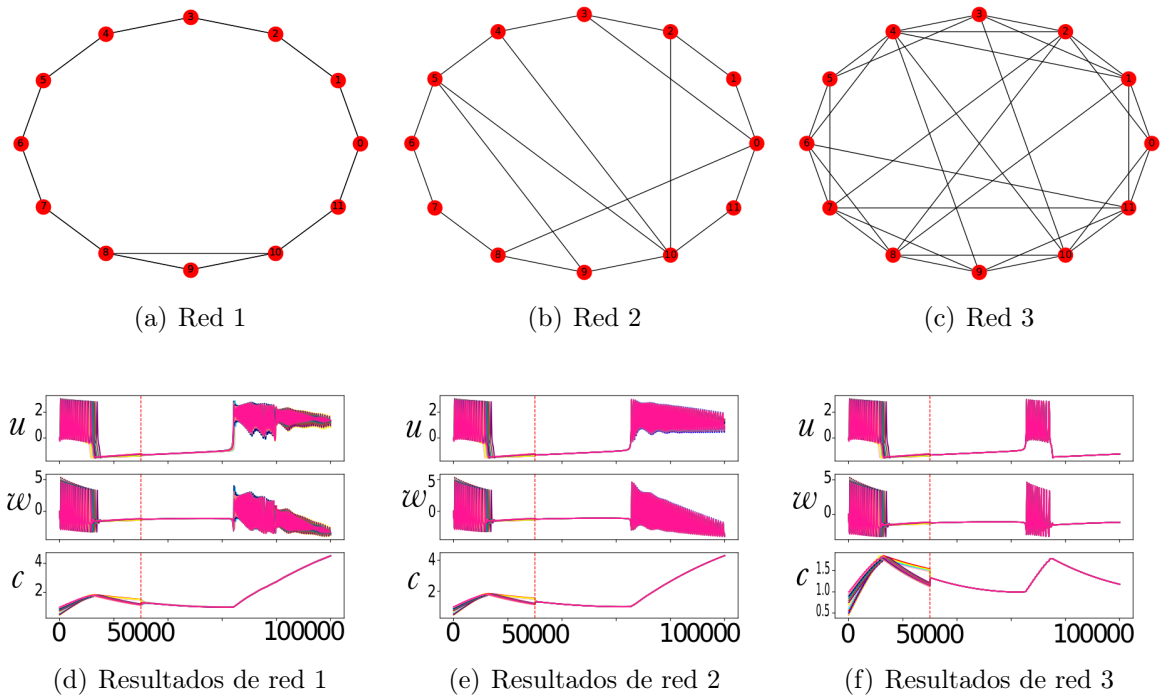


Figura 4.6: Resultados cambiando la cantidad de uniones *gap* entre nodos vecinos

De los resultados obtenidos se puede concluir, que efectivamente al disminuirse la cantidad de conexiones entre vecinos la red muestra mayor error de sincronización, y a su vez el resultado de tal sincronización es un *bursting* defectuoso que no llega a ser cuadrado, por lo que no corresponde a la correcta secreción de insulina.

# Capítulo 5

## Control por pinning en red de células beta

La comunicación entre los sistemas fraccionarios de células  $\beta$  se comprobó en el capítulo anterior, sin embargo, no todos los resultados de la sincronización fueron los deseados, ya que para que un conjunto de células funcione de forma correcta todas las células deben de presentar *bursting cuadrado*. Actualmente los avances químicos han demostrado que se puede forzar un comportamiento deseado en un conjunto de células, mediante agentes externos. En este capítulo se implementara control por pinning para demostrar este efecto.

### 5.1. Activación de células en pruebas in vitro

Los estudios de Reinbothe et al. y Kushibiki et al. muestran un canal de  $Na^+$  activado por luz, para controlar ópticamente la liberación de insulina de las células beta in vitro, así como in vivo en ratones diabéticos con estreptozotocina [64, 69, 70]. Estos resultados muestran que es posible coordinar una población de células aplicando una excitación (eNpHR3.0, luz) en una sola célula denominada *centro*, debido a su lugar estratégico en el conjunto de células (mayor contacto con vecinos), Los resultados de estas pruebas, publicados por Daniela Nasteska y David J Hodson se ilustran en la Figura 5.1 [64].

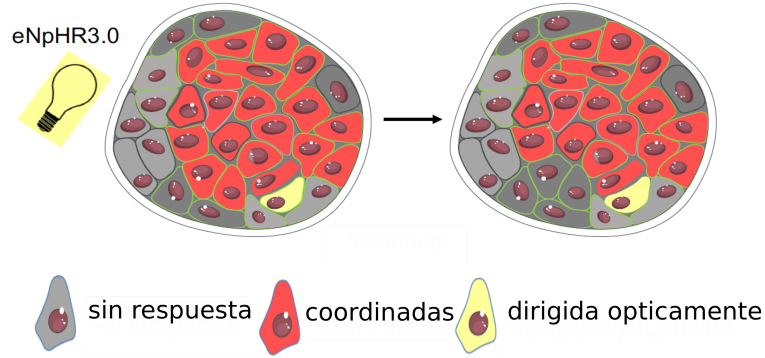


Figura 5.1: Conjunto de células activadas por luz [64]

En el artículo de Daniela Nasteska y David J Hodson se muestran más casos de interacción en conjuntos de células  $\beta$ , sin embargo, es muy extenso abarcarlos todos. Para el propósito de la tesis se considera el caso más importante, el cual, consiste en escoger una célula que funja como nodo maestro para activar a sus vecinas, por lo que es necesario conocer algunos conceptos de control.

## 5.2. Regulación por pinning

La regulación por pinning, es una forma de controlar una red dinámica en la cual se aplica un control local solamente a algunos nodos, de modo que se logre el control de una red completa. Para una red dinámica con nodos idénticos, el control por *pinning* significa que se aplican controladores por retroalimentación local a  $\delta \ll N$  nodos de la red, de forma que [71, 72]:

$$\dot{x}_i(t) = f(x_i(t)) + c \sum_{j=1}^N l_{ij} \Gamma x_j(t) + u_i, \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (5.1)$$

donde  $u_i(t) = -c\varsigma_i \Gamma(x_i - \bar{x})$  si el  $i$ -ésimo tiene control y  $u_i = 0$  de lo contrario,  $\varsigma$  indica la fuerza de control, de forma que la red completa tiene la forma [71, 72]:

$$\dot{x}_i(t) = \begin{cases} f(x_i(t)) + c \sum_{j=1}^N l_{ij} \Gamma x_j(t) - c\varsigma \Gamma(x_i - \bar{x}), & \text{para } i = 1, 2, \dots, \varsigma \\ f(x_i(t)) + c \sum_{j=1}^N l_{ij} \Gamma x_j(t), & \text{para } i = \varsigma + 1, \varsigma + 2, \dots, N \end{cases} \quad (5.2)$$

Gráficamente se representa en el grafo de la Figura 5.2 una red mundo pequeño con un nodo maestro, el cual se puede conectar con más nodos de la red para ejercer un mayor control [71, 72].

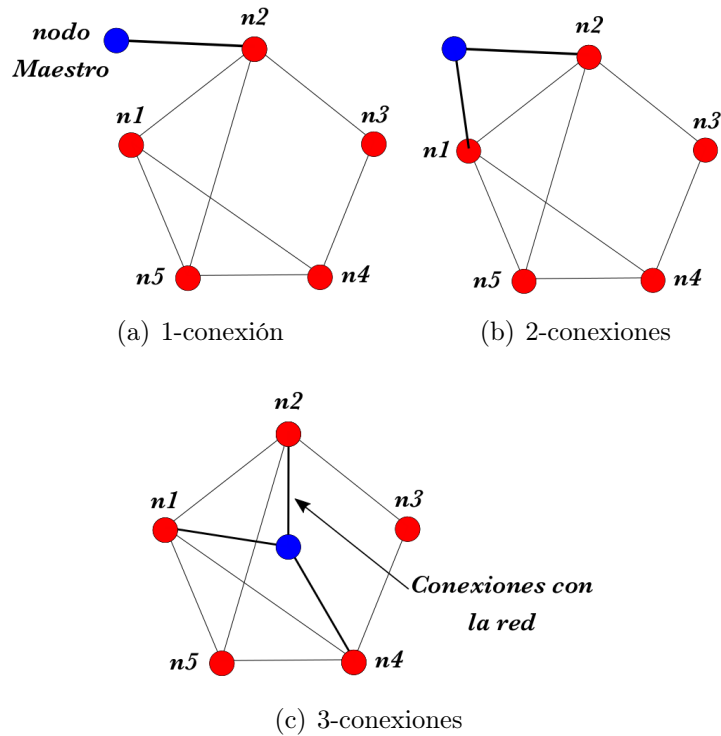


Figura 5.2: Ejemplo de red mundo pequeño incrementando el número de conexiones con un nodo maestro dado

### 5.3. Implementación de control por pinning

Del Capítulo 5 se tomaron las redes sincronizadas en las que el resultado de la sincronización fue todas inactivas, es decir, cuando más de la mitad de la población de células

es inactiva. Las ecuaciones de la red de 12 nodos quedan de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
 {}_0D_t^{q1}u_{1,1}(t) &= f(u) - \omega(t) - c(t) \\
 &\quad + a_{11}(cc\Gamma_1(u_1 - u_1)) + a_{12}(cc\Gamma_1(u_2 - u_1)) + a_{13}(cc\Gamma_1(u_3 - u_1)) + \cdots + a_{1n}(cc\Gamma_1(u_n - u_1)) \\
 &\quad + \varsigma(u_M - u_1)\delta_{in}, \\
 {}_0D_t^{q2}\omega_{1,2}(t) &= \omega_\infty(u) - \omega(t) \\
 &\quad + a_{11}(cc\Gamma_2(\omega_1 - \omega_1)) + a_{12}(cc\Gamma_2(\omega_2 - \omega_1)) + a_{13}(cc\Gamma_2(\omega_3 - \omega_1)) + \cdots + a_{1n}(cc\Gamma_2(\omega_n - \omega_1)) \\
 &\quad + \varsigma(\omega_M - \omega_1)\delta_{in}, \\
 {}_0D_t^{q3}c_{1,3}(t) &= \epsilon(h(u) - c(t)) \\
 &\quad + a_{11}(cc\Gamma_3(c_1 - c_1)) + a_{12}(cc\Gamma_3(c_2 - c_1)) + a_{13}(cc\Gamma_3(c_3 - c_1)) + \cdots + a_{1n}(cc\Gamma_3(c_n - c_1)) \\
 &\quad + \varsigma(c_M - c_1)\delta_{in}, \\
 \\
 {}_0D_t^{q1}u_{2,1}(t) &= f(u) - \omega(t) - c(t) \\
 &\quad + a_{21}(cc\Gamma_1(u_1 - u_1)) + a_{22}(cc\Gamma_1(u_2 - u_1)) + a_{23}(cc\Gamma_1(u_3 - u_1)) + \cdots + a_{2n}(cc\Gamma_1(u_n - u_1)) \\
 &\quad + \varsigma(u_M - u_2)\delta_{in}, \\
 {}_0D_t^{q2}\omega_{2,2}(t) &= \omega_\infty(u) - \omega(t) \\
 &\quad + a_{21}(cc\Gamma_2(\omega_1 - \omega_1)) + a_{22}(cc\Gamma_2(\omega_2 - \omega_1)) + a_{23}(cc\Gamma_2(\omega_3 - \omega_1)) + \cdots + a_{2n}(cc\Gamma_2(\omega_n - \omega_1)) \\
 &\quad + \varsigma(\omega_M - \omega_2)\delta_{in}, \\
 {}_0D_t^{q3}c_{2,3}(t) &= \epsilon(h(u) - c(t)) \\
 &\quad + a_{21}(cc\Gamma_3(c_1 - c_1)) + a_{22}(cc\Gamma_3(c_2 - c_1)) + a_{23}(cc\Gamma_3(c_3 - c_1)) + \cdots + a_{2n}(cc\Gamma_3(c_n - c_1)) \\
 &\quad + \varsigma(c_M - c_2)\delta_{in}, \\
 \\
 &\qquad \qquad \qquad \vdots \\
 \\
 {}_0D_t^{q1}u_{12,1}(t) &= f(u) - \omega(t) - c(t) \\
 &\quad + a_{121}(cc\Gamma_1(u_1 - u_1)) + a_{122}(cc\Gamma_1(u_2 - u_1)) + a_{123}(cc\Gamma_1(u_3 - u_1)) + \cdots + a_{12n}(cc\Gamma_1(u_n - u_1)), \\
 &\quad + \varsigma(u_M - u_{12})\delta_{in}, \\
 {}_0D_t^{q2}\omega_{12,2}(t) &= \omega_\infty(u) - \omega(t) \\
 &\quad + a_{121}(cc\Gamma_2(\omega_1 - \omega_1)) + a_{122}(cc\Gamma_2(\omega_2 - \omega_1)) + a_{123}(cc\Gamma_2(\omega_3 - \omega_1)) + \cdots + a_{12n}(cc\Gamma_2(\omega_n - \omega_1)), \\
 &\quad + \varsigma(\omega_M - \omega_{12})\delta_{in}, \\
 {}_0D_t^{q3}c_{12,3}(t) &= \epsilon(h(u) - c(t)) \\
 &\quad + a_{121}(cc\Gamma_3(c_1 - c_1)) + a_{122}(cc\Gamma_3(c_2 - c_1)) + a_{123}(cc\Gamma_3(c_3 - c_1)) + \cdots + a_{12n}(cc\Gamma_3(c_n - c_1)) \\
 &\quad + \varsigma(c_M - c_{12})\delta_{in},
 \end{aligned} \tag{5.3}$$

donde el nodo maestro esta dado por:

$$\begin{aligned}
 {}_0D_t^{q_1} u_M(t) &= f(u) - \omega(t) - c(t) \\
 &+ a_{M1}(cc\Gamma_1(u_1 - u_1)) + a_{M2}(cc\Gamma_1(u_2 - u_1)) + a_{M3}(cc\Gamma_1(u_3 - u_1)) + \dots + a_{Mn}(cc\Gamma_1(u_n - u_1)), \\
 {}_0D_t^{q_2} \omega_M(t) &= \omega_\infty(u) - \omega(t) \\
 &+ a_{M1}(cc\Gamma_2(\omega_1 - \omega_1)) + a_{M2}(cc\Gamma_2(\omega_2 - \omega_1)) + a_{M3}(cc\Gamma_2(\omega_3 - \omega_1)) + \dots + a_{Mn}(cc\Gamma_2(\omega_n - \omega_1)), \\
 {}_0D_t^{q_3} c_M(t) &= \epsilon(h(u) - c(t)) \\
 &+ a_{M1}(cc\Gamma_3(c_1 - c_1)) + a_{M2}(cc\Gamma_3(c_2 - c_1)) + a_{M3}(cc\Gamma_3(c_3 - c_1)) + \dots + a_{Mn}(cc\Gamma_3(c_n - c_1))
 \end{aligned} \tag{5.4}$$

Para la nueva red se creo una nueva matriz de acoplamiento, donde se agrego una columna y fila que representa la conexión con el nodo maestro, representado por el vector  $\delta_{in}$ , el cual se indica como:

$$\delta_{ik} = \begin{cases} 1 & \text{Si el nodo } i \text{ esta conectado con el maestro} \\ 0 & \text{caso contrario} \end{cases} \tag{5.5}$$

Se realizo un código en python para el control, se tomaron las redes con más de la mitad de nodos inactivos y se obtuvieron los resultados mostrados en las Tablas 4.3,... donde **CI** son la células inactivas y  $\delta$  representa la fuerza de acoplamiento con el nodo maestro.

Se realizaron varias muestras buscando la fuerza de acoplamiento con el maestro que mejor diera resultado, es decir que diera *bursting cuadrado* coordinado en todos los nodos, aun que no necesariamente sincronizado, ya que la biología de la célula  $\beta$  así lo indica.

Los resultados de las Tablas [6.1]..., muestran que entre más conexiones con el nodo maestro menor error de sincronización hay en la red, además de que este, a su vez, es menor mientras más conexiones tiene la red, sin contar al nodo maestro.

los resultados obtenidos representan de forma fiel la teoria descrita por los artículos publicados, sobre el comportamiento de un conjunto de células  $\beta$  in vitro e in vivo, lo cual demuestra que la red de sistemas fraccionarios basados en el modelo de Pernarowski es un modelo que se se acerca mucho más a la naturaleza real de la célula. Cabe destacar que el comportamiento inactivo y activo solo se obtuvo modificando el orden fraccionario, lo cual indica el cambio del comportamiento del sistema por agentes externos distintos a las variables que conforman al sistema.

Tabla 5.1: Resultados aplicando control por pinning variando las conexiones con el nodo maestro

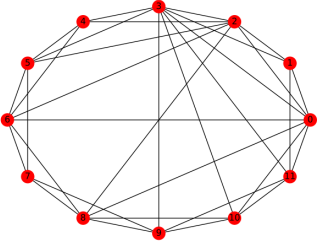
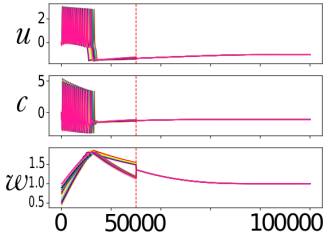
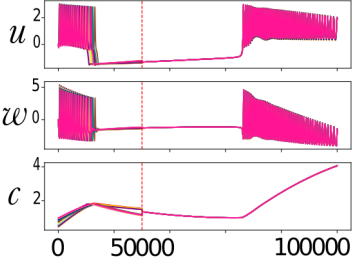
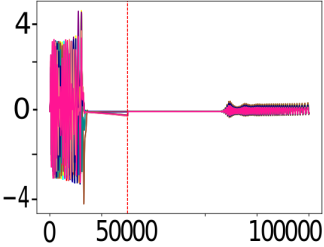
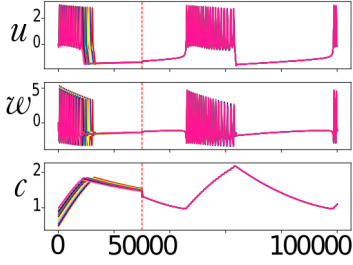
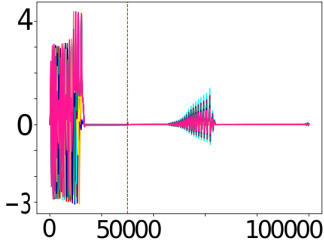
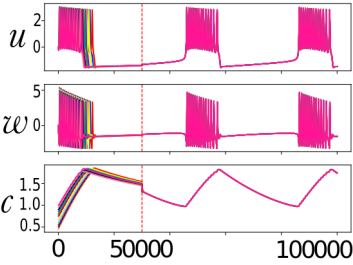
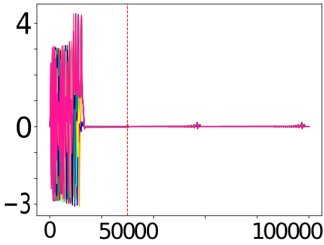
Red sin control		Red con control				
Red	Sincronización	CI	$\delta$	Conexión con maestro	Resultado control	Error en Nodo
		7	1	1		
			1	2		
			2	3		

Tabla 5.2: Continua tabla...

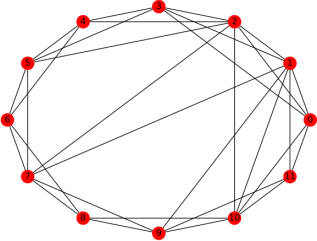
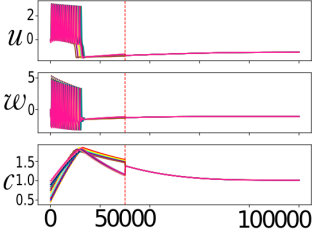
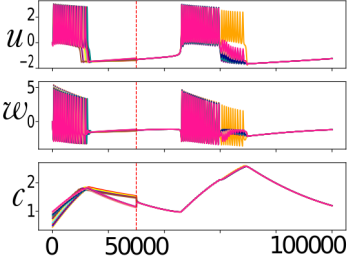
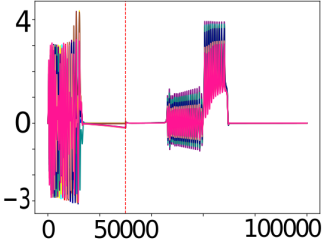
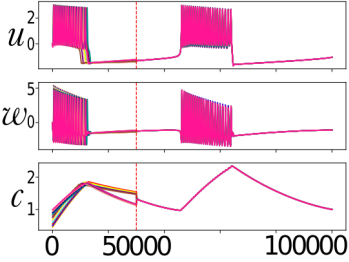
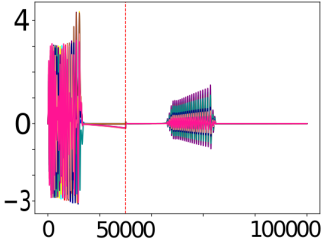
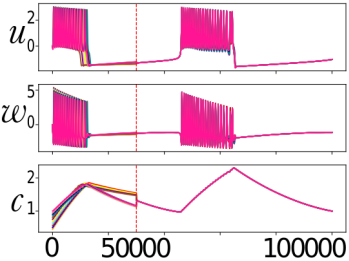
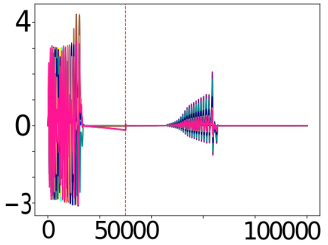
Red sin control		Red con control				
Red	Sincronización	CI	$\delta$	Conexión con maestro	Resultado control	Error en Nodo
		8	100	1		
				2		
				3		

Tabla 5.3: Continua tabla...

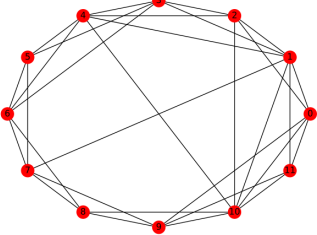
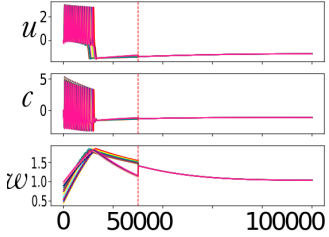
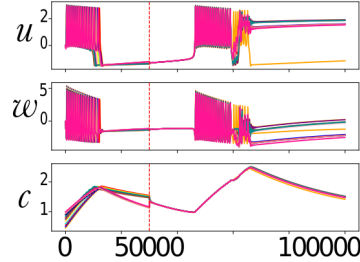
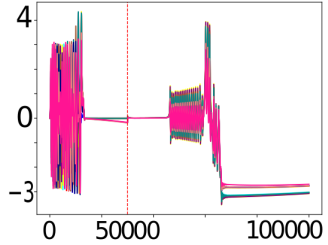
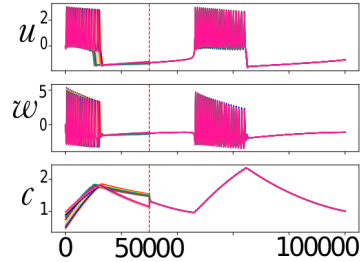
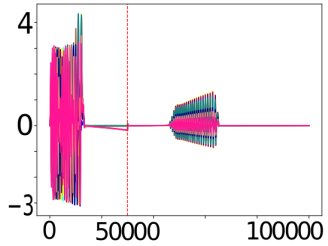
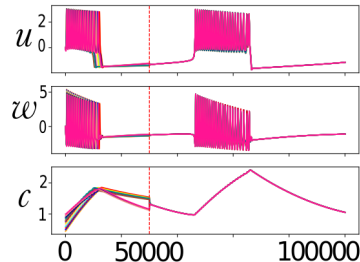
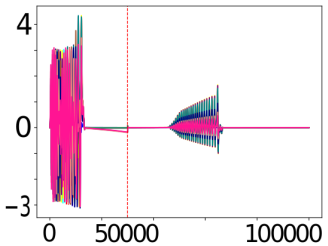
Red sin control		Red con control				
Red	Sincronización	CI	$\delta$	Conexión con maestro	Resultado control	Error en Nodo
		9	100	1		
				2		
				3		

Tabla 5.4: Continua tabla...

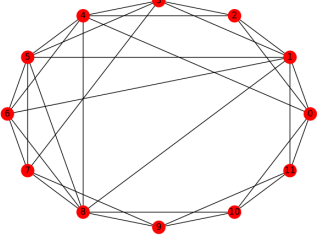
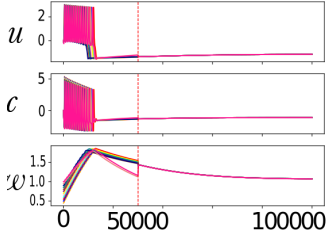
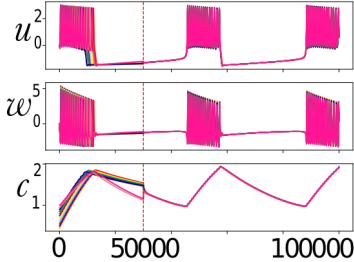
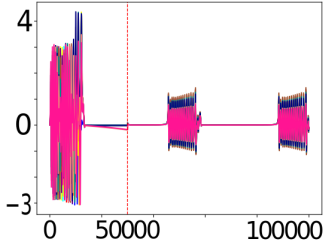
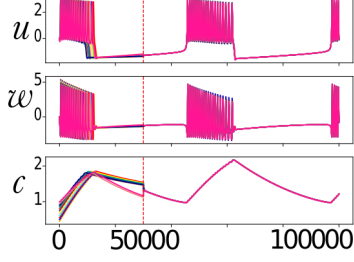
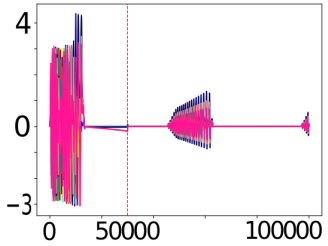
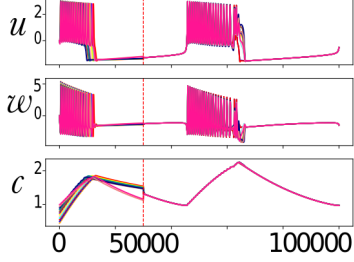
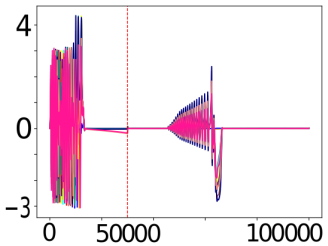
Red sin control		Red con control				
Red	Sincronización	CI	$\delta$	Conexión con maestro	Resultado control	Error en Nodo
		10	200	1		
				2		
				3		

Tabla 5.5: Continua tabla...

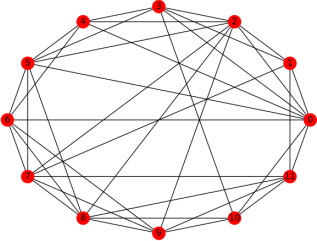
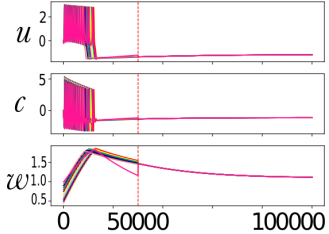
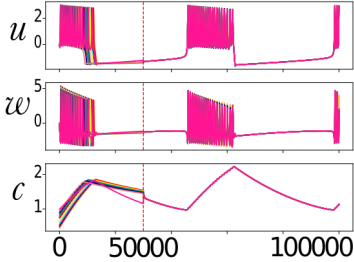
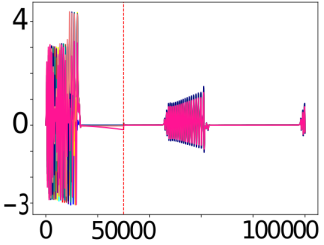
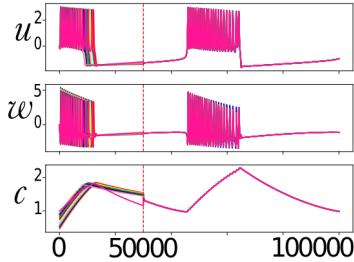
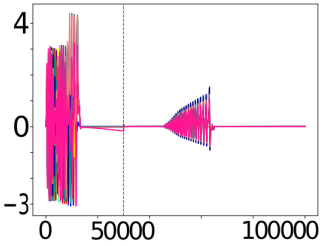
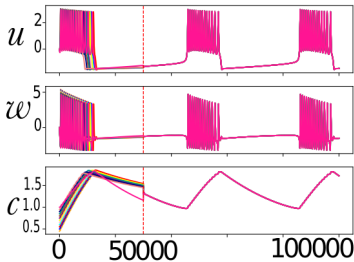
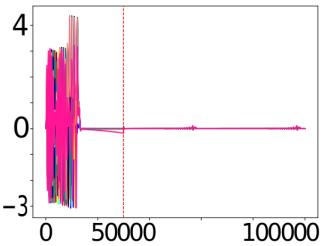
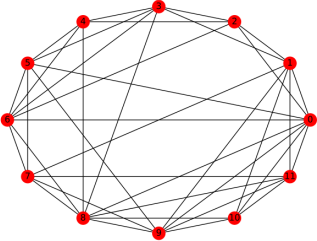
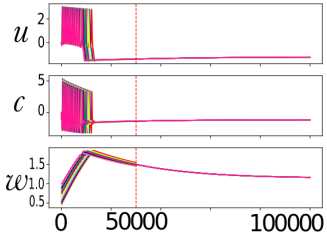
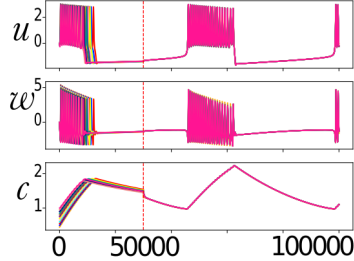
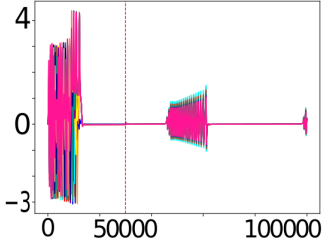
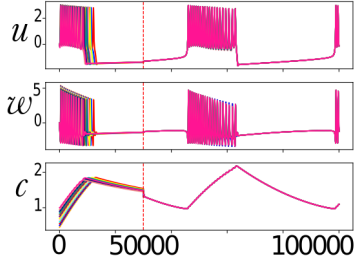
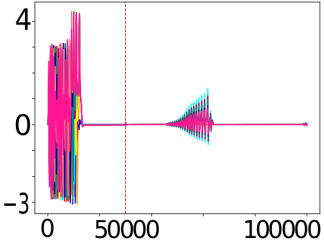
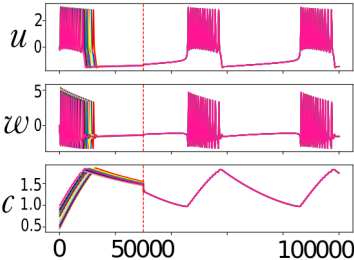
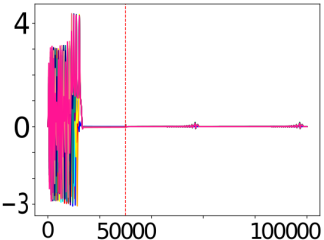
Red sin control		Red con control				
Red	Sincronización	CI	$\delta$	Conexión con maestro	Resultado control	Error en Nodo
		11	200	1		
				2		
				3		

Tabla 5.6: Continua tabla...

Red sin control		Red con control				
Red	Sincronización	CI	$\delta$	Conección con maestro	Resultado control	Error en Nodo
		12	200	1		
				2		
				3		

# Capítulo 6

## Implementación de los modelos de orden fraccionario en una tarjeta ARM

Dado que el objetivo final de el presente trabajo de tesis es implementar los sistemas fraccionarios. Se realizaron códigos en Python para implementarlos en una tarjeta Raspberry PI 3.

### 6.1. Simulación en Phyton

Para realizar el ódigo en Python se tomo en cuenta el código realizado en Matlab, solo que esta vez se realizaron funciones para mejorar el rendimiento. A continuación se presenta el pseudo código realizado, el cual funciona para los dos sistemas fraccionarios obtenidos.

```
1# Parametros del sistema
2a=;b=;...
3# Orden fraccionario
4q1=0.98; q2=0.95; q3=1
5
6# Parametros para memoria
7Lm=80; k=16000
8
9# Paso de integracion
10h=0.005;
11
12# Memoria corta
13if k <=(Lm/h):
14     v=k
15     ini= 0
16else:
17     v=int (floor (Lm/h))
18     ini= v
19     fin= k
20
```

## Capítulo 6. Implementación de los modelos de orden fraccionario en una tarjeta ARM

---

```

21### Funcion de Para el sistema
22
23def SisFrac(x, y, z):
24     X=(Ecuacion de x punto)
25     Y=(Ecuacion de y punto)
26     Z=(Ecuacion de z punto)
27
28### Funcion para Coeficientes binomiales
29def CoBin(q):
30     for j in range(1,v):
31         C[j]=(1-(1+q)/(j))*Cp
32         Cp=C[j]
33     return C[1:]
34
35### Funcion sumatoria para GL
36def suma(C,fp,i):
37     rev=C[0:i]
38     rev1=rev[::-1]
39
40     m= rev1[0:i]*fp[0:i]
41     s= m.sum(axis=0)
42     return s
43
44##Se crean vectores a utilizar
45
46## Condiciones iniciales
47xp[0], yp[0], zp[0]= (1,2,3)
48
49## Se crean los tres coeficientes binomiales
50C1=CoBin(q1) ;C2=CoBin(q2); C3=CoBin(q3)
51
52## Se asignan condiciones iniciales y orden fraccionario
53x,y,z= SisFrac(xp[0], yp[0], zp[0])
54m1=(h**q1); m2=(h**q2); m3=(h**q3)
55
56## Inicia GL
57for i in range(ini,V):
58     x,y,z= SisFrac(xp[i], yp[i], zp[i])
59     xp[i + 1] = x*(h**q1)-suma(C1,xp,i + 1)
60     yp[i + 1] = y*(h**q2)-suma(C2,yp,i + 1)
61     zp[i + 1] = z*(h**q3)-suma(C3,zp,i + 1)
62
63## Finalmente se muestran resultados

```

Utilizando el código anterior, se simuló el sistema FRGI basado en el modelo de *Jafari et al* con los coeficientes mostrados en el capítulo 2 Tabla 1.2 y  $q_1 = 0.98$ ,  $q_2 = 0.95$ ,  $q_3 = 1$ . Se muestran las simulaciones obtenidas en la Figura 6.1.

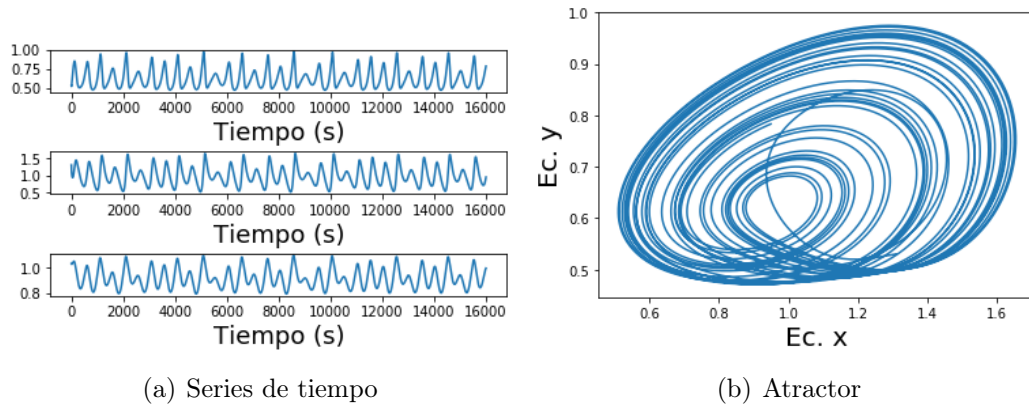


Figura 6.1: Resultados de simulación en Python del modelo FRGI

Para poder observar los resultados obtenidos en la Raspberry, primero se realizó un redondeo de los resultados para poder realizar la conversión de decimal a binario, por lo que la Figura 6.2 muestra un resultado aproximado al que se obtendrá en el osciloscopio.

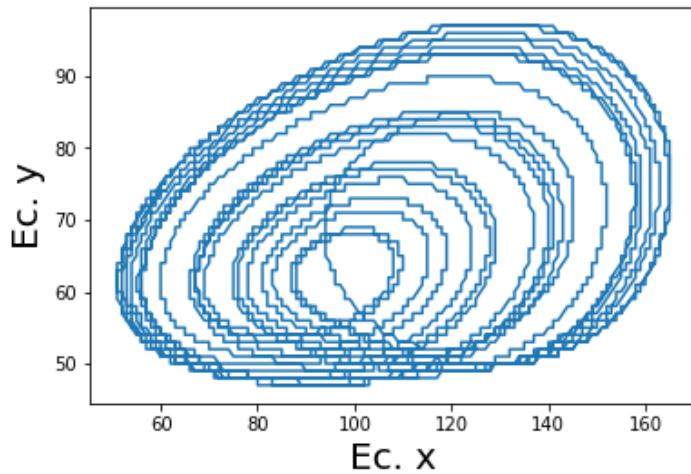


Figura 6.2: Redondeo de resultados para conversión decimal a binario del modelo FRGI

Cabe destacar que para este sistema también se tuvieron que multiplicar los resultados finales por un factor de 100 debido a que eran demasiado pequeños.

De igual forma se obtuvo la simulación del MPF basado en el modelo de Pernarowski, en la Figura 6.3 se muestran los resultados obtenidos con los parámetros típicos para obtener *bursting cuadrado* y con  $q_1 = 0.988, q_2 = 0.988, q_3 = 1$ .

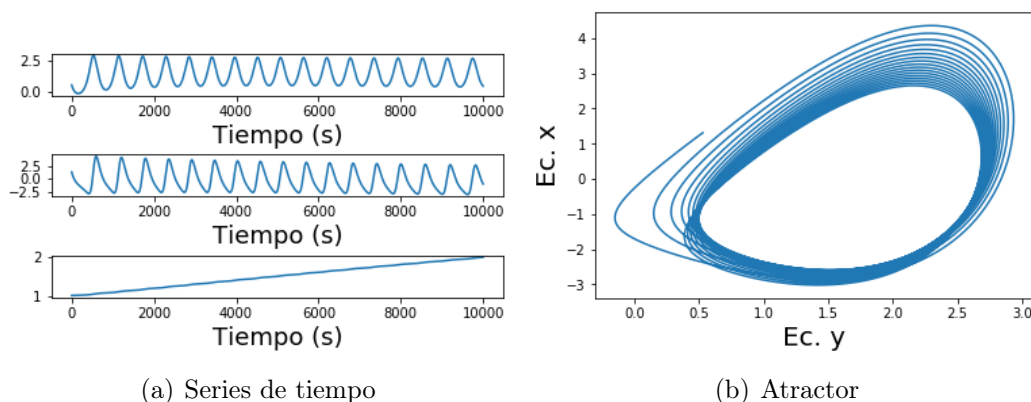


Figura 6.3: Resultados de simulación en Python del modelo MPF

De igual forma que para el modelo anterior se redondearon los resultados finales para poder transformar a binario, en La figura 6.4 se muestra una aproximación de lo que se obtendrá en el osciloscopio.

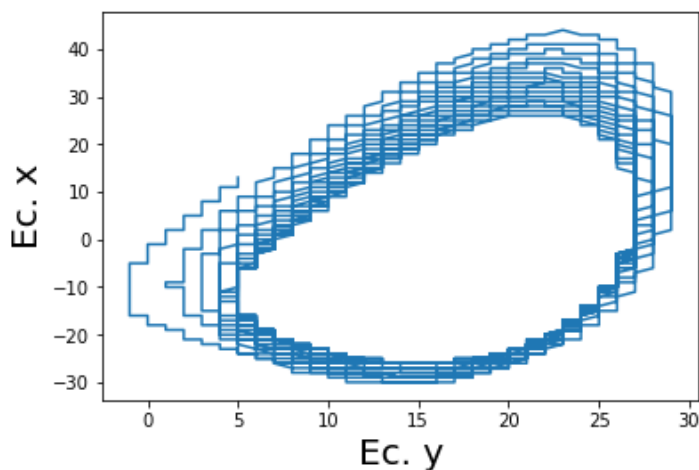


Figura 6.4: Redondeo de resultados para conversión decimal a binario de MPF

## 6.2. Resultados en Raspberry Pi

Se propone implementar los sistemas obtenidos en una tarjeta ARM Raspberri Pi 3, debido a su bajo costo y compatibilidad con diversos esquemas de procesamiento de datos digitales, una vez obtenidas las salidas digitales en python, es decir 8 bits, se necesitaran de 16 pines de salida para observar los resultados. En la Figura 6.5 se muestran los pines utilizados como salida para los dos sistemas.

Capítulo 6. Implementación de los modelos de orden fraccionario en una tarjeta ARM

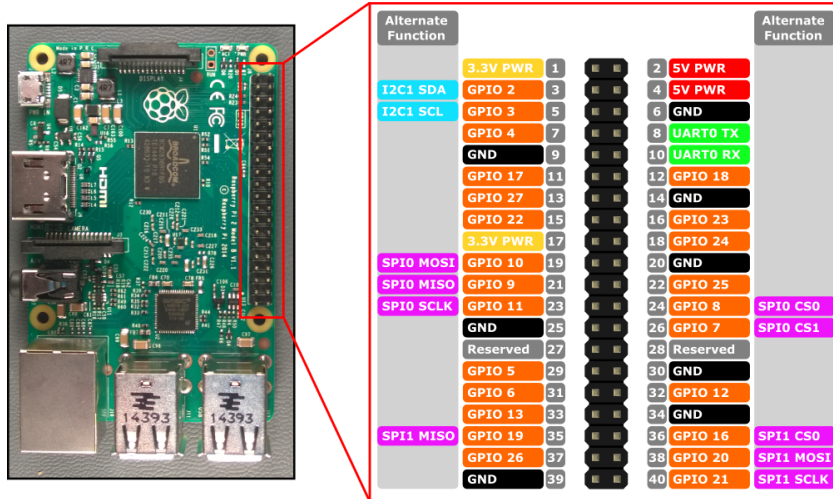


Figura 6.5: Redondeo de resultados para conversión decimal a binario

Para la salida de  $x$  se emplearon los pines GPIO(4,17,27,22,5,6,13,19) y para la salida  $y$  y  $z$  GPIO(23,24,25,12,16,20,21,26). Posteriormente se implementó el DAC mostrado en la Figura 6.6 el cual, es la configuración recomendada por el fabricante del DAC0800.

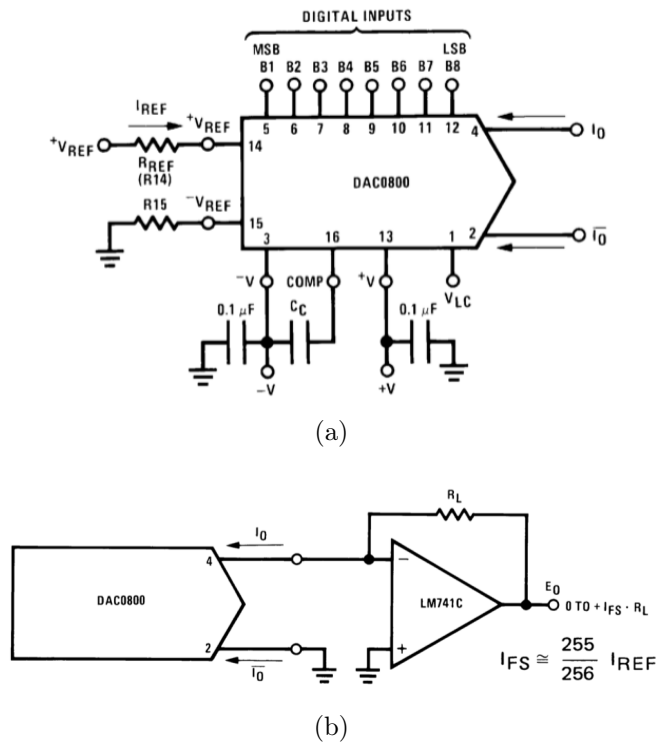


Figura 6.6: Configuración del DAC

La implementación final se observa en la Figura 6.7.

## Capítulo 6. Implementación de los modelos de orden fraccionario en una tarjeta ARM

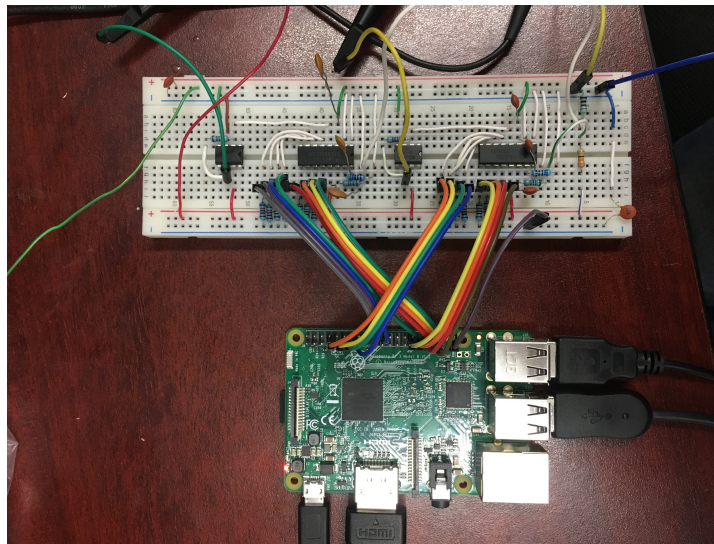
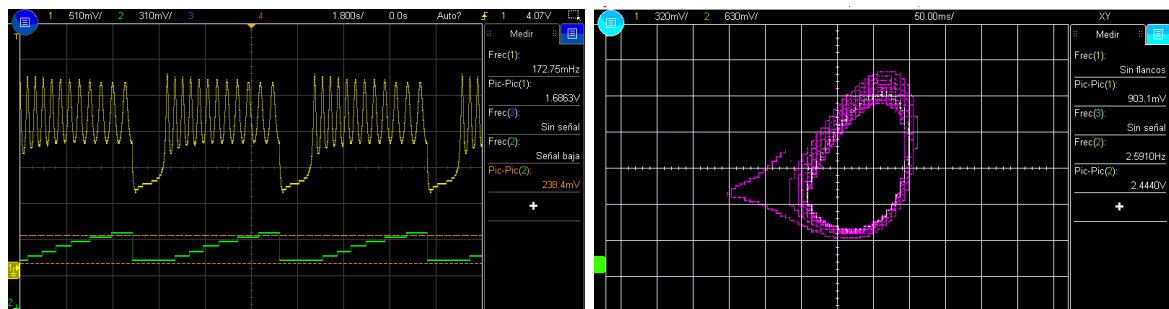


Figura 6.7: Circuito implementado del DAC con la Raspberry Pi 3

Los resultados obtenidos se muestran a continuación. En la Figura 6.8, se muestra la serie de tiempo y el atractor para el sistema MPF, donde se observa en amarillo la salida de  $u$  la cual representa el potencial de acción y la salida de  $c$  en verde, que representa la concentración de sustancias reguladoras de BEA.



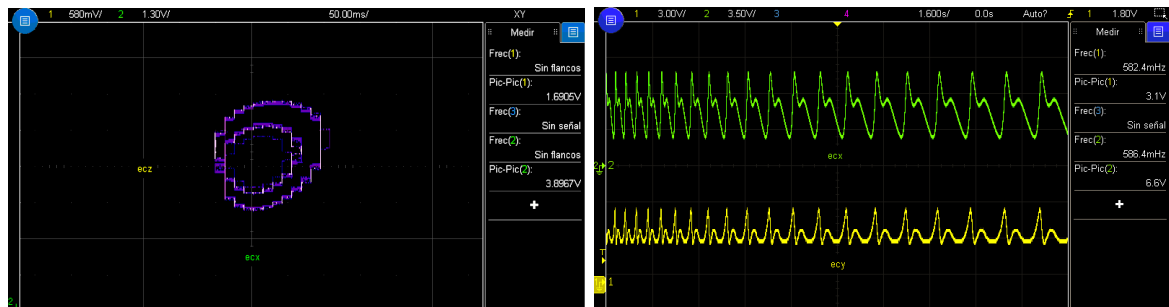
(a) Series de tiempo

(b) Atractor

Figura 6.8: Resultados vistos en el osciloscopio para modelo fraccionario de Pernarowski

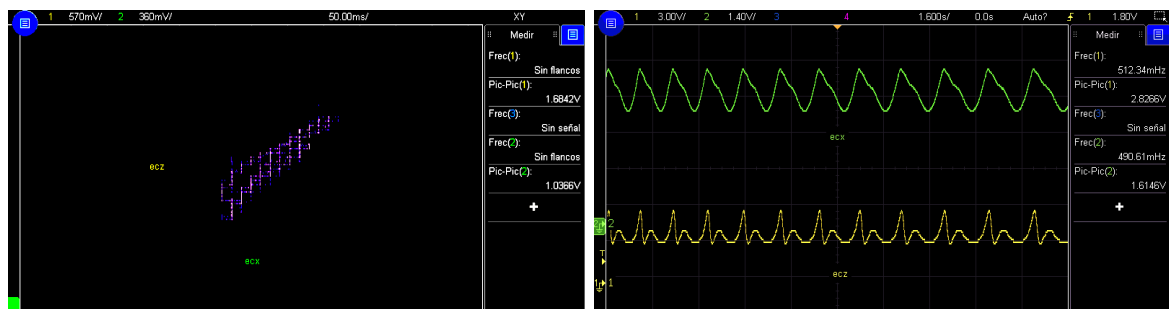
De igual forma para el modelo FRGI en amarillo se muestra la salida de  $x$  y en verde la salida de  $y$ , por lo que se obtienen los resultados mostrados en la Figura 6.9 cuando el modelo FRGI muestra comportamiento periódico, es decir un sistema sano.

## Capítulo 6. Implementación de los modelos de orden fraccionario en una tarjeta ARM



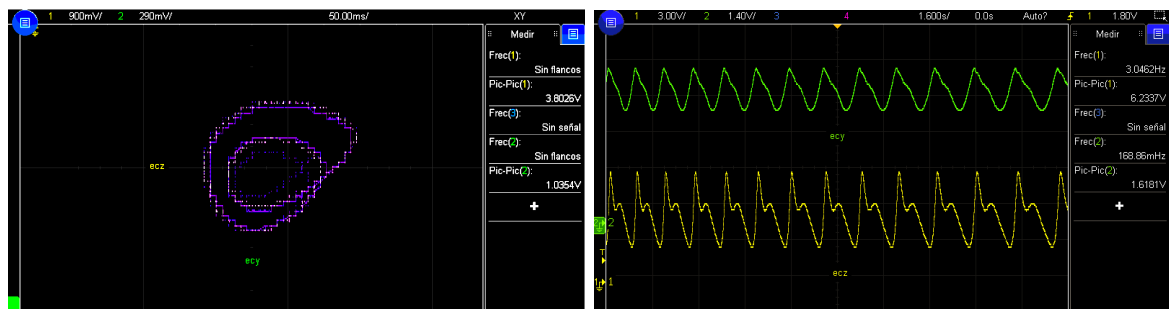
(a) Atractor plano XY

(b) Series de tiempo XY



(c) Atractor plano ZX

(d) Series de tiempo ZX



(e) Atractor plano ZY

(f) Series de tiempo ZY

Figura 6.9: Resultados vistos en el osciloscopio para modelo fraccionario RGI sin mostrar caos

En la Figura 6.10 se muestran los resultados para el modelo fraccionario RGI funcionando de forma caótica, es decir, con presencia de diabetes.

## Capítulo 6. Implementación de los modelos de orden fraccionario en una tarjeta ARM

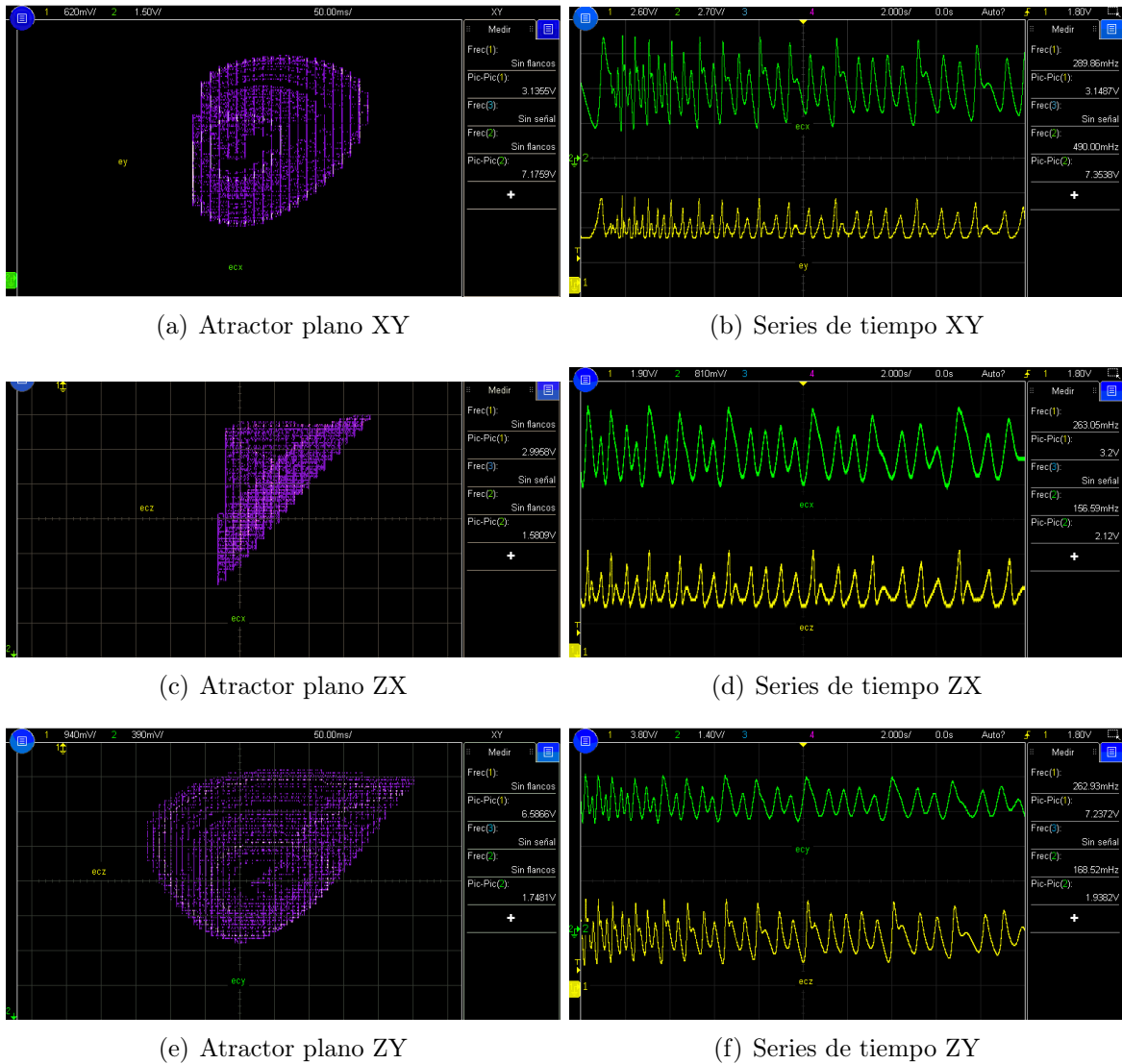


Figura 6.10: Resultados vistos en el osciloscopio para modelo fraccionario RGI mostrando comportamiento caótico

Al comparar los resultados con los obtenidos en la simulaciones, se observa que son correctos. Posteriormente se planean corroborar los mismos comportamientos observados en las simulaciones de Matlab, variando los ordenes de diferenciación.

# Capítulo 7

## Conclusiones

Los sistemas biológicos generalmente están descritos por sistemas de ecuaciones no lineales y es de gran importancia analizarlos para comprender más acerca del modelo que describen y que tan precisos pueden llegar a ser. En especial para este trabajo de tesis se trabaja con modelos fraccionarios debido a que estos han demostrado ser más fieles al modelo biológico que describen, que los modelos matemáticos de orden entero. Para realizar un correcto análisis de los modelos de orden fraccionario se deben realizar los mismos análisis que para los modelos de orden entero: Puntos de equilibrio, mapas de Poincare, Diagramas de bifurcación y exponentes de Lyapunov, por lo que es importante realizar una introducción a esta teoría con el fin de saber si el sistema presenta comportamiento caótico.

El modelo matemático de Pernarowski de orden entero describe de manera satisfactoria la dinámica no lineal que presenta una sola célula  $\beta$  aislada. Dicho modelo está conformado por tres ecuaciones diferenciales acopladas cuyas variables de estado describen comportamientos y reacciones químicas que la célula  $\beta$  lleva a cabo para su correcto funcionamiento. El modelo de Pernarowski posee la característica de que al variar solo algunos de sus parámetros puede mostrar los diferentes comportamientos de la célula, para realizar una aproximación más fiel al modelo real de la célula se implementa el sistema de orden fraccionario.

El modelo Pernarowski es muy fiel al sistema biológico que describe, sin embargo solo muestra el comportamiento de una sola célula, por lo que para conocer la relación entre la regulación de glucosa-insulina y la población de células  $\beta$ , se optó por analizar otro sistema de naturaleza caótica, el cual toma en cuenta estos factores, además de ser un modelo reciente, por lo que su análisis resulta interesante.

En el presente avance se realizó el análisis del modelo de orden fraccionario propuesto, el cual describe la relación entre la densidad de glucosa, insulina y células  $\beta$ . Se ha comprobado que el sistema de orden fraccionario presenta comportamientos dinámicos en función únicamente del orden fraccionario en comparación con el sistema de orden entero. Se observó que al variar sólo el orden fraccionario de la ecuación diferencial se puede cambiar de un estado anormal del sistema a uno funcionando eficientemente, es

decir, de un sistema con posible diabetes a uno saludable. Estos resultados demuestran que el modelo de orden fraccionario describe de forma más adecuada el sistema biológico, debido a que este es más sensible a otros factores (orden no entero de la derivada) además de los parámetros que conforman el sistema. Cabe destacar que esta investigación se realizó analizando solo el caso del parámetro  $a_1$ , el cual nos indica la presencia de hyperinsulinemia, la cual describe un nivel creciente de insulina en la sangre. La hyperinsulinemia es distinto de la diabetes o de la hiperglucemia, pero ocurre como resultado de la diabetes. Con los resultados obtenidos podemos concluir que es de gran interés continuar analizando sistemas biológicos de orden fraccionario.

Los modelos de orden fraccionario obtenidos demostraron que se pueden observar más dinámicas comparados con el sistema de orden entero.

Una vez demostrada la eficiencia del modelo fraccionario se procedió a realizar una red de varios modelos MPF, es decir de varias células beta. Se creó una red de 12 células y se realizó sincronización tipo mundo pequeño entre ellas, para simular la comunicación entre células mediante uniones tipo *gap*. Se observaron resultados muy similares a los vistos en células *in vitro*, lo que le da validez al sistema MPF creado.

Finalmente se analizaron resultados de pruebas realizadas en ratones con diabetes, donde se forzaba a las células beta a funcionar de forma correcta mediante una estimulación de luz, para emular este comportamiento se realizó un proceso de control por pinning, donde los resultados obtenidos también fueron muy cercanos a los reportados por D. Nasteska y D. J. Hodson en pruebas *in vitro* e *in vivo* en ratones [64].

# Apéndice A

## Publicaciones

En este apéndice se presentan dos artículos:

- *On the different bursting patterns of the Pernarowski's fractional order model*, el cual se presentó el día 14 de noviembre en el 2018 IEEE International Autumn Meeting on Power, Electronics and Computing (ROPEC 2018). Ixtapa, Mexico.
- *Fractional model for a chaotic glucose–insulin regulatory system*, el cual se presentó en marzo de 2019 en la XXVIII Reunión internacional de Otoño de Comunicaciones, Computación, Electrónica, Automatización, Robótica y Exposición Industrial en Guerrero, México.

# On the different bursting patterns of the Pernarowski's fractional order model

V. Fernández-Carreón\*, J. M. Muñoz-Pacheco\*, O. G. Félix-Beltrán\* and E. Zambrano-Serrano\*

\* Facultad de Ciencias de la Electrónica

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México, C.P. 72570

Email: viry\_fc@hotmail.es

**Abstract**—Currently diabetes mellitus affects thousands of people around the world, this syndrome is due to hereditary and environmental causes. Beta cells have a very important role in the cause of this condition since they are responsible for generating and secreting insulin into the bloodstream when glucose levels increase. There are several mathematical models that describe their non linear behavior of beta cells. In this research work, we present the analysis of the fractional order model of Pernarowski. This model permits to observe different bursting patterns by modifying only the derivative order compared to the integer-order model, where it is necessary to change the system parameters.

## I. INTRODUCCIÓN

El páncreas es una glándula mixta compuesta por dos tejidos, un tejido endocrino encargado de producir enzimas digestivas y un tejido exocrino, el cual se encarga de la regulación de glucosa en la sangre. Este último se ha convertido en un tópico actual de investigación debido a que su mal funcionamiento puede producir altos niveles de azúcar en la sangre conocidos como hiperglucemia [1–3]. La hiperglucemia es una consecuencia de la diabetes mellitus que afecta a miles de personas en el mundo y se ha convertido en una epidemia con complicaciones graves como la ceguera, retinopatía, amputaciones, entre otras [4, 5].

Las células beta juegan un papel muy importante en el padecimiento de la diabetes, debido a que son las encargadas de generar y segregar insulina [4, 6]. La liberación de insulina se produce cuando se activan canales de  $K^+$  (potasio) en la membrana de la célula por la producción de ATP (Adenosin trifosfato)<sup>1</sup>. Esta activación de canales se puede representar como compuertas que permiten el intercambio de sustancias fuera y dentro de la membrana, como son el  $Ca^{2+}$  (calcio) y  $Na^+$  (sodio) [7]; al realizarse este intercambio se producen impulsos eléctricos, los cuales, si la célula realiza correctamente su función, generarán un tren de pulsos seguidos de fases silenciosas conocido como BEA (*Bursting Electrical Activity*). Sin embargo, la célula puede realizar o no este proceso de manera correcta o irregular [8, 9].

Tener modelos matemáticos que describan de manera adecuada la dinámica de la célula es de gran importancia, ya que pueden aportar conocimientos sobre su funcionamiento y

lograr evaluaciones clínicas precisas o mejorar métodos de diagnóstico. Actualmente existen diversos modelos matemáticos que describen el comportamiento de la célula, sin embargo, para emular modelos biológicos es necesario tener modelos matemáticos realistas, esto se puede lograr mejorando modelos existentes. Específicamente, el uso de modelos de orden fraccionario ha sido propuesto en la literatura [10, 11].

El cálculo fraccionario es un tópico actual en los campos de la ciencia y la ingeniería, ya que es más preciso que los de orden entero debido a los grados de libertad adicionales que presenta comparado con los modelos convencionales. Por ejemplo, en bioingeniería los modelos de orden fraccionario proporcionan una mejor descripción del comportamiento observado de la bioimpedancia [12]. En modelos que describen a la hepatitis C, los resultados de orden fraccionario muestran el comportamiento realista de declive bifásico del VHC (Virus de la hepatitis C), pero a un ritmo más lento [13]. Finalmente en el estudio de ADN, el modelado de ADN fraccionario ha descrito, en particular, el ADN en la escala de unos pocos pares de bases, lo que actualmente es un tema de desafío en la ciencia no lineal [14].

Debido a los resultados precisos que ofrece el cálculo fraccionario, en este artículo se muestra el modelo matemático que describe la dinámica no lineal de una célula beta pancreática. Los resultados obtenidos con base en el modelo fraccionario y la variación de la ecuación diferencial fraccionario muestran varias dinámicas dependientes solo del orden fraccionario.

El presente artículo está organizado de la siguiente forma: en la sección II se presenta el modelo de Pernarowski, el cual caracteriza la dinámica no lineal de la célula beta. En la sección III se define el cálculo de orden fraccionario, se muestra la obtención del modelo de orden fraccionario y los resultados obtenidos. Finalmente, en la sección IV se describen las conclusiones.

Célula	$a$	$\eta$	$\hat{u}$	$\beta$	$u_\beta$	$\varepsilon$
Activa	1/4	3/4	3/2	4	-0.954	0.0025
No activa	1/4	3/4	3/2	4	-1.5	0.0025

## II. MODELO MATEMÁTICO DE PERNAROWSKI

El primer modelo matemático propuesto para emular la dinámica no lineal de la célula beta fue el modelo propuesto por Chay y Keizer [15], a partir de este se empezaron a

<sup>1</sup>El ATP es la energía que utiliza el cuerpo para todas sus funciones, misma que obtenemos de los alimentos. Ese ATP, al perder un fosfato, se convierte en ADP (Adenosin difosfato) que se hidroliza y se obtiene energía.

desarrollar otros modelos obteniendo resultados satisfactorios, uno de ellos es el modelo propuesto por Pernarowski [16]. El modelo de Pernarowski permite simular el comportamiento de una sola célula beta y ajustar los parámetros internos, de tal manera que es posible simular una célula que produce *bursting* (regular o irregular) o que no lo produce [16, 17].

El modelo de Pernarowski se compone de tres ecuaciones diferenciales acopladas. Estas se pueden dividir en dos subsistemas, uno rápido y uno lento, donde el subsistema rápido está dado por las siguientes ecuaciones [16]:

$$\begin{aligned}\dot{u} &= f(u) - \omega - c, \\ \dot{\omega} &= \omega_{\infty}(u) - \omega,\end{aligned}\quad (1)$$

mientras que el subsistema lento es descrito por

$$\dot{c} = \epsilon(h(u) - c), \quad (2)$$

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;  $\omega$  representa el voltaje del canal de activación de potasio;  $c$  representa la concentración de sustancias que regulan el BEA, tales como calcio intracelular, calcio en el retículo endoplásmico y ADP (Adenosin difosfato) [18].

Este modelo presenta funciones no lineales de las cuales se deriva el BEA. Tales no linealidades son polinomios de tercer grado 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, esto es:

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

Los parámetros de las funciones no lineales del modelo no tienen un significado biológico exacto. Los valores de los parámetros reportados por Pernarowski para una célula activa y no activa son dados en la tabla que se muestra a continuación.

En la Fig. 1 se muestra la dinámica de la célula tanto activa como inactiva, mostrando las tres variables de estado del modelo [16].

De la Fig.1(a),  $c$  representa cómo se concentran las sustancias que regulan el BEA, cuando estas aumentan se activan los canales de  $K^+$  en  $w$  y cuando disminuyen los canales de  $K^+$  se cierran y no existe actividad eléctrica, mientras que en  $u$  se observa como el potencial de membrana es disparado cuando los canales de  $K^+$  están abiertos debido a los niveles de glucosa en la sangre y como la actividad eléctrica se encuentra en fase silenciosa cuando los canales están cerrados. A este comportamiento se le conoce como *bursting cuadrado* que se caracteriza por una alternancia entre una fase silenciosa y una fase de oscilación rápida, cuya duración tiene una gran importancia en la regulación de la glucosa en sangre y describe el comportamiento de una célula beta activa sana [20]. En la

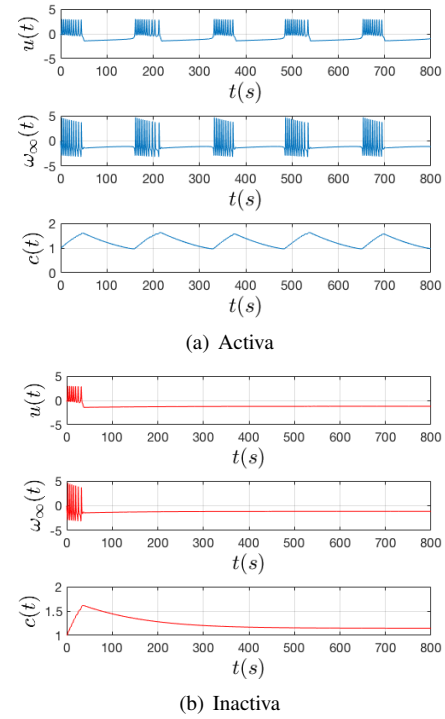


Fig. 1. Comportamiento de las variables de estado  $u$ ,  $\omega$  y  $c$  del sistema (1), bursting activo e inactivo respectivamente.

Fig. 1(b) se presenta el comportamiento de una célula inactiva sin presentar bursting, es decir, no se presenta concentración de sustancias reguladoras de BEA, por lo que no se activan los canales de  $K^+$  y en consecuencia no se presenta potencial de acción en la membrana de la célula.

Además de presentar el comportamiento de una célula activa e inactiva, el modelo de Pernarowski también presenta comportamientos irregulares, los cuales se observan variando los parámetros  $\eta$  y  $\hat{u}$  [21]. Estos tipos de bursting se observan en la Fig. 2 y son definidos a continuación:

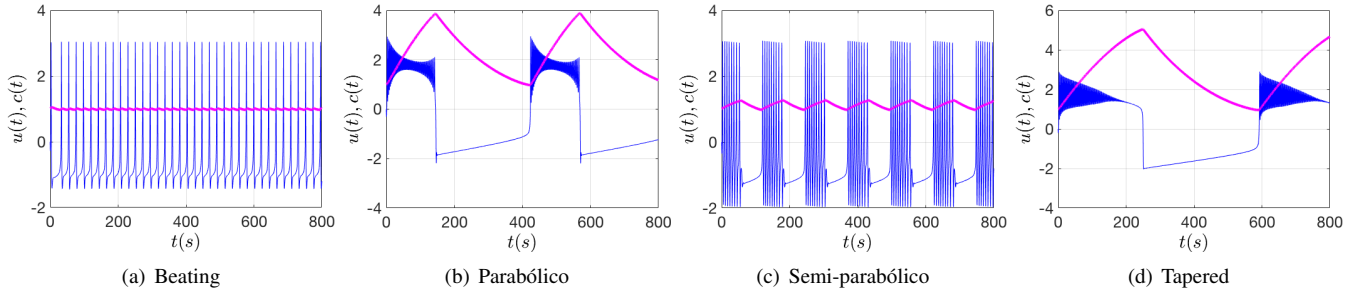
- **Beating:** Es periódico y de fase activa, se observa con  $\eta = 1$  y  $\hat{u} = \frac{3}{2}$ , ver Fig. 2(a).
- **Bursting parabólico:** El perfil de la fase activa asemeja una parábola, se observa con  $\eta = \frac{3}{4}$  y  $\hat{u} = 1$ , ver Fig. 2(b).
- **Semi-parabólico:** El mínimo local de la fase activa cae debajo del valor de  $u$  en la fase pasiva, se observa con  $\eta = \frac{5}{4}$  y  $\hat{u} = 1$ , ver Fig. 2(c).
- **Tapered:** Muestra una fase activa amortiguada, se observa con  $\eta = \frac{1}{2}$  y  $\hat{u} = \frac{9}{4}$ , ver Fig. 2(d).

Como se observa de estos resultados, el modelo de Pernarowski de orden entero requiere de la variación de sus parámetros para observar diferentes patrones de bursting.

### III. DEFINICIÓN DE CÁLCULO DE ORDEN FRACCIONARIO

#### A. Descripción de método de solución numérico

Las tres definiciones más frecuentemente utilizadas para generar funciones de orden fraccionario son Grünwald-Letnikov, Riemann-Liouville y Caputo, en este trabajo de


 Fig. 2. Tipos de actividad eléctrica (bursting) irregular, en azul  $u$  y en rosa  $c$ .

investigación se optó por la definición de Grünwald-Letnikov, debido a su principio de memoria, donde la diferenciación e integración de orden fraccionario se puede definir de forma unificada como:

$${}_a D_t^\alpha f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{j=0}^{\frac{t-a}{h}} (-1)^j \binom{\alpha}{j} f(t-jh), \quad (4)$$

donde  $(-1)^j \binom{\alpha}{j}$  son los coeficientes binomiales  $c_j^{(q)}$  ( $j = 0, 1, \dots$ ), para su cálculo se utiliza la siguiente expresión:

$$c_0^{(q)} = 1, \quad c_j^{(q)} = \left(1 - \frac{1+q}{j}\right) c_{j-1}^{(q)}. \quad (5)$$

Los subíndices a la izquierda y derecha de  $D$  son los límites inferior y superior de la integral, donde el valor de  $\alpha$  puede ser positivo o negativo, correspondiendo a la diferenciación e integración, respectivamente, siendo no entero [22, 23].

En general,  $y(t_k)$  está dada como :

$$y(t_k) = f(y(t_{k-1})h^q) - \sum_{j=v}^k c_j^{(q)} y(t_{k-j}), \quad (6)$$

donde  $h$  es el paso de integración; los términos dentro de la sumatoria definen la memoria y  $v$  toma diferentes valores, dependiendo de la región definida por  $k$ , así:

$$\begin{cases} v = 1 & k < \frac{Lm}{h} \\ v = k & k \geq \frac{Lm}{h} \end{cases}$$

$Lm$  define la longitud de memoria, es decir, si  $v = 1$  se utiliza toda la memoria [22].

Anteriormente se realizó un trabajo de investigación por Bertran Bodo del análisis del modelo de Pernarowski en orden fraccionario, sin embargo utilizaron otro método de solución numérica. En la presente investigación se observan diferentes resultados utilizando el método de Grünwald-Letnikov debido a que este tiene un principio de memoria corta [8].

### B. Modelo de la célula Beta de orden fraccionario

Para realizar el modelo de Pernarowski de forma fraccionaria se tomó en cuenta la definición de la ecuación (4) y se realizaron simulaciones en Matlab para observar el resultado.

A continuación se muestra el modelo matemático de orden fraccionario:

$$\begin{aligned} \frac{d^{q_1} u}{dt^{q_1}} &= f(u) - \omega - c, \\ \frac{d^{q_2} \omega}{dt^{q_2}} &= \omega_\infty(u) - \omega, \\ \frac{d^{q_3} c}{dt^{q_3}} &= \epsilon(h(u) - c). \end{aligned} \quad (7)$$

Las derivadas fraccionarias tienen la forma  $\frac{d^{q_i}}{dt^{q_i}}$ , donde  $0 < q_i < 1$ , con  $i = 1, 2, 3$ .

La solución analítica del modelo fraccionario se muestra a continuación:

$$\begin{aligned} u(t_k) &= (f(u(t_{k-1})) - \omega(t_{k-1}) - c(t_{k-1}))h^{q_1} \\ &\quad - \sum_{j=v}^k c_j^{(q_1)} u(t_{k-j}), \\ \omega(t_k) &= (\omega_\infty(u(t_{k-1})) - \omega(t_{k-1}))h^{q_2} \\ &\quad - \sum_{j=v}^k c_j^{(q_2)} \omega(t_{k-j}), \\ c(t_k) &= (\epsilon(h(u(t_{k-1})) - c(t_{k-1})))h^{q_3} \\ &\quad - \sum_{j=v}^k c_j^{(q_3)} c(t_{k-j}). \end{aligned} \quad (8)$$

Además, se realizó una simulación del modelo considerando el espacio de parámetros del mismo, buscando observar los diferentes comportamientos dinámicos que el modelo provee para emular el comportamiento correspondiente de la célula beta. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente sección.

### C. Resultados

Después de estudiar el sistema no lineal asociado a la célula beta obtenido en el marco del modelo de Pernarowsky se realizó la simulación del mismo. Para esto, en el caso de la célula activa con  $t = 0.005s$ , se consideran los casos siguientes: (1)  $q_1$  dejando  $q_2 = q_3 = 1$ , (2)  $q_2$  con  $q_1 = q_3 = 1$ , y (3)  $q_3$  con  $q_1 = q_2 = 1$ .

Para el caso (1), el primer barrido paramétrico se realizó en  $q_1$  dejando  $q_2 = q_3 = 1$  para observar si tenía una función específica en el sistema, los resultados se muestran en la Fig. 3. Se observa que conforme el orden se aleja de 1 se pierde la forma de bursting cuadrado en las variables que representan el potencial de la membrana  $u$  y el canal de activación de potasio

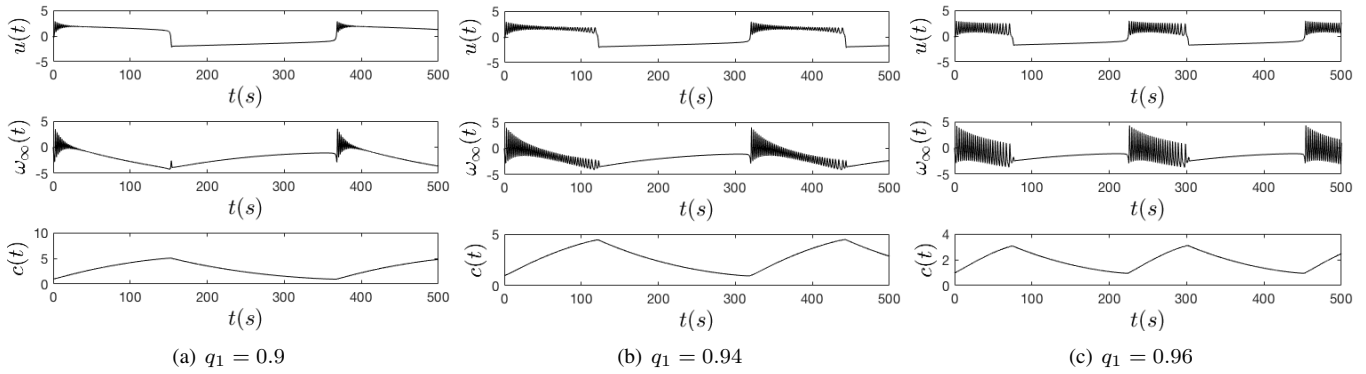


Fig. 3. Resultados de la simulación variando  $q_1$ , con  $q_2 = q_3 = 1$  y mismas condiciones iniciales:  $u(0) = 0, \omega(0) = 0$  y  $c(0) = 1$ .

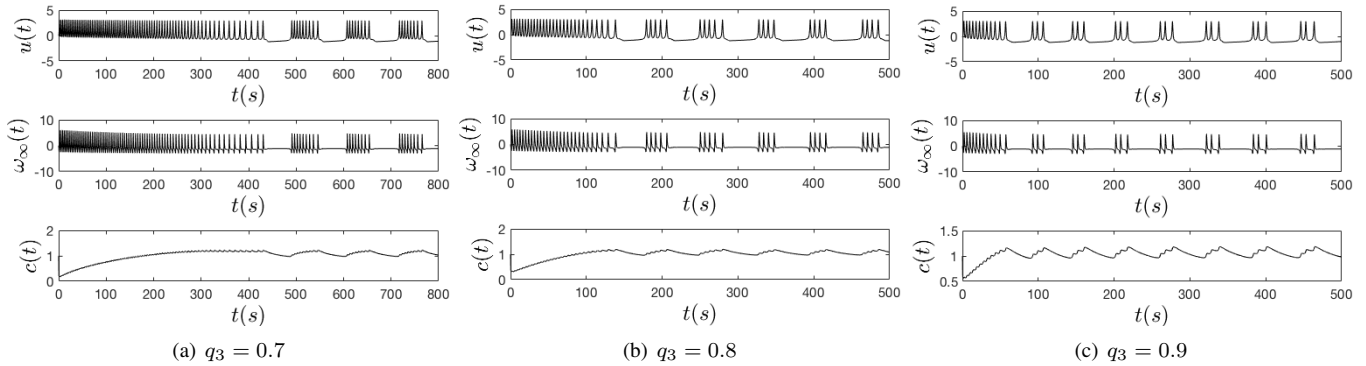


Fig. 4. Resultados de la simulación variando  $q_3$ , con  $q_1 = q_2 = 1$  y mismas condiciones iniciales:  $u(0) = 0, \omega(0) = 0$  y  $c(0) = 1$ .

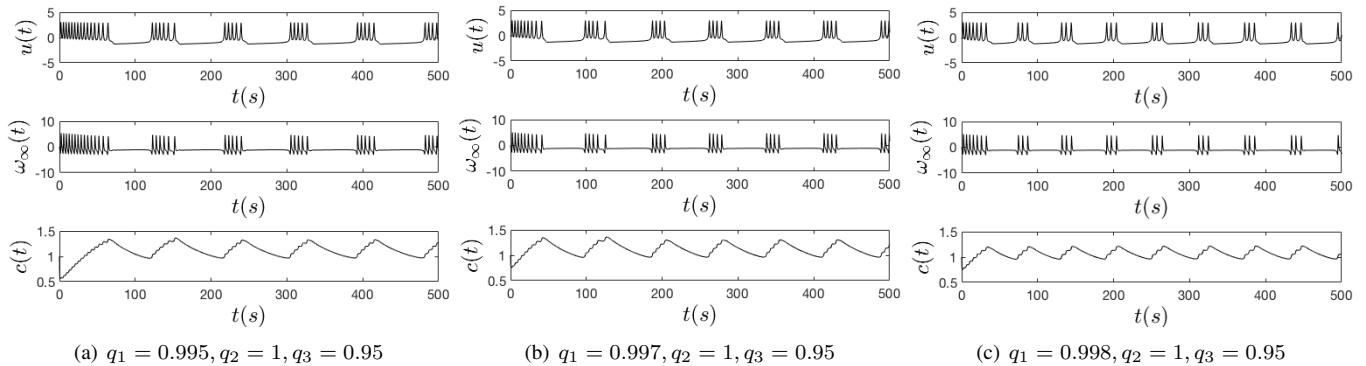


Fig. 5. Resultados de la simulación variando  $q_1$ , con  $q_2 = 1$  y  $q_3 = 0.95$  y mismas condiciones iniciales:  $u(0) = 0, \omega(0) = 0$  y  $c(0) = 1$ .

$\omega$ , aunque sí se está realizando la concentración de sustancias reguladoras de BEA en la variable de estado  $c$ , lo que implica un comportamiento irregular.

A continuación, para el caso (2) al realizar un barrido en  $q_2$  con  $q_1 = q_3 = 1$ , se observaron resultados similares a los que se muestran en la Fig. 3. Por otro lado, en el caso (3) variando  $q_3$  con  $q_1 = q_2 = 1$ , de los resultados dados en la Fig. 4 vemos que, conforme el orden  $q_3$  disminuye la fase activa inicial del bursting dura más.

Adicionalmente, en la Fig. 5 se muestra el resultado al realizar un barrido en  $q_1$  con  $q_2 = 1$  y  $q_3 = 0.95$ , donde se observa que pequeños cambios en  $q_1$  modifican la cantidad de pulsos eléctricos o *spiking* en la fase activa, estos cambios

son de  $q_1 = 0.995$  a  $q_1 = 0.998$ . En las Figs. 5(a), 5(b) y 5(c) se observan cuatro, tres y cinco pulsos, respectivamente; todas las fases activas se presentan en el momento correcto, cuando se concentran las sustancias que activan el BEA.

Finalmente, realizando barridos aleatorios del orden de integración se encontraron dos tipos de bursting irregular dados en la Fig. 6, donde  $q_1 = 0.95, q_2 = 1$  y  $q_3 = 0.98$  muestran el bursting tipo parabólico, ver Fig. 6(a) y con  $q_1 = 0.953, q_2 = 0.98$  y  $q_3 = 0.98$  se observa un bursting similar al tapered (Fig. 6(b)). Estos resultados se obtuvieron sin cambiar los valores de los parámetros del modelo.

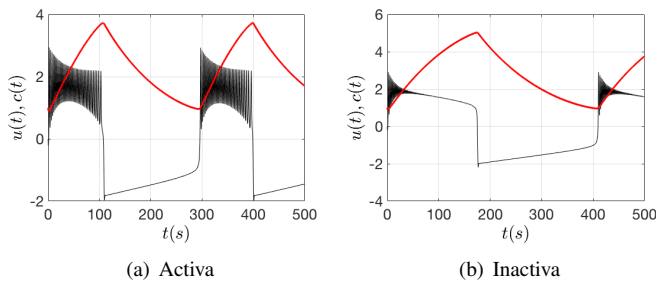


Fig. 6. Tipos de bursting obtenidos con el modelo fraccionario similares al modelo de orden entero.

#### IV. CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación se presentó el análisis del modelo de orden fraccionario de Parnarowsky para emular la dinámica de una célula beta pancreática. Se ha comprobado que el sistema de orden fraccionario presenta comportamientos dinámicos en función únicamente del orden fraccionario en comparación con el sistema de orden entero. Se observó que al variar sólo el orden de la ecuación diferencial fraccionario se tienen distintos comportamientos interesantes, como la obtención de diferentes cantidades de pulsos eléctricos (*spiking*) y dos tipos de bursting irregular, que en el sistema de orden entero sólo se observan al variar algunos de sus parámetros. Además, se obtuvo que el valor de los órdenes  $q_1$  y  $q_2$  son dominantes en la dinámica específica de la fase activa y su duración, respectivamente. Los resultados obtenidos se pueden comparar con la actividad eléctrica observada en el caso de la diabetes y cumplen la función de mostrar diferentes dinámicas sin interactuar con los parámetros que componen al modelo matemático, a diferencia del modelo de orden entero. Estos resultados prometen ser importantes para la comprensión de la dinámica que presenta una célula beta aislada.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente apoyado por CONACYT-SNI (México). J.M. Muñoz-Pacheco agradece a CONACYT/MEXICO por el apoyo otorgado por el proyecto No. 258880 (Proyecto Apoyado por el Fondo Sectorial de Investigación para la Educación). V. Fernández-Carreón agradece el apoyo recibido a través de la beca de maestría por CONACYT/MÉXICO. OFB y JMMP reconocen el apoyo financiero de VIEP-BUAP a través de los proyectos 00540 y 100519836-VIEP2018.

#### REFERENCES

- [1] L. S. Chua et al., "Modeling of glucose regulation and insulin-signaling pathways", *Molecular and Cellular Endocrinology* vol 303, pp. 13-24, 2009.
- [2] A. Hosseini et al., "Pancreatic Beta Cell Protection/Regeneration with Phytotherapy", *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 1, p. 1., 2015.
- [3] P. S. Shabestari, K. Rajagopal, B. Safarbalí, S. Jafari and P. Duraisamyb, *A Novel Approach to Numerical*

*Modeling of Metabolic System: Investigation of Chaotic Behavior in Diabetes Mellitus*, ResearchGate, 2017.

- [4] 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*, vol. 65(4), pp. 306, 2008.
- [5] M. Derouich and A. Boutayeb, "The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin", *Journal of Biomechanics*, vol. 35, pp. 911-17, 2002 .
- [6] L. Sherwood, *Human physiology: from cells to systems*, West Virginia University, Cengage learning, 2015.
- [7] R. Bertram, L. Satin, M. Zhang, P. Smolen and A. Sherman, "Calcium and glycolysis mediate multiple bursting modes in pancreatic islets", *Biophysical Journal*, vol. 87(5), pp. 3074-3087, 2004.
- [8] B. Bodo, A. Mvogo, S. Morfu, "Fractional dynamical behavior of electrical activity in a model of pancreatic  $\beta$ -cells", *Chaos, Solitons and Fractals Nonlinear Science, and Nonequilibrium and Complex Phenomena*, vol. 102, pp. 426-432, 2017.
- [9] N. Oliver, P. Georgiou, D. Johnston, and C. Tomazou, "A benchtop closed-loop system controlled by a bio-inspired silicon implementation of the pancreatic cel", *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol 3, pp. 1419-1424, 2009.
- [10] G. Pranay, "Insulin resistance or hypersecretion? The  $\beta$ IG picture revisited", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 384, pp. 131-139, 2015.
- [11] 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*, vol. 58(2), pp. 607-635, 1998.
- [12] A. AboBakr, L. A. Said, A. H. Madian, A. S. El-wakil, A. G. Radwan, "Experimental comparison of integer/fractional-order electrical models of plant", *International Journal of Electronics and Communications (AEÜ)*, vol. 80, pp. 1-9, 2017.
- [13] E. Ahmed, H. A. El-Saka, "On fractional order models for Hepatitis C", *Nonlinear Biomedical Physics*, vol 4, pp. 1, 2010.
- [14] A. Mvogo, G. H. Ben-Bolie, T. C. Kofané, "Fractional nonlinear dynamics of DNA breathing", *Commun Nonlinear Sci Numer Simulat*, vol. 48, pp. 258-269, 2017.
- [15] T. R. Chay, J. Keizer, "Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic beta-cell", *Biophys J*, vol. 42(2), pp. 181-9, 1983.
- [16] M. Parnarowski, "Fast and slow subsystems for a continuum model of bursting activity in the pancreatic islet", *SIAM Journal on Applied Mathematics*, vol. 5, pp. 58, 1998.
- [17] M. Parnarowsky, R. M. Miura, and J. Kevorkian, "The sherman-rinzel-keizer model for bursting electrical activity in the pancreatic beta-cell" en *Differential Equations Models in Biology, Epidemiology and Ecology*, Busenberg S., Martelli M. (eds), vol. 92, Springer, Berlin,

- Heidelber, 1991, pp. 34-53.
- [18] B. Hille, *Channels of Excitable Membranes*, Massachusetts U. S. A., Sinauer Associates, Inc. Publishers Sunderland, 3rd ed. 2001.
  - [19] V. Fernández-Carreón, J. M. Muñoz-Pacheco, O. G. Félix-Beltrán and E. Zambrano-Serrano, “Síntesis Electrónica de Una Célula  $\beta$  Empleando OpAmp’s”, *Pistas Educativas, REDIB*, vol. 38, pp. 876-893, 2016.
  - [20] P. M. Dean, E. K. Matthews, “Electrical activity in pancreatic islet cells: effect of ions”, *The Journal of Physiology*, vol. 210, pp. 265-75, 1970.
  - [21] D. K. Guevara-Flores, “Análisis de la dinámica no lineal de una celda pancreática para su sincronización con redes complejas”, Tesis de Maestría, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Pue. México, 2016.
  - [22] I. Petrás, *Fractional-Order Nonlinear Systems, Modeling, Analysis and Simulation*, Slovak Republic, Springer, 2011.
  - [23] E. Zambrano-Serrano, *Fractional Order Chaotic Systems and Their Electronic Design*, Tesis Doctoral, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica A.C., San Luis, S.L.P., México, 2017.



**IEEE**

*Advancing Technology for Humanity*  
**CENTRO OCCIDENTE SECTION**

**THE ORGANIZING COMMITTEE OF THE  
2018 IEEE AUTUMN MEETING ON POWER, ELECTRONICS  
AND COMPUTING**

**ROPEC 2018**

GRANTS THIS

**CERTIFICATE**

TO

*Viridiana Fernández-Carreón, Jesús Manuel Muñoz-Pacheco, Olga  
Guadalupe Félix-Beltrán and Ernesto Zambrano-Serrano*

for the presentation of the paper

**On the different bursting patterns of the Permarowski's fractional  
order model**

*Juan Carlos Olivares*

**M.C. Juan Carlos Olivares Rojas**

GENERAL CHAIR  
ROPEC 2018



**IEEE**

**SECCION**

**CENTRO**

**OCCIDENTE**

*Jose Alberto Avalos Gonzalez*

CHAIR  
IEEE CENTRO OCCIDENTE SECTION

Ixtapa, Zihuatanejo, México; November 14 - 16, 2018

**THE INSTITUTE OF ELECTRICAL AND ELECTRONICS ENGINEERS, INC.**

# Fractional model for a chaotic glucose-insulin regulatory system

V. Fernández-Carreón\*, J. M. Muñoz-Pacheco\*, O. G. Félix-Beltrán\* and E. Zambrano-Serrano\*

\* Facultad de Ciencias de la Electrónica

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México, C.P. 72570

Email: viry\_fc@hotmail.es

**Abstract**—Diabetes is a disease that currently affects hundreds of people around the world so it is of great importance and interest to study the relationship between insulin and glucose in a non-invasive way. For this article we considered a fractional order mathematical model that considers the glucose-insulin relationship, this model allows us to analyze other behaviors that may not be found in the integer order model.

**Index Terms**—Diabetes, fractional, chaotic attractors.

## I. INTRODUCCIÓN

Un modelo matemático es una herramienta no invasiva que nos permite conocer la interacción entre variables que conforman un sistema biológico [1]. Tener un modelo matemático que describa de manera adecuada la dinámica que presenta un fenómeno biológico, en este caso la interacción entre insulina y glucosa, aporta conocimientos sobre el comportamiento del sistema, que permitirán lograr evaluaciones clínicas precisas o mejorar métodos de diagnóstico [2]. Además de la investigación experimental, un modelo matemático adecuado para el fenómeno que modela supone un reducción en la complejidad de su estudio [3, 4].

Actualmente existen diversos modelos matemáticos que describen la interacción entre insulina y glucosa, sin embargo, al tratarse de un sistema que modela un fenómeno biológico, se busca que éste sea lo más cercano a la realidad [5–7]. Elaborar modelos matemáticos más aproximados a la realidad ha sido el principal interés por parte de la comunidad científica, por ejemplo, los modelos caóticos han demostrado ser más aproximados a la realidad de sistema debido a que un fenómeno biológico tiende a una naturaleza caótica [8–11].

Por otro lado, la diabetes mellitus es un padecimiento crónico que actualmente afecta a miles de personas en el mundo, datos en 2018 indican que aproximadamente 422 millones de adultos en el mundo tienen diabetes, es decir 1 de cada 10 personas en el mundo [12–14]. Estos datos indican que la diabetes se ha convertido en un problema epidemiológico con complicaciones graves como la ceguera, retinopatía, amputaciones, entre otras [15, 16]. La insulina es una hormona peptídica, que controla el azúcar en sangre. En la diabetes la insulina no se secreta de forma correcta o las células del cuerpo ignoran su presencia [12]. La diabetes mellitus se clasifica en tres tipos. En la diabetes tipo 1, el páncreas no produce suficiente insulina, por lo que no puede controlar el nivel de azúcar en sangre. Se ha observado que en la mayoría de los pacientes, las células  $\beta$ , encargadas de

la generación y segregación de insulina, son interceptadas por una acción auto inmune que las destruye o impide su funcionamiento correcto, este tipo de diabetes afecta del 5% al 10% de la población [17]. La diabetes tipo 2, ocurre cuando el cuerpo no puede usar la insulina de manera correcta, esto se puede deber al sobrepeso y falta de ejercicio, y afecta al 90% - 95% de los diabéticos [18]. Finalmente, la diabetes tipo 3 o diabetes gestacional, afecta temporalmente a mujeres embarazadas, sus posibles causas son estrés y malos hábitos alimenticios [12].

Por lo tanto, es de vital interés el estudio y análisis del sistema regulador de glucosa-insulina. El sistema de glucosa-insulina es una parte del sistema complejo humano, en el que las interacciones entre los componentes determinan el comportamiento general del sistema [2, 15, 19]. El sistema de secreción de insulina es un controlador de retroalimentación negativa que opera entre las células pancreáticas y la concentración de glucosa en plasma. Por ejemplo, cuando una persona consume azúcar, el cuerpo secreta más insulina para disminuir el nivel de glucosa en la sangre al aumentar la tasa de consumo de azúcar o al comenzar el proceso de almacenamiento [19]. Por el contrario, cuando hay un bajo nivel de glucosa en la sangre, el cuerpo detiene la secreción de insulina, en la cual la condición del sistema metabólico cambia de absorbente a post absorbente [3]. Para comprender mejor esta interacción metabólica, se han propuesto diferentes modelos matemáticos para simular la relación entre la concentración de glucosa en plasma y la concentración de insulina en plasma de manera más precisa [20–22]. Actualmente el cálculo fraccionario ha tomado gran interés debido a que se ha demostrado que aporta resultados más cercanos a la realidad, ya que permite considerar el efecto de memoria de los fenómenos físicos. Un modelo de orden fraccionario se caracteriza por tener ecuaciones diferenciales de orden fraccionario, es decir, la derivada del sistema ya no es de orden entero, sino por el contrario es una derivada de un orden arbitrario. [6, 23–29].

Por lo anterior, en este trabajo se presenta un análisis de un sistema de orden fraccionario que modela la interacción entre la glucosa y la insulina en humanos. Se observa que el modelo propuesto tiene dos casos. El primero donde la dinámica del sistema es periódica y por lo tanto se puede considerar que el sistema regulador glucosa-insulina trabaja de forma 'sana'. El segundo muestra una dinámica caótica, es decir el sistema regulador glucosa-insulina trabaja de forma

TABLA I  
VALORES DE COEFICIENTES

Coeficientes						
$a_1 = 2.04$	$a_2 = 0.1$	$a_3 = 1.09$	$a_4 = -1.08$	$a_5 = 0.03$	$a_6 = -0.06$	$a_7 = 2.01$
$a_8 = 0.22$	$a_9 = -3.84$	$a_{10} = -1.2$	$a_{11} = 0.3$	$a_{12} = 1.37$	$a_{13} = -0.3$	$a_{14} = 0.22$
$a_{15} = 0.3$	$a_{16} = -1.35$	$a_{17} = 0.5$	$a_{18} = -0.42$	$a_{19} = -0.15$	$a_{20} = -0.19$	$a_{21} = -0.56$

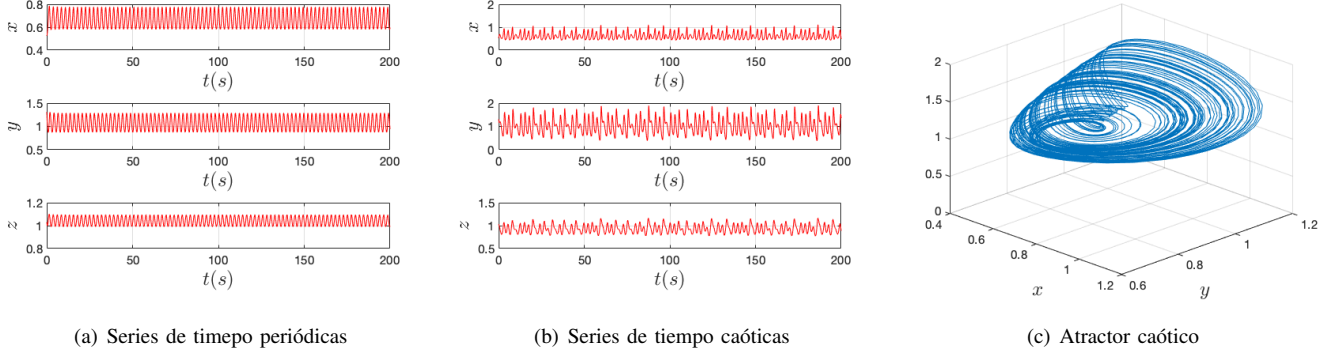


Fig. 1. Resultados de simulación del sistema de orden entero de *Jafari et al* [3]

anormal ('no sano'). Para entender mejor los dos escenarios, se ha realizado un diagrama de bifurcación de la dinámica del sistema glucosa-insulina en función de los parámetros dominantes. Es interesante que para intervalos de esos parámetros donde se suponía un estado de operación 'sano' para la versión de orden entero, nuestro estudio encontró que estas zonas son caóticas (funcionamiento anormal) para la versión de orden fraccionario. Diversas simulaciones han sido realizadas para nuestro estudio usando MATLAB. Finalmente, se encontró también que la dinámica del sistema glucosa-insulina puede ser afectada únicamente por el orden fraccionario sin cambios en los valores de sus parámetros.

El presente artículo está organizado de la siguiente forma: en la sección I se presenta el modelo de orden entero propuesto por *Jafari et al*, el cual, es un sistema caótico que describe la relación entre glucosa e insulina, tomando en cuenta la densidad de células  $\beta$ . En la sección III se define el cálculo de orden fraccionario, se muestra la obtención del modelo de orden fraccionario. Los resultados obtenidos se muestran en la sección IV y finalmente, en la sección V se describen las conclusiones.

## II. MODELO MATEMÁTICO

El modelo propuesto por *Jafari et al* [3] proviene de un modelo depredador presa que involucra el modelo de *Ackerman et al* [20], el cual describe la relación entre glucosa e insulina, y el modelo de *Bajaj y Rao* [21], que incorpora a las células Beta, las cuales tienen un papel fundamental en la regulación de glucosa en sangre.

En este artículo se propone obtener el sistema de orden fraccionario del modelo de *Jafari et al*, debido a que considera la relación glucosa-insulina y concentración de células Beta. Estos tres parámetros son de gran interés para comprender

el padecimiento de la diabetes, además de que es un sistema que incorpora una dinámica caótica, por lo que ya presenta un comportamiento más preciso comparado con otros sistemas no lineales ya existentes [3].

A continuación, se presenta el modelo de orden entero:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= -a_1x + a_2xy + a_3y^2 + a_4y^3 + a_5z + a_6z^2 \\
 &\quad + a_7z^3 + a_{20} \\
 \frac{dy}{dt} &= -a_8xy - a_9x^2 - a_{10}x^3 + a_{11}y(1-y) - a_{12}z \\
 &\quad - a_{13}z^2 - a_{14}z^3 + a_{21} \\
 \frac{dz}{dt} &= -a_{15}y + a_{16}y^2 + a_{17}y^3 - a_{18}z - a_{19}yz
 \end{aligned} \tag{1}$$

Donde  $x(t)$  es la densidad de población de insulina,  $y(t)$  es la densidad de población de glucosa y  $z(t)$  es la densidad de población de células  $\beta$ ;  $a_1$  representa la reducción natural de la concentración de insulina en ausencia de glucosa;  $a_2$  muestra la tasa de propagación de la insulina en presencia de glucosa;  $-a_8$  representa el efecto de la insulina sobre la glucosa y  $a_{11}$  indica el crecimiento natural de la glucosa en ausencia de insulina. Es necesario que estos cuatro parámetros sean positivos. También,  $a_3$  y  $a_4$  muestran la tasa de aumento de la insulina cuando hay un aumento en la concentración de glucosa.  $a_5$ ,  $a_6$  y  $a_7$  muestran la tasa de aumento del nivel de insulina secretada por las células beta y son independientes de otros componentes.  $a_9$  y  $a_{10}$  representan la tasa de reducción de glucosa en respuesta a la secreción de insulina.  $a_{12}$ ,  $a_{13}$  y  $a_{14}$  muestran la tasa de reducción de la concentración de glucosa debido a la insulina secretada por las células  $\beta$ .  $a_{15}$ ,  $a_{16}$  y  $a_{17}$  representan la tasa de aumento en las células  $\beta$  causada por el aumento en la concentración de glucosa.  $a_{18}$  y  $a_{19}$  muestran la tasa de disminución de las células beta debido

a su nivel actual.

Los valores de los parámetros que conforman el sistema están dados por *Jafari et al* y se muestran en Tabla I, donde proponen dos valores para  $a_1$ , es decir se modifica el parámetro que indica la correcta relación entre concentración de insulina y concentración de glucosa. Se realizó una simulación en Matlab para comprobar el sistema, donde se observa en Fig. 1(a) las variables de estado del sistema con un comportamiento periódico, esto indica que las condiciones metabólicas del sistema son normales, es decir, el sistema describe un comportamiento saludable. En Fig. 1(b) se observan las variables de estado en un comportamiento caótico y en Fig. 1(c) su respectivo atractor caótico. La existencia de caos en el sistema indica un estado anormal del sistema metabólico, es decir el sistema podría describir a un paciente con diabetes.

### III. MODELO DE ORDEN FRACCIONARIO PROPUESTO

#### A. Método para la solución numérica

Las tres definiciones más frecuentemente utilizadas para generar funciones de orden fraccionario son Grünwald-Letnikov, Riemann-Liouville y Caputo, en este trabajo de investigación se optó por la definición de Grünwald-Letnikov, debido a su principio de memoria, donde la diferenciación e integración de orden fraccionario se puede definir de forma unificada como [25]:

$${}_a D_t^\alpha f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{j=0}^{\frac{t-a}{h}} (-1)^j \binom{\alpha}{j} f(t-jh), \quad (2)$$

donde  $(-1)^j \binom{\alpha}{j}$  son los coeficientes binomiales  $c_j^{(q)}$  ( $j = 0, 1, \dots$ ), para su cálculo se utiliza la siguiente expresión:

$$c_0^{(q)} = 1, \quad c_j^{(q)} = \left(1 - \frac{1+q}{j}\right) c_{j-1}^{(q)}. \quad (3)$$

Los subíndices a la izquierda y derecha de  $D$  son los límites inferior y superior de la integral, donde el valor de  $\alpha$  puede ser positivo o negativo, correspondiendo a la diferenciación e integración, respectivamente, siendo no entero [24, 25].

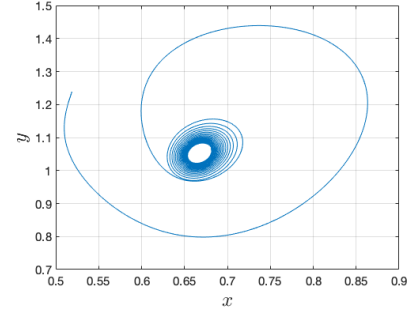
En general,  $y(t_k)$  está dada como :

$$y(t_k) = f(y(t_{k-1})h^q) - \sum_{j=v}^k (c_j^q y(t_{k-j})), \quad (4)$$

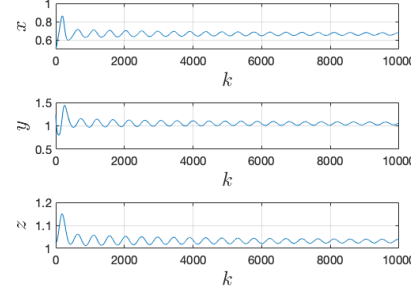
donde  $h$  es el paso de integración; los términos dentro de la sumatoria definen la memoria y  $v$  toma diferentes valores, dependiendo de la región definida por  $k$ , así:

$$\begin{cases} v = 1 & k < \frac{Lm}{h} \\ v = k & k \geq \frac{Lm}{h} \end{cases}$$

$Lm$  define la longitud de memoria, es decir, si  $v = 1$  se utiliza toda la memoria [25].



(a) Atractor



(b) Series de tiempo

Fig. 2. Resultados del sistema de orden fraccionario con  $a_1 = 3$

#### B. Modelo de orden fraccionario del sistema regulatorio glucosa-insulina

Para realizar el modelo de forma fraccionaria se tomó en cuenta la definición de la ecuación (2) y se realizaron simulaciones en Matlab para observar el resultado. A continuación se muestra el modelo matemático de orden fraccionario:

$$\begin{aligned} \frac{d^{q_1} x}{dt} &= -a_1 x + a_2 xy + a_3 y^2 + a_4 y^3 + a_5 z + a_6 z^2 \\ &\quad + a_7 z^3 + a_{20} \\ \frac{d^{q_2} y}{dt} &= -a_8 xy - a_9 x^2 - a_{10} x^3 + a_{11} y(1-y) - a_{12} z \\ &\quad - a_{13} z^2 - a_{14} z^3 + a_{21} \\ \frac{d^{q_3} z}{dt} &= -a_{15} y + a_{16} y^2 + a_{17} y^3 - a_{18} z - a_{19} yz \end{aligned} \quad (5)$$

Las derivadas fraccionarias tienen la forma  $\frac{d^{q_i}}{dt^{q_i}}$ , donde  $0 < q_i < 1$ , con  $i = 1, 2, 3$ .

La solución analítica del modelo fraccionario se muestra a continuación:

$$\begin{aligned} x(t_k) &= (-a_1 x + a_2 xy + a_3 y^2 + a_4 y^3 + a_5 z + a_6 z^2 \\ &\quad + a_7 z^3 + a_{20}) h^{q_1} - \sum_{j=v}^k c_j^{q_1} x(t_{k-j}) \\ y(t_k) &= (-a_8 xy - a_9 x^2 - a_{10} x^3 + a_{11} y(1-y) - a_{12} z \\ &\quad - a_{13} z^2 - a_{14} z^3 + a_{21}) h^{q_2} - \sum_{j=v}^k c_j^{q_2} y(t_{k-j}) \\ z(t_k) &= (-a_{15} y + a_{16} y^2 + a_{17} y^3 - a_{18} z - a_{19} yz) h^{q_3} \\ &\quad - \sum_{j=v}^k c_j^{q_3} z(t_{k-j}) \end{aligned} \quad (6)$$

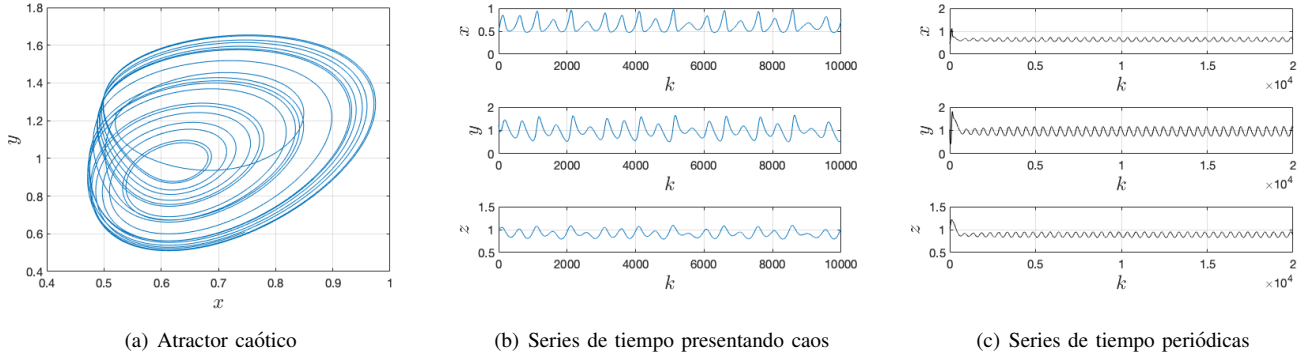


Fig. 3. Resultados del sistema de orden fraccionario con  $a_1 = 2.04$

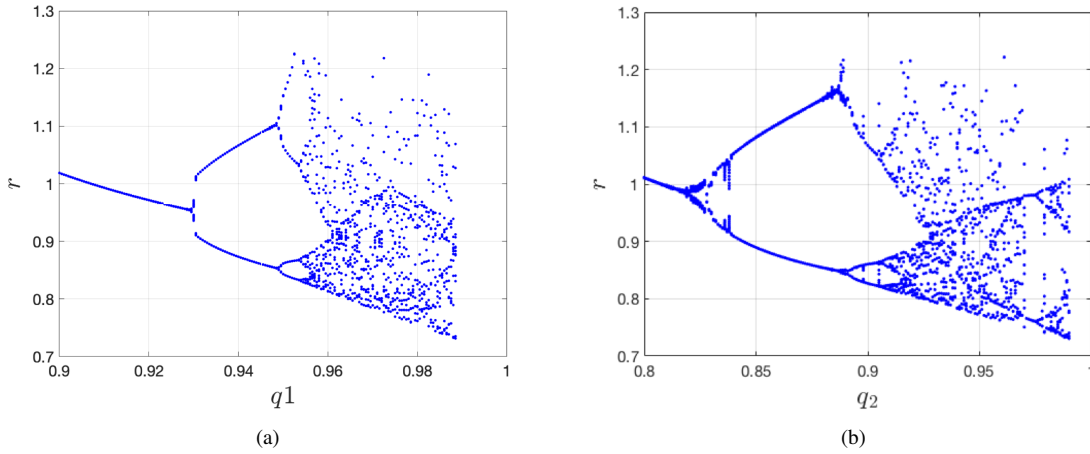


Fig. 4. Diagramas de bifurcación para los ordenes fraccionarios  $q_1$  y  $q_2$  respectivamente

#### IV. RESULTADOS

Considerando el sistema propuesto de orden fraccionario para el sistema regulador de glucosa insulina dado en la ecuación (6), se realizaron simulaciones variando el orden fraccionario. Los resultados obtenidos se realizaron con  $t = 0.005s$ , se consideran los casos siguientes: (1)  $a_1 = 3$  variando  $q_1$  y  $q_2$  con  $q_3 = 1$ , (2)  $a_1 = 2.04$  variando  $q_1 = q_2$  con  $q_3 = 1$ , y (3) otras variaciones.

Para el caso (1), con el parámetro  $a_1 = 3$  y los demás parámetros tomados de la Tabla I se realizaron variaciones de los tres ordenes fraccionarios del sistema. En todos los casos posibles se obtuvo el mismo resultado, lo único que varía es el tiempo en el que la señal se vuelve periódica, pero en general el sistema siempre sigue presentando comportamiento periódico similar al sistema de orden entero con el mismo parámetro. Por lo tanto, con  $a_1 = 3$  para el sistema fraccionario solo se observa el comportamiento de un sistema saludable. En la Fig. 2 se observa un ejemplo de este resultado con  $q_1 = 0.98$ ,  $q_2 = 0.95$  y  $q_3 = 1$ .

Para el caso (2),  $a_1 = 2.04$  y los demás parámetros tomados de la Tabla I. Se realizaron simulaciones variando los tres ordenes fraccionarios y se encontró que si los valores de  $q_1$  y  $q_3$  se hacen más pequeños, el sistema se vuelve periódico,

esto puede representar que existen otros factores que afectan al sistema y que pueden volverlo de un sistema enfermo a un sistema saludable, solo variando el orden fraccionario. Estos resultados se muestran en la Fig. 3, donde se observa en 3(a) el atractor caótico del sistema fraccionario y en 3(b) las series de tiempo del sistema mostrando caos con  $q_1 = 0.98$ ,  $q_2 = 0.95$  y  $q_3 = 1$ . En 3(c) se muestran las series de tiempo del modelo fraccionario mostrando dinámica periódica, con  $q_1 = 0.92$ ,  $q_2 = 0.81$  y  $q_3 = 1$ .

Los resultados obtenidos se comprobaron realizando los diagramas de bifurcación de la Fig. 4, donde en 4(a) se observa el diagrama de bifurcación de  $q_1$  que demuestra que para un orden menor a aproximadamente 0.93 el sistema es periódico. De igual forma en 4(b) para  $q_2$  si el orden es menor a aproximadamente 0.82 el sistema es periódico. Finalmente, con un orden fraccionario mayor a estos valores el sistema presenta dinámica caótica.

#### V. CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación se presentó el análisis del modelo de orden fraccionario propuesto, el cual describe la relación entre la densidad de glucosa, insulina y células  $\beta$ . Se ha comprobado que el sistema de orden fraccionario presenta comportamientos dinámicos en función únicamente del orden

fraccionario en comparación con el sistema de orden entero. Se observó que al variar sólo el orden fraccionario de la ecuación diferencial se puede cambiar de un estado anormal del sistema a uno funcionando eficientemente, es decir, de un sistema con posible diabetes a uno saludable. Estos resultados demuestran que el modelo de orden fraccionario describe de forma más adecuada el sistema biológico, debido a que este es más sensible a otros factores (orden no entero de la derivada) además de los parámetros que conforman el sistema. Cabe destacar que esta investigación se realizó analizando solo el caso del parámetro  $a_1$ , el cual nos indica la presencia de hiperinsulinemia, la cual describe un nivel creciente de insulina en la sangre. La hiperinsulinemia es distinto de la diabetes o de la hiperglucemia, pero ocurre como resultado de la diabetes. Con los resultados obtenidos podemos concluir que es de gran interés continuar analizando sistemas biológicos de orden fraccionario.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente apoyado por CONACYT-SNI (México). J.M. Muñoz-Pacheco agradece a CONACYT/MEXICO por el apoyo otorgado por el proyecto No. 258880 (Proyecto Apoyado por el Fondo Sectorial de Investigación para la Educación). V. Fernández-Carreón agradece el apoyo recibido a través de la beca de maestría por CONACYT/MÉXICO. OFB y JMMP reconocen el apoyo financiero de VIEP-BUAP a través de los proyectos 00540 y 100519836-VIEP2018.

#### REFERENCES

- [1] K. Ogata, M. Sarmiento, and M. Angel, *Ingeniería de control moderna*. México : Prentice-Hall Hispanoamericana, 1998, 2010.
- [2] R. Latorre, *Biofísica y fisiología celular*, ser. Ciencias (Sevilla). Universidad de Sevilla, Secretariado de Publicaciones, 1996.
- [3] B. H. S. P. S. Shabestari, S. Panahi and J. C. Sprott, "A new chaotic model for glucose-insulin regulatory system," *Chaos, Solutions and Fractals*, no. 112, p. 44–51, 2018.
- [4] K. Ogata, *Dinámica de sistemas*. PRENTICE-HALL, 1987, vol. 1.
- [5] 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*, no. 3, p. 364, 2016.
- [6] M. S. B. Bertrand, M. Alain, "Fractional dynamical behavior of electrical activity in a model of pancreatic beta-cells," *ELSEVIER*, vol. 102, no. 102, pp. 426–432, 2017.
- [7] A. Oppenheim, A. S. Willsky, and S. H. Nawab, *Señales y sistemas*. Pearson Education, 1998.
- [8] F. C. M. Cenini and A. Vulpiani, *Chaos: From simple models to complex systems*. World Scientific, 2010.
- [9] K. T. Chau and Z. Wang, *Chaos in electric drive systems: analysis, control and application*. Jonh Wiley and Sons, 2011.
- [10] P. A. Cook, *Nonlinear Dynamical Systems*. Prentice Hall, 1994.
- [11] J. Munoz-Pacheco, L. C. Gómez-Pavón, O. G. Félix-Beltrán, and A. Luis-Ramos, "Determining the lya-punov spectrum of continuous-time 1d and 2d multi-scroll chaotic oscillators via the solution of m-pwl variational equations," *Abstract and Applied Analysis*, vol. 2013, pp. 1–11, 2013.
- [12] E. Montanya, *El Islote Pancreático en el Desarrollo y Tratamiento de la Diabetes*. Editorial de la Sociedad Española de Diabetes, 2007.
- [13] e. a. Yau JW, "Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy," *Diabetes Care*, no. 35(3), p. 556–64, 2012.
- [14] [Online]. Available: <http://www.who.int/es>
- [15] 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*, vol. 65, no. 4, p. 306, 2008.
- [16] M. Derouich and A. Boutayeb, "The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin," *Journal of Biomechanics*, no. 35, pp. 911–17, 2002.
- [17] R. KI, "Diabetes treatment—bridging the divide," *N Engl J Med*, no. 356(15), p. 1499, 2007.
- [18] Z. P. Herman WH, "Type 2 diabetes: an epidemic requiring global attention and urgent action," *Diabetes Care*, no. 35(5), p. 943–4, 2012.
- [19] R. Bertram, A. Sherman, and L. S. S. M. Zhang, "Calcium-driven and glycolytic oscillations in pancreatic islets," *Diabetes*, vol. 53, no. n. d., pp. 583–583, 2004.
- [20] J. R. E. Ackerman and W. McGuckin, "A mathematical model of the glucose-tolerance test," *Physics in Medicine and Biology*, no. 2, p. 203, 1964.
- [21] J. B. et al., "A mathematical model for insulin kinetics and its application to protein-deficient (malnutrition-related) diabetes mellitus (pddm)," *J Theor Biol*, no. 4, p. 491–503, 1987.
- [22] D. K. Guevara-Flores, "Análisis de la dinámica no lineal de una celda pancreática para su sincronización con redes complejas," tesis, BUAP, 2016.
- [23] E. C. de Oliveira and J. A. Tenreiro-Machado, "A review of definitions for fractional derivatives and integral," *Mathematical Problems in Engineering*, no. 2014, p. 1–6, 2014.
- [24] E. Z. Serrano, "Fractional order chaotic systems and their electronic design," Ph.D. dissertation, Instituto Potosino de Investigación científica y tecnológica, A.C., 2016.
- [25] P. Ivo, *Fractional-Order Nonlinear Systems, Modeling, Analysis and Simulation*. Springer, 2011.
- [26] M. D. Ortigueira and J. A. Tenreiro-Machado, "What is a fractional derivative?" *Journal of Computational Physics*, no. 293, p. 4–13, 2015.

- [27] A. A. K. S. G. Samko and O. I. Marichev, *Fractional Integrals and Derivatives*. Gordon and Breach Science Publishers, 1993.
- [28] A. W. et al., “Determining Lyapunov exponents from a time series,” *Physica*, no. 16, pp. 285–317, 1985.
- [29] C. I. Y. Zhou and J. A. Tenreiro-Machado, “Fractional dynamics and its applications,” *Nonlinear Dyn.*, no. 80(4), p. 1661–1664, 2015.



Advancing Technology  
for Humanity

## SECCION MEXICO

OTORGA EL PRESENTE:

# RECONOCIMIENTO

A:

V. Fernández Carreón

POR SU AMABLE PARTICIPACION EN LA:



XXVIII REUNION INTERNACIONAL DE OTOÑO  
DE COMUNICACIONES, COMPUTACION,  
ELECTRONICA, AUTOMATIZACION, ROBOTICA  
Y EXPOSICION INDUSTRIAL

'2018 / 2019

LAS COMUNICACIONES, LA ELECTRONICA,  
LA ROBOTICA Y LAS NUEVAS TECNOLOGIAS EN  
EL CONTEXTO ACTUAL

CON LA PONENCIA:

FRACTIONAL MODEL FOR A CHAOTIC GLUCOSE-INSULIN  
REGULATORY SYSTEM

M.C. CESAR FUENTES ESTRADA  
PRESIDENTE  
IEEE SECCION MÉXICO

M.C. GILBERTO ENRIQUEZ HARPER  
COORDINADOR GENERAL  
ROC&C'2018/2019

6, 7 y 8 de Marzo de 2019, Acapulco, Gro.

# Bibliografía

- [1] P. S. Shabestari, S. Panahi, S. J. B. Hatef, and J. C. Sprott, “A new chaotic model for glucose-insulin regulatory system,” *Chaos, Solutions and Fractals*, no. 112, p. 44–51, 2018.
- [2] A. Clauset and M. E. J. e. a. Newman, “The Structure and Function of Complex Networks The Structure and Function of Complex Networks \*,” *Trends in Ecology and Evolution*, vol. 45, no. 2, p. 78, 2011.
- [3] K. Ogata, *Dinámica de sistemas*. PRENTICE–HALL, 1987, vol. 1.
- [4] D. K. Guevara-Flores, “Análisis de la dinámica no lineal de una celda pancreática para su sincronización con redes complejas,” tesis, BUAP, 2016.
- [5] E. Z. Serrano, “Fractional order chaotic systems and their electronic design,” Ph.D. dissertation, Instituto Potosino de Investigación científica y tecnológica, A.C., 2017.
- [6] A. A. K. S. G. Samko and O. I. Marichev, *Fractional Integrals and Derivatives*. Gordon and Breach Science Publishers, 1993.
- [7] K. S. Miller and B. Ross, *An Introduction to the Fractional An Introduction to the Fractional Calculus and Fractional Differential Equations*. John Wiley and Sons Ltd., 1993.
- [8] E. C. de Oliveira and J. A. Tenreiro-Machado, “A review of definitions for fractional derivatives and integral,” *Mathematical Problems in Engineering*, no. 2014, p. 1–6, 2014.
- [9] Y. Zhou, C. Ionescu, and J. A. Tenreiro-Machado, “Fractional dynamics and its applications,” *Nonlinear Dynamics*, no. 80(4), p. 1661–1664, 2015.
- [10] M. D. Ortigueira and J. A. Tenreiro-Machado, “What is a fractional derivative?” *Journal of Computational Physics*, no. 293, p. 4–13, 2015.
- [11] V. Fernández-Carreón, “Síntesis de la célula beta pancreática basada en amplificadores operacionales,” tesis, BUAP, 2017.

- [12] O. M. de la Salud. Datos y cifras sobre la diabetes: infografías. [Online]. Available: <https://www.who.int/diabetes/infographic/es/>
- [13] R. A. C. J. Yang, S. Tang, “The regulatory system for diabetes mellitus: Modeling rates of glucose infusions and insulin injections,” *Commun Nonlinear Sci Numer Simulat*, no. 37, pp. 305 – 325, 2016.
- [14] K. M. C. et al, “Fundamentos bionoleculares de la diabetes mellitus,” *Revista de la Facultad de Ciencias de Salud*, no. 2, pp. 135 – 142, 2005.
- [15] 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*, vol. 65, no. 4, p. 306, 2008.
- [16] M. Pernarowski, “Fast and slow subsystems for a continuum model of bursting activity in the pancreatic islet,” *SIAM Journal on applied mathematics*, vol. 5, p. 58, 1998.
- [17] 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.
- [18] M. S. B. Bertrand, M. Alain, “Fractional dynamical behavior of electrical activity in a model of pancreatic beta-cells,” *ELSEVIER*, vol. 102, no. 102, pp. 426–432, 2017.
- [19] C. Guanrong, W. Xiaofan, and L. Xiang, “Introduction to complex networks: Structure and dynamics,” *Lecture Notes in Mathematics*, vol. 2126, no. January, pp. 93–131, 2015.
- [20] E. Z.-S. D.K. Guevara-Flores, J.M. Munoz-Pacheco, “Pwl function-based model of a beta cell.” *2016 5th International Conference on Modern Circuits and Systems Technologies (MOCAST), Modern Circuits and Systems Technologies (MOCAST), 2016 5th International Conference on*, p. 1, 2016.
- [21] D. G.-F. et al., *Nonlinear Systems Design, Applications and Analysis*. NOVA, 2017.
- [22] F. C. M. Cenini and A. Vulpiani, *Chaos: From simple models to complex systems*. World Scientific, 2010.
- [23] P. Ivo, *Fractional-Order Nonlinear Systems, Modeling, Analysis and Simulation*. Springer, 2011.
- [24] F. Pereira, *Tecnología Arm - Microcontroladores De 32 Bits*. ERICA, 2017.
- [25] J. Gutiérrez, “Sistemas no lineales. conceptos, algoritmos y aplicaciones.” *V Conferencia Nacional de Ciencias de la Computación, CCBOL*, vol. 98, p. n. d., 1998.

- [26] W. B. no and A. Araqueo, “Propiedades eléctricas de las membranas de las células excitables,” *Sección II. Características de los componentes celulares del tejido nervioso*, vol. n. d., pp. 147–173, 2007.
- [27] R. M. Miura, “Analysis of excitable cell models,” *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 144, pp. 29–47, 2002.
- [28] 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*, vol. 12, no. 7, pp. 1–17, 2017.
- [29] E. Montanya, *El Islote Pancreático en el Desarrollo y Tratamiento de la Diabetes*. Editorial de la Sociedad Española de Diabetes, 2007.
- [30] 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.
- [31] R. M. Miura and M. Pernarowski, “Correlations of rates of insulin release from islets and plateau fractions for beta-cells,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 57, no. 2, pp. 229–246, 1995.
- [32] 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*, vol. 589, no. 22, pp. 5453 – 5466, n.d.
- [33] 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*, vol. 3, pp. 1419–1424, 2009.
- [34] T. R. Chay and J. Keizer, “Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic beta-cell,” *Biophys. J.*, vol. 42, no. 2, pp. 181–189, 1983.
- [35] J. Latorre, J. López-Barneo, and R. L. F. Bezanilla, “Biofísica y fisiología celular,” in *Universidad de Sevilla*, 1996.
- [36] P. E. MacDonald and P. Rorsman, “Oscilaciones intercelulares de acoplamiento, la insulina y la secreción pancreática de células beta,” *Biophysical Journal*, vol. n. d., p. 4(2), 2006.
- [37] P. Georgiou and C. Toumazou, “A silicon pancreatic beta cell for diabetes.” *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*, vol. 1, no. 1, pp. 39–49, 2007.
- [38] F. M. Ashcroft and P. Rorsman, “Electrophysiology of the pancreatic beta-cell,” *Progr. Biophys. Molec. Biol.*, vol. 54, no. 2, pp. 87–143, 1989.

- [39] F. Ampudia-Blasco, “Fallo celular beta y progresión de la diabetes mellitus tipo 2,” *Endocrinología y Nutrición*, vol. 50, no. 7, pp. 274–279, 2003.
- [40] P. A. Cook, *Nonlinear Dynamical Systems*. Prentice Hall, 1994.
- [41] P. Goel, “Insulin resistance or hypersecretion? The  $\beta$ IG picture revisited,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 384, pp. 131–139, 2015.
- [42] J. Yang, S. Tang, and R. A. Cheke, “Modelling the regulatory system for diabetes mellitus with a threshold window,” *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol. 22, no. 1-3, pp. 478–491, 2015.
- [43] 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*, vol. 58, no. 2, pp. 607 – 635, n.d.
- [44] 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*, vol. 92, pp. 34–53, 1991.
- [45] B. Hille, *Ion Channels of Excitabe Membranes*. Sinauer, 2001.
- [46] R. Bertram, L. Satin, M. Zhang, P. Smolen, and A. Sherman, “Calcium and glycolysis mediate multiple bursting modes in pancreatic islets,” *Biophys. J.*, vol. 87, no. 5, pp. 3074–3087, 2004.
- [47] J. Munoz-Pacheco, L. C. Gómez-Pavón, O. G. Félix-Beltrán, and A. Luis-Ramos, “Determining the lyapunov spectrum of continuos-time 1d and 2d multi-scroll chaotic oscillators via the solution of m-pwl variational equations,” *Abstract and Applied Analysis*, vol. 2013, pp. 1–11, 2013.
- [48] R. Latorre, *Biofísica y fisiología celular*, ser. Ciencias (Sevilla). Universidad de Sevilla, Secretariado de Publicaciones, 1996.
- [49] P. Palaniyandi, “On computing poincaré map by hénon method,” *Chaos, Solutions and Fractals*, no. 39, pp. 1877–1882, 2009.
- [50] J. R. E. Ackerman and W. McGuckin, “A mathematical model of the glucose-tolerance test,” *Physics in Medicine and Biology*, no. 2, p. 203, 1964.
- [51] J. B. et al., “A mathematical model for insulin kinetics and its application to protein-deficient (malnutrition-related) diabetes mellitus (pddm),” *J Theor Biol*, no. 4, p. 491–503, 1987.
- [52] E. A.-E. et al., “Chaos and bifurcation of a nonlinear discrete prey-predator system,” *Comput Ecol Software*, no. 3, p. 169, 2012.

- [53] 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*, no. 3, p. 364, 2016.
- [54] A. Oppenheim, A. S. Willsky, and S. H. Nawab, *Señales y sistemas*. Pearson Education, 1998.
- [55] K. Ogata, M. Sarmiento, and M. Angel, *Ingeniería de control moderna*. México : Prentice-Hall HispanoAmericana, 1998, 2010.
- [56] K. J. Aström and R. M. Murray, *Feedback Systems, an introduction for Scientists and Engineers*. Princeton University Press, 2009.
- [57] S. H. Strogatz, *Nonlinear Dynamics and Chaos: with Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering*. Prentice Hall, 2001.
- [58] K. T. Chau and Z. Wang, *Chaos in electric drive systems: analysis, control and application*. Jonh Wiley and Sons, 2011.
- [59] I. P. IMACS-SMC, “Stability result on fractional differential equations with applications to control processing,” *Proceedings IMACS-SMC*, pp. 963 – 968, 1996.
- [60] L. O. C. T. S. Parker, *Practical numerical algorithms for chaotic system*. Springer-Verlag, 1989.
- [61] M. Sandri, “Numerical calculation of lyapunov exponents,” *The mathematica journal*, no. n. d, pp. 78–84, 1996.
- [62] A. W. et al., “Determining lyapunov exponents from a time series,” *Physica*, no. 16, pp. 285–317, 1985.
- [63] R. Bertram, A. Sherman, and L. S. S. M. Zhang, “Calcium-driven and glycolytic oscillations in pancreatic islets,” *Diabetes*, vol. 53, no. n. d., pp. 583–583, 2004.
- [64] D. Nasteska and D. J. Hodson, “The role of beta cell heterogeneity in islet function and insulin release,” 2018.
- [65] W. S. Head, M. L. Orseth, C. S. Nunemaker, L. S. Satin, D. W. Piston, and R. K. Benninger, “Connexin-36 gap junctions regulate in vivo first- and second-phase insulin secretion dynamics and glucose tolerance in the conscious mouse,” *Diabetes*, vol. 61, no. 7, pp. 1700–1707, 2012.
- [66] M. a. Ravier, M. Gu, A. Charollais, A. Gjinovci, C. B. Wollheim, K. Willecke, J.-c. Henquin, and P. Meda, “Insulin Oscillations , and Basal Insulin Release,” *Diabetes*, vol. 54, no. June, pp. 1798–1807, 2005.

- 
- [67] X. F. Wang and G. Chen, “Complex Networks: Small-World, Scale-Free and Beyond,” *IEEE CIRCUITS AND SYSTEMS MAGAZINE*, vol. FIRST QUAR, pp. 6–20, 2003.
- [68] M. Aldana, “Redes Complejas Sistemas complejos,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 245, no. 3, pp. 1–34, 2006.
- [69] T. Kushibiki, S. Okawa, T. Hirasawa, and M. Ishihara, “Optogenetic control of insulin secretion by pancreatic beta-cells in vitro and in vivo.” *Gene Therapy*, vol. 22, no. 7, pp. 553 – 559, 2015.
- [70] T. M. Reinbothe and F. e. a. Safi, “Optogenetic control of insulin secretion in intact pancreatic islets with  $\beta$  -cell-specific expression of Optogenetic control of insulin secretion in intact pancreatic islets with  $\beta$  -cell-specific expression of Channelrhodopsin-2,” vol. 2014, 2014.
- [71] I. L. García, López, “Sincronización y control de redes dinámicas con topología conmutada,” Master’s thesis.
- [72] B. M. Vinagre and A. M. Concepción, “introducción al control fraccionario,” *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial*, vol. 2006, pp. 7–9, 2006.