



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

Un modelo matemático acoplado alfa y beta para estudiar la interacción entre insulina y glucagón en el islote pancreático

T E S I S

Que para obtener el grado de

Maestro en Matemáticas

PRESENTA

Alfredo García González

Bajo la dirección de

Dr. Roberto Ávila Pozos

Mineral de la Reforma, Hidalgo.

Agosto de 2026



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

School of Engineering and Basic Sciences

Área Académica de Matemáticas y Física

Department of Physics and Mathematics

Mineral de la Reforma, Hgo., a 24 de agosto de 2026

Número de control: ICBI-AAMyF/2842/2026

Asunto: autorización de impresión de tesis

MTRA. OJUKY ROCÍO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR

El Comité Tutorial de la tesis titulada “Un modelo matemático acoplado alfa y beta para estudiar la interacción entre insulina y glucagón en el islote pancreático”, realizada por el sustentante Alfredo García González, con número de cuenta 354877, perteneciente a la Maestría en Matemáticas, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

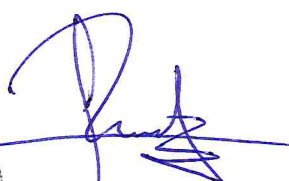
Por lo que el sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

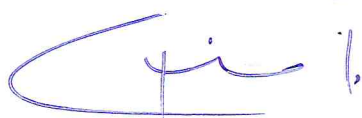
Atentamente
“Amor, Orden y Progreso”

El Comité Tutorial


Dr. Roberto Ávila Pozos
Director

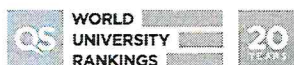



Dr. Ronald Richard Jiménez Munguía
Miembro del Comité


Dr. Gerardo Jorge Félix Martínez
Miembro del comité


Dr. Ricardo Cruz Castillo
Miembro del comité

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 40124, 40119
aamyf_icbi@uaeh.edu.mx, ravila@uaeh.edu.mx



Agradecimientos

A mi gran familia, por ser raíz, hogar y memoria.

Al Dr. Roberto Ávila Pozos, por ser un gran mentor; por acompañarme con generosidad, orientarme cuando el camino no era claro, introducirme en esto que hoy busco consolidar como mi línea de investigación, y apoyar los proyectos que he buscado construir. Su confianza, sus consejos, su capacidad de trabajo y la seriedad con la que asume cada proyecto son de referencia constante.

Al Dr. José Rafael Godínez Fernández y al Dr. Gerardo Jorge Félix Martínez, les agradezco profundamente por recibirme en su laboratorio y haber sido parte indispensable de este trabajo. Al Dr. Rafael, por haberme acogido desde el inicio con una enorme disposición y paciencia, por introducirme a la fisiología y por acompañar mis primeras aproximaciones a un campo que me era ajeno. Al Dr. Gerardo, por sus comentarios siempre precisos y por ayudarme a darle mayor claridad y estructura a este trabajo. A ambos les agradezco la motivación constante que encontré en cada conversación, seminario y charla compartida. Su acompañamiento fue indispensable para darle forma a muchas de las ideas que atraviesan esta tesis. Sin su guía, sus observaciones y su generosidad intelectual, este trabajo no habría podido realizarse de la misma manera. Ha sido profundamente gratificante encontrar personas que viven la ciencia desde una mirada cercana a la forma en que yo intento comprenderla.

Al Dr. Carlos Mario Jaramillo López, por enseñarme, con la palabra y con el ejemplo, que la rigurosidad científica no está separada de la sensibilidad humana. En su forma de trabajar, encontré una manera de entender la educación que valoro profundamente.

A todos mis profesores, por ser parte fundamental de mi formación.

A mis amistades, por acuerparme en este camino. A Arleth, por haber sido una compañera invaluable durante la maestría. A Denhy, por su complicidad. A Mariana, por su calidez. A Lalo, por acogerme en mi llegada a la UAM-I y por brindarme su amistad durante todos estos años.

A Gaby, por acompañarme durante la escritura, por escucharme y por estar cerca mientras intentaba ordenar mis ideas.

A quienes compartieron café, conversación y camino conmigo.

A SECIHTI por haberme brindado la Beca Nacional Para Estudios de Posgrado y Apoyo de Movilidad Extranjera (No. CVU 2050915), indispensables para culminar mis estudios.

Cierro esta etapa reconociéndome profundamente bendecido. Guardo con humildad todo lo que me dio; nada de ello lo doy por sentado, lo recibo con profunda gratitud.

Resumen

Esta tesis estudia, mediante modelación matemática, el acoplamiento dinámico entre una célula pancreática α y una célula pancreática β , con el propósito de analizar cómo se coordinan la secreción de glucagón e insulina ante cambios en la concentración de glucosa. Para la célula α se toma como base un modelo con doble regulación, propuesto a partir de una vía metabólica asociada al estado energético celular y a los canales de potasio sensibles a ATP, y una vía de señalización asociada al AMPc y a la exocitosis de glucagón. Esta elección permite representar una célula α con mecanismos intrínsecos de respuesta a la glucosa. Para la célula β se utiliza un modelo de actividad eléctrica y metabólica inspirado en los trabajos de Bertram y colaboradores, acoplado a una cascada de exocitosis para describir la secreción de insulina, siguiendo la línea de acoplamiento propuesta en modelos previos del islote pancreático.

El acoplamiento considera efectos en ambas direcciones. La célula β afecta a la célula α mediante la acción de la insulina sobre la sensibilidad funcional de los canales $K_{ATP,\alpha}$. Por su parte, la secreción de glucagón de la célula α actúa sobre la célula β , favoreciendo la secreción de insulina mediante una vía asociada al incremento de AMPc en la célula β . Con ello, el modelo describe una interacción hormonal en la que la secreción de cada célula modifica las condiciones dinámicas de la otra.

Palabras clave: célula alfa, célula beta, glucagón, insulina, ATP, AMPc, modelación matemática, islote pancreático, diabetes.

Índice general

Agradecimientos	III
Resumen	IV
Introducción	VII
1. Antecedentes	1
1.1. Células excitables como sistemas dinámicos	1
1.1.1. Existencia y unicidad de soluciones	2
1.2. Modelos de célula β y α en el islote y sus interacciones	4
1.2.1. Célula beta β	4
1.2.2. Célula alfa α	4
1.2.3. El acoplamiento como problema dinámico	5
2. Modelos matemáticos	7
2.1. Formas generales de los modelos celulares	7
2.1.1. Forma general del modelo de célula β	7
2.1.2. Forma general del modelo de célula α	8
2.2. Modelación del efecto de la insulina sobre la célula α	9
2.3. Modelación del efecto del glucagón sobre la célula β	11
2.4. Acoplamiento e interacción $\alpha \leftrightarrow \beta$	12
3. Simulaciones	15
3.1. Respuesta de los módulos celulares aislados	15
3.2. Verificación de la sensibilidad de K_{ATP}	16
3.3. Relación entre $g_{KATP,\alpha}$ y V_α	18
3.4. Independencia de la vía de AMPc respecto a la insulina	21
3.5. Respuesta de β a glucosa y glucagón	22

3.6. Acoplamiento paracrino $\alpha \leftrightarrow \beta$	23
3.7. Protocolos dinámicos de cambio de glucosa	23
3.8. Síntesis de la interpretación	26
4. Discusión y perspectivas	27
4.1. Puntos de operación, curva en campana y acción de la insulina	27
4.2. Regulación intrínseca del AMPc e independencia de la señal de insulina . .	28
4.3. Alcance explicativo del modelo y sus limitaciones	28
4.4. Perspectivas	29
Apéndice	30
A1. Principales variables y parámetros del acoplamiento	30
A2. Calibración de $\Delta B_{\text{máx}}$	34
A3. Elección de las escalas temporales	35
A4. Simulación numérica	36
A4.1. Métodos numéricos y herramientas computacionales	36
A4.2. Pre-equilibración	36
A4.3. Calibración de K_{GS}	37
A4.4. Simulación completa del modelo acoplado $\alpha \leftrightarrow \beta$	38
A4.5. Demostración del teorema de existencia y unicidad	38

Introducción

La historia humana también puede leerse como la historia de las mediaciones que han permitido transformar aquello que, en un primer momento, aparece como límite. El fuego, por ejemplo, no sólo ofreció luz, calor y protección; abrió la posibilidad de modificar materialmente el entorno y de incorporar a la vida humana alimentos que, en su estado natural, resultaban difíciles de digerir. En ese sentido, una herramienta es una forma de ampliar la relación entre el ser humano y el mundo. Algo semejante ocurre, en otro plano, con la ciencia moderna. A partir de rupturas intelectuales como la revolución copernicana, la experiencia inmediata dejó de ser el único horizonte para comprender la naturaleza. La realidad comenzó a ser interrogada mediante conceptos, mediciones, modelos y formas de explicación capaces de hacer visible lo que no se ofrece directamente a los sentidos.

Desde esta perspectiva, la ciencia puede entenderse como una práctica histórica orientada a producir inteligibilidad. Su tarea consiste en construir marcos racionales que permitan explicar por qué ocurren los fenómenos, cómo se articulan sus componentes y bajo qué condiciones pueden adquirir comportamientos distintos. La modelación matemática se inscribe en esa tradición, ya que nos permite, por ejemplo, traducir mecanismos biológicos complejos en estructuras formales, explicitar relaciones causales, ordenar hipótesis y explorar consecuencias que difícilmente podrían advertirse mediante la observación aislada. Por ello, este trabajo parte de la idea de que modelar matemáticamente permite construir una representación controlada de los procesos biológicos para analizar sus mecanismos, reconocer sus relaciones internas y discutir con mayor precisión las hipótesis que explican su comportamiento.

Esta preocupación tiene una larga genealogía. Desde la antigüedad, distintas formas de pensamiento buscaron explicar los mecanismos detrás de los fenómenos naturales. Con la revolución científica y el nacimiento de la ciencia moderna, esta búsqueda adquirió una forma sistemática: comprender dejó de significar únicamente describir lo que ocurre, y pasó a implicar la reconstrucción racional de los procesos que producen los fenómenos. En el caso de la diabetes, esta tradición es relevante, pues la enfermedad no puede entenderse únicamente como una alteración en los niveles de glucosa, sino como una desorganización de mecanismos celulares, hormonales y metabólicos que regulan la homeostasis. En condiciones fisiológicas, la glucosa sanguínea se mantiene dentro de ciertos rangos gracias a la acción coordinada de distintas hormonas pancreáticas. La insulina, secretada por las células β , favorece la disminución de la glucosa en sangre; el glucagón, secretado por las células α , promueve la liberación de glucosa almacenada cuando sus niveles disminuyen; y la somatostatina, secretada por las células δ , actúa como regulador local de la actividad de las células α y β —Figura 1.1—. Esta coordinación permite que el organismo responda dinámicamente a estados de hiperglucemia e hipoglucemia —alta y baja glucosa— [20, 26, 37].

Históricamente, la diabetes se estudió principalmente alrededor de la célula β . Esta elección tuvo sentido dado que las células β representan la mayor fracción de la población celular dentro del islote pancreático —una estructura microscópica de entre cincuenta y cuatrocientos micrómetros de diámetro, donde se producen las hormonas reguladoras de la glucosa—, aunque dicha proporción varía entre especies: en islotes humanos constituye aproximadamente el 50–60 % de la población endocrina, mientras que en islotes de ratón alcanza alrededor del 70–80 % [8, 27]. Esta predominancia celular, junto con el papel central de la insulina en la regulación de la glucemia, explica que la alteración en su secreción o acción haya ocupado históricamente un lugar central en la fisiopatología diabética [37]. Sin embargo, con el tiempo se ha hecho evidente que la homeostasis de la glucosa también requiere el papel de los otros tipos celulares en el islote pancreático, particularmente el de la célula α , cuya función es sostener la secreción de glucagón cuando la concentración de glucosa baja y reducirla cuando la glucosa aumenta. Actualmente, hay evidencia de que esa regulación puede fallar en ambas direcciones: el glucagón puede mantenerse elevado durante hiperglucemia y contribuir a sostener la producción de glucosa, o puede no aumentar lo suficiente durante hipoglucemia, debilitando la respuesta contrarreguladora del organismo [5, 17, 18, 20, 26, 43, 44].

Existe, entonces, un consenso general sobre la importancia fisiológica y clínica del glucagón. El problema aparece al intentar explicar cómo se regula su secreción. En condiciones normales, el aumento de glucosa tiende a reducir la secreción de glucagón; en la diabetes, esa supresión puede deteriorarse. La pregunta que queda abierta es ¿qué mecanismos producen esa falla? La célula α puede responder a la glucosa por mecanismos internos, asociados a su metabolismo, su actividad eléctrica, el calcio, el AMPc —adenosín monofosfato cíclico, un mensajero intracelular que amplifica o suprime la exocitosis— y la maquinaria de exocitosis que libera glucagón. También recibe señales locales de células vecinas, en particular insulina proveniente de la célula β . En una medición hormonal final, estas capas aparecen mezcladas, de modo que un mismo comportamiento puede ser compatible con más de una explicación [1, 26, 46, 50].

Este trabajo parte de este problema interpretativo. Se construye un modelo matemático acoplado entre una célula pancreática α y una célula pancreática β , con la intención de estudiar cómo interactúan una célula α con regulación intrínseca y una célula β capaz de producir insulina dinámicamente.

Del problema clínico al problema mecanicista

El islote pancreático puede entenderse como una red local de comunicación hormonal. Las células β secretan insulina, las células α secretan glucagón y las células δ secretan somatostatina. Estas hormonas viajan por la sangre y producen efectos sistémicos, aunque nuestro interés es dentro del islote donde funcionan como señales paracrinas —señales locales que modifican la actividad de células vecinas sin necesidad de circular por la sangre— [8, 19, 25, 35, 49].

En la búsqueda de una explicación mecanicista de la falla de la red local en diabetes, es necesario rastrear la cadena que conecta glucosa, metabolismo, excitabilidad eléctrica, calcio, AMPc, exocitosis y señales paracrinas. Se hace énfasis en esto porque distintas rutas pueden producir respuestas hormonales parecidas. Una disminución de glucagón

durante periodos de glucosa elevada, puede surgir de cambios en la conductancia de los canales $K_{ATP,\alpha}$ —canales de potasio (K^+) que se cierran cuando aumenta el ATP intracelular, conectando así el estado energético de la célula con su actividad eléctrica—, de la modulación del AMPc, de la disponibilidad de canales de calcio — Ca^{2+} —, de alteraciones en la maquinaria exocítica, de señales locales como insulina o somatostatina, o de una combinación de estas vías [1, 48, 50, 51].

La esencia de un modelo matemático es permitir hacer explícitos los supuestos que se toman, colocar cada mecanismo en una variable concreta y explorar sus consecuencias dentro de una dinámica completa. El propósito principal de este trabajo es construir una arquitectura suficientemente cercana a la evidencia experimental, para estudiar cómo una señal dinámica de insulina puede modular una célula α que ya posee regulación intrínseca por glucosa, y de qué manera reacciona la célula β a la secreción de la célula α .

De cara al modelado, se debe tener presente que las señales que conectan a las células se producen dentro del propio sistema. La célula β debe generar una salida de insulina a partir de su actividad eléctrica, metabólica y exocítica, mientras que la célula α debe hacer lo propio con la secreción de glucagón. Después, esas secreciones deben transformarse en concentraciones hormonales efectivas, porque una célula vecina no responde a cada evento elemental de exocitosis, sino a una señal local que ha pasado por difusión, mezcla, degradación y depuración en un espacio común [47, 49].

Los datos experimentales sobre pulsos hormonales refuerzan esta propuesta. Se han observado relaciones temporales entre pulsos de insulina, glucagón y somatostatina, a veces con patrones de oposición entre glucagón y las otras hormonas [28, 29, 40]. La idea de representar concentraciones hormonales locales mediante ecuaciones de producción y eliminación aparece de manera explícita en el modelo $\beta/\alpha/\delta$ de Watts y colaboradores, donde insulina, glucagón y somatostatina median interacciones paracrinas entre los tres tipos celulares [49]. En este trabajo se retoma esa intuición, concentrando el análisis en el eje de la interacción entre la célula α y la célula β .

La célula δ queda fuera del modelado por una decisión metodológica. Su papel fisiológico es relevante, pues la somatostatina participa en la coordinación del islote y en la inhibición de glucagón [6, 22, 25, 35]. Sin embargo, los modelos matemáticos detallados que describen su dinámica eléctrica y secretora siguen siendo objeto de desarrollo activo, y su incorporación rigurosa exige una base que va más allá del alcance de este trabajo [23].

El aporte principal de este trabajo consiste en sustituir, dentro de un esquema de acoplamiento $\alpha \leftrightarrow \beta$, una descripción de la célula α centrada principalmente en su actividad eléctrica por una formulación que incorpora regulación metabólica y de señalización. A partir de esta arquitectura, se estudia el paso de baja a alta glucosa y el regreso a baja glucosa, observando de manera conjunta la caída de la secreción de glucagón y el aumento de la secreción de insulina, así como el comportamiento inverso durante la recuperación. La estructura de este trabajo responde a ese propósito.

En el Capítulo 1, se establece el lenguaje matemático y fisiológico necesario para formular células pancreáticas excitables como sistemas dinámicos, y ubica los modelos de célula α y célula β que sirven como punto de partida. El Capítulo 2 presenta la arquitectura matemática del acoplamiento, incluyendo el mecanismo B-shift por el cual la insulina modifica la sensibilidad funcional de los canales $K_{ATP,\alpha}$, la acción del glucagón sobre la cascada secretora de la célula β y la construcción compartimental de las concentraciones hormonales efectivas. El Capítulo 3 muestra las simulaciones realizadas para verificar los

módulos aislados, estudiar el efecto del B-shift y analizar protocolos dinámicos de cambio de glucosa. El Capítulo 4 sintetiza el alcance explicativo del modelo, discute sus límites y plantea extensiones posibles. Finalmente, el Apéndice reúne las variables, parámetros, calibraciones y detalles numéricos necesarios para reproducir el esquema computacional.

Antecedentes

El propósito de este capítulo es construir el lenguaje matemático y fisiológico con el que se formulará el modelo acoplado $\alpha \leftrightarrow \beta$.

1.1. Células excitables como sistemas dinámicos

Una célula pancreática puede entenderse como un sistema dinámico: un conjunto de variables de estado $\mathbf{x}(t) \in \mathbb{R}^n$ cuya evolución está gobernada por un campo vectorial, donde $\mathbf{x}$ reúne el potencial de membrana, las concentraciones de calcio $[\text{Ca}^{2+}]$, las variables metabólicas, los mensajeros intracelulares y las tasas de secreción hormonal. Estas variables evolucionan acopladas, de tal manera que un cambio, por ejemplo en la glucosa externa se propaga hacia la excitabilidad eléctrica, la entrada de calcio, la exocitosis y, finalmente, la concentración efectiva de una hormona en el microambiente del islote.

El paradigma que propone esta representación fue establecido por Hodgkin y Huxley en 1952 para el axón gigante de un calamar de tamaño común, pero su lógica se ha extendido hasta las células del islote pancreático [3, 30, 37, 48]. La idea central es que la membrana celular puede modelarse como un circuito eléctrico: la bicapa lipídica funciona como un capacitor que almacena carga, y los canales iónicos actúan como resistencias cuya conductancia varía dinámicamente en respuesta al voltaje, al tiempo o a señales intracelulares. Una conductancia alta significa que el canal está mayoritariamente abierto y el ion correspondiente puede fluir con facilidad; una conductancia baja significa que es más complicado que un ion pueda atravesar el canal. El balance instantáneo entre las corrientes iónicas que entran y salen determina el voltaje de membrana en cada momento.

Matemáticamente, si $\mathbf{x}(t)$ denota el vector de variables de estado, el sistema puede escribirse como

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = F(\mathbf{x}; p, G(t)), \quad (1.1)$$

donde p representa el conjunto de parámetros del sistema y $G(t)$ denota la glucosa externa. El vector $\mathbf{x}$ puede incluir el potencial de membrana V , variables de compuerta, concentraciones de calcio, variables metabólicas, mensajeros intracelulares como el AMPc y variables secretoras. Los parámetros p fijan propiedades del sistema, como conductancias máximas, constantes de tiempo o semisaturaciones. Una condición inicial $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0$ completa la formulación del problema de valor inicial [45].

La apertura de los canales iónicos se representa mediante variables de compuerta —usualmente denotadas por m , h o n —, que indican la fracción efectiva de canales en un estado funcional determinado. Cada variable de compuerta q obedece una ecuación

diferencial de la forma

$$\frac{dq}{dt} = \frac{q_\infty(V) - q}{\tau_q(V)}, \quad (1.2)$$

donde $q_\infty(V)$ es el valor de equilibrio asociado al voltaje V y $\tau_q(V)$ es la constante de tiempo con la que la compuerta se aproxima a dicho equilibrio. Si τ_q es pequeña, la compuerta responde rápidamente a los cambios de voltaje; si es grande, su evolución conserva mayor dependencia del estado previo. Esta dinámica permite que distintos canales se activen e inactiven en diferentes escalas temporales.

La corriente a través de una familia de canales para la especie iónica i , se escribe usando una forma conductiva de la ley de Ohm

$$I_i = \bar{g}_i m_i^{a_i} h_i^{b_i} (V - E_i), \quad (1.3)$$

donde $\bar{g}_i$ es la conductancia máxima, m_i y h_i son variables de activación e inactivación, respectivamente, a_i y b_i son exponentes que determinan su cooperatividad, y E_i es el potencial de reversión —el valor de V para el cual la corriente iónica neta se anula—. A partir de esta descripción, la evolución del potencial de membrana se obtiene mediante la ley de corrientes de Kirchhoff

$$C_m \frac{dV}{dt} = - \sum_i I_i(\mathbf{x}; p, G(t)) + I_{\text{ext}}, \quad (1.4)$$

donde C_m es la capacitancia de membrana e I_{ext} representa una corriente externa aplicada, cuando esta se considera.

1.1.1. Existencia y unicidad de soluciones

La formulación anterior define un problema de valor inicial para un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Por ello, es necesario garantizar que, una vez fijados los parámetros p , el protocolo de glucosa $G(t)$ y la condición inicial $\mathbf{x}_0$, la evolución temporal del sistema está matemáticamente bien determinada.

Sea $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ un conjunto abierto que contiene los estados fisiológicamente admisibles del modelo, y sea

$$F : \Omega \longrightarrow \mathbb{R}^n, \quad F(\mathbf{x}) = (F_1(\mathbf{x}), \dots, F_n(\mathbf{x})).$$

Consideremos el problema de valor inicial

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = F(\mathbf{x}), \quad \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0, \quad \mathbf{x}_0 \in \Omega. \quad (1.5)$$

Teorema 1.1 (Existencia y unicidad [36, Teorema 3.2]). *Supóngase que F es de clase C^1 en Ω ; es decir, que cada componente F_i y sus derivadas parciales*

$$\frac{\partial F_i}{\partial x_j}, \quad i, j = 1, \dots, n,$$

son continuas en Ω . Entonces, para cada condición inicial $\mathbf{x}_0 \in \Omega$, existe $\tau > 0$ y una solución

$$\mathbf{x} : (t_0 - \tau, t_0 + \tau) \longrightarrow \Omega$$

del problema de valor inicial (1.5). Además, dicha solución es única: si $\mathbf{x}(t)$ y $\mathbf{y}(t)$ son dos soluciones con la misma condición inicial,

$$\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{x}_0,$$

entonces

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{y}(t)$$

en todo intervalo donde ambas soluciones estén simultáneamente definidas.

Para una demostración detallada de este resultado, véase A4.5.

En los modelos de este trabajo, para cada valor fijo de los parámetros p y para cada tramo del protocolo en el que la glucosa permanece constante, el sistema (1.1) toma la forma

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = F_G(\mathbf{x}; p), \quad (1.6)$$

donde G es la glucosa externa —constante en ese intervalo temporal—. Las componentes de $F_G(\mathbf{x}; p)$ están formadas por combinaciones finitas y composiciones de funciones suaves: términos lineales, funciones exponenciales, funciones tipo Boltzmann, funciones de Hill y ecuaciones de balance para variables celulares o compartimentales. Como estas operaciones preservan la regularidad C^1 , basta verificar que no se introduzcan singularidades en el dominio donde se interpreta el modelo¹. Para ello, se considera un dominio fisiológico $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ en el cual las variables de estado permanecen en rangos biológicamente admisibles y los parámetros con significado de constantes de tiempo, semisaturaciones, conductancias máximas o concentraciones de referencia son positivos. En particular, los denominadores presentes en las expresiones del modelo no se anulan en Ω . Por tanto, cada componente de F_G posee derivadas parciales continuas respecto a las variables de estado y, en consecuencia,

$$F_G(\cdot; p) \in C^1(\Omega; \mathbb{R}^n).$$

Así, en cada tramo de glucosa constante, el sistema satisface las hipótesis del teorema de existencia y unicidad. En consecuencia, para toda condición inicial fisiológicamente admisible $\mathbf{x}_0 \in \Omega$, existe un intervalo de tiempo en el cual el modelo posee una única solución.

El resultado anterior es local, es decir, garantiza existencia y unicidad mientras la trayectoria permanezca dentro del dominio Ω . En este trabajo no se construye una región positivamente invariante para todo el sistema acoplado, pero sí se verifica la admisibilidad fisiológica de las trayectorias. En particular, las conductancias definidas mediante funciones exponenciales y residuos positivos permanecen positivas por construcción; los parámetros que aparecen como constantes de tiempo, semisaturaciones, conductancias máximas o concentraciones de referencia se toman estrictamente positivos, de modo que los denominadores del modelo no se anulan en el dominio de simulación; las concentraciones de calcio y las variables compartimentales se mantienen no negativas para las condiciones iniciales utilizadas; y el potencial de membrana permanece, en las simulaciones reportadas, dentro del intervalo fisiológicamente esperado, aproximadamente $[-80, 20]$ mV. Esto

¹Si $f, g \in C^1(\Omega)$ con $g(\mathbf{x}) \neq 0$ en Ω , entonces $f + g$, fg , αf y f/g pertenecen a $C^1(\Omega)$; si además $\Phi \in C^1(\Omega; V)$ y $H \in C^1(V; \mathbb{R}^m)$, entonces $H \circ \Phi \in C^1(\Omega; \mathbb{R}^m)$. Ambos hechos se siguen de las reglas del producto, cociente y cadena; véase [39, Teoremas 5.3, 9.15 y 9.21] o [16, Secs. 3.1 y 3.3].

permite interpretar la solución numérica como una trayectoria fisiológicamente admisible durante el protocolo considerado.

Cuando el protocolo de glucosa es constante por tramos, la condición final de cada tramo se utiliza como condición inicial del siguiente. Por la unicidad local en cada tramo y por la verificación de admisibilidad fisiológica descrita arriba, la trayectoria concatenada queda unívocamente determinada durante el protocolo completo considerado.

1.2. Modelos de célula β y α en el islote y sus interacciones

1.2.1. Célula beta β

La búsqueda de una comprensión mecanicista de la secreción hormonal pancreática empezó históricamente con la célula β , cuya dinámica ha sido estudiada durante décadas tanto experimentalmente como mediante modelación matemática [2, 3, 10, 11, 12, 13, 37].

El modelo de *phantom bursting* de Bertram, Sherman y colaboradores fue uno de los primeros en reproducir de manera unificada la diversidad de patrones de bursting observados en células β [2]. El término *phantom burster* describe la situación en que las oscilaciones aparentes de la célula son producidas por la interacción de dos o más procesos lentos que, individualmente, no generarían oscilaciones. Posteriormente, extendieron esta idea hacia un modelo de doble oscilador, donde se distinguen dos subsistemas acoplados: uno eléctrico-calcígeno y uno glucolítico-mitocondrial, capaz de oscilar lentamente por retroalimentación enzimática [3, 4].

La descripción de la célula β se completa cuando se incorpora una cascada de exocitosis. El calcio intracelular no libera insulina de manera instantánea; los gránulos de insulina deben pasar por estados de maduración, acoplamiento a la membrana y fusión antes de liberarse. Chen, Wang y Sherman propusieron un modelo cinético de exocitosis que distingue pools de gránulos con diferente disponibilidad para la secreción y permite estudiar cómo la vía amplificadora de la secreción modifica la liberación de insulina [14]. En este trabajo, la célula β se usará como fuente dinámica de insulina, lo cual implica que la señal que llega a la célula α es el resultado de la actividad eléctrica, metabólica y secretora de la célula β . La forma matemática usada en este trabajo se describe en la Sección 2.1.1.

1.2.2. Célula alfa α

El éxito de los modelos de célula β proporcionó herramientas conceptuales para abordar la célula α , pero el traslado hacia su fisiología no es directo. Las células α y β comparten varios elementos. Sin embargo, su respuesta funcional a la glucosa es distinta [26].

Un punto delicado en la célula α es la relación entre la conductancia de los canales de potasio sensibles a ATP, excitabilidad y secreción. En la célula β , el cierre de los canales K_{ATP} inicia la respuesta eléctrica que permite la entrada de Ca^{2+} necesaria para la secreción de insulina. En la célula α , esa lógica no puede aplicarse directamente. Si la conductancia $g_{K_{ATP},\alpha}$ es demasiado alta, la corriente de K^+ que sale de la célula es tan grande que el potencial de membrana se mantiene muy negativo —la célula se hiperpolariza— y la

actividad eléctrica es insuficiente para generar potenciales de acción eficaces. Si $g_{K_{ATP},\alpha}$ es demasiado baja, el potencial de membrana se hace menos negativo —se despolariza— en exceso, lo que inactiva los canales de sodio — Na^+ — y de Ca^{2+} necesarios para sostener los potenciales de acción. Entonces, la secreción de glucagón ocurre en un régimen intermedio de excitabilidad, donde la conductancia $K_{ATP,\alpha}$ permite potenciales de acción con amplitud y duración adecuadas [38, 48, 51]. Esta relación entre $g_{K_{ATP},\alpha}$ y la secreción de glucagón es no monótona y se conoce como la curva en campana de la célula α .

Uno de los primeros modelos matemáticos detallados de célula α que incluye un mecanismo intrínseco, fue propuesto por Watts y Sherman; en él incorporaron una corriente operada por depósitos de Ca^{2+} asociada al retículo endoplásmico —la red de membranas internas que actúa como reservorio de Ca^{2+} dentro de la célula—, como una ruta intrínseca adicional para la regulación de glucagón. Esta corriente se activa cuando los depósitos intracelulares de calcio se vacían, y permite que la célula α mantenga actividad eléctrica incluso bajo condiciones donde la entrada de calcio por canales de membrana se reduce [33, 34, 48].

El modelo de Zmazek y colaboradores constituye la base de la célula α usada en este trabajo [52]. Su importancia está en que organiza la regulación de glucagón mediante lo que sus autores llaman un doble interruptor: una vía metabólica y una vía de señalización. La primera conecta la glucosa con el estado energético de la célula, modifica la razón $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$ —el cociente entre la concentración de adenosín trifosfato y adenosín difosfato: cuando la glucosa es abundante, el metabolismo produce más ATP y la razón aumenta; cuando escasea, predomina el ADP y la razón cae— y, a través de ella, la conductancia $g_{K_{ATP},\alpha}$. La segunda conecta la glucosa con el AMPc intracelular —un mensajero que amplifica o suprime la exocitosis— de manera que cambios en la concentración de glucosa producen cambios en AMPc que afectan la secreción de glucagón con cierta independencia del calcio.

La evidencia experimental que motiva la vía de AMPc fue aportada principalmente por Yu y colaboradores, quienes mostraron que la glucosa puede modular directamente el AMPc en células α sin necesidad de señales de células vecinas [50]. Esto significa que el modelo basal —la célula α sin acoplamiento— ya puede producir una respuesta al cambio de glucosa mediante esa vía, independientemente de la insulina o la somatostatina.

Las principales ecuaciones del bloque α usado en este trabajo se presentan en la Sección 2.1.2.

1.2.3. El acoplamiento como problema dinámico

Existe evidencia experimental de que las células pancreáticas α , β y δ se ven afectadas entre sí por la señalización paracrina de los otros tipos celulares. El modelo de Watts y colaboradores incorpora este hecho, de tal manera que es el antecedente más directo de este trabajo [49]. En su propuesta se formuló un sistema β – α – δ donde las concentraciones locales de insulina, glucagón y somatostatina obedecen ecuaciones de producción y eliminación, de modo que cada hormona es una variable dinámica del sistema. Este trabajo retoma esa intuición, pero con una célula α basada en el doble interruptor y concentrándose en el eje $\alpha \leftrightarrow \beta$.

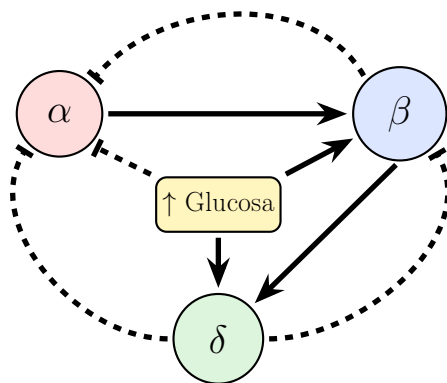


Figura 1.1: Red de interacciones paracrinadas entre células α , β y δ del islote pancreático. Las flechas sólidas indican estimulación y las flechas punteadas indican inhibición. El incremento de glucosa actúa directamente sobre los tres tipos celulares: estimula la secreción de insulina en la célula β , favorece la secreción de somatostatina en la célula δ y suprime la secreción de glucagón en la célula α mediante mecanismos intrínsecos de excitabilidad. A través de sus respectivas hormonas, las células también se regulan entre sí: el glucagón de la célula α potencia la secreción de insulina por la célula β ; la insulina de la célula β suprime la secreción de glucagón por la célula α y estimula a la célula δ ; la somatostatina de la célula δ inhibe la secreción tanto de insulina como de glucagón [49].

Modelos matemáticos

En este capítulo se formula la arquitectura matemática del modelo acoplado. La construcción parte de las formas generales de los bloques celulares y, a partir de ellas, incorpora tres mecanismos de acoplamiento: la acción de la insulina sobre la célula α , representada mediante un corrimiento en la sensibilidad de los canales $K_{ATP,\alpha}$; la acción del glucagón sobre la célula β , asociada con la potenciación de la secreción de insulina; y la interfaz hormonal que transforma la secreción pulsátil en concentraciones efectivas.

2.1. Formas generales de los modelos celulares

Si $X_\alpha(t)$ y $X_\beta(t)$ representan los vectores de estado de la célula α y de la célula β respectivamente, la forma general de cada bloque es

$$\frac{dX_\alpha}{dt} = F_\alpha(X_\alpha, G_{\text{ext}}, I_{\text{eff}}, p_\alpha), \quad (2.1)$$

$$\frac{dX_\beta}{dt} = F_\beta(X_\beta, G_{\text{ext}}, H, p_\beta). \quad (2.2)$$

Donde G_{ext} es la glucosa externa, I_{eff} es la señal efectiva de insulina que actúa sobre la célula α , H es la concentración efectiva de glucagón que actúa sobre la célula β , y p_α, p_β son los conjuntos de parámetros de cada modelo.

2.1.1. Forma general del modelo de célula β

El modelo para la célula β , se toma de la tradición de modelos eléctricos y metabólicos de Bertram y colaboradores, acoplados a una cascada de exocitosis para representar la secreción de insulina [2, 3, 4, 14, 49]. La dinámica eléctrica se escribe como un balance de corrientes iónicas:

$$C_{m,\beta} \frac{dV_\beta}{dt} = -(I_{\text{Ca},\beta} + I_{K,\beta} + I_{K(Ca),\beta} + I_{K(ATP),\beta} + I_{L,\beta}). \quad (2.3)$$

El potencial de membrana V_β cambia como resultado de corrientes de Ca^{2+} — $I_{\text{Ca},\beta}$ —, corrientes de K^+ — $I_{K,\beta}$ —, corrientes de K^+ activadas por el aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ — $I_{K(Ca),\beta}$ —, corrientes de K^+ sensibles a ATP — $I_{K(ATP),\beta}$ — y corrientes de fuga — $I_{L,\beta}$ —. La corriente $I_{K(ATP),\beta}$ conecta metabolismo y excitabilidad: cuando la glucosa aumenta, el metabolismo eleva la razón $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$, cierra canales K_{ATP} , despolariza la membrana,

favorece la entrada de Ca^{2+} y aumenta la secreción de insulina [37]. La idea esencial a tener en cuenta es la cadena dinámica:

$$G_{\text{ext}} \longrightarrow \text{metabolismo}_\beta \longrightarrow I_{K(ATP),\beta} \longrightarrow V_\beta \longrightarrow \text{Ca}_\beta \longrightarrow J_{IS}. \quad (2.4)$$

La salida J_{IS} representa la fuente secretora de insulina. Esta fuente se obtiene de una cascada de exocitosis inspirada en Chen, Wang y Sherman [14]. Una cascada de exocitosis es una secuencia de pasos que los gránulos de insulina deben atravesar antes de fusionarse con la membrana y liberar su contenido. De manera compacta, la fuente secretora se escribe como

$$J_{IS}(t) = \mathcal{S}_\beta(X_{\text{exo},\beta}(t), \text{Ca}_\beta(t), \text{Ca}_{md,\beta}(t)), \quad (2.5)$$

donde $X_{\text{exo},\beta}$ reúne las variables de la cascada exocítica y $\text{Ca}_{md,\beta}$ representa el calcio en microdominios —regiones de alta concentración de calcio que se forman directamente alrededor de los canales de calcio activos y que desencadenan la fusión de los gránulos más cercanos—. Esa implementación se toma del trabajo de Watts y colaboradores [49]

2.1.2. Forma general del modelo de célula α

La célula α se toma del modelo de Zmazek y colaboradores, que organiza la regulación de glucagón mediante dos vías acopladas: una metabólica y una de señalización por AMPc [52]. Esta elección es central en este trabajo, porque permite representar a la célula α como un sistema con respuesta propia frente a la glucosa.

La vía metabólica conecta la glucosa con el estado energético de la célula mediante la razón $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$:

$$G_{\text{ext}} \longrightarrow [\text{ATP}]_\alpha, [\text{ADP}]_\alpha \longrightarrow RAT_\alpha \longrightarrow g_{KATP,\alpha} \longrightarrow I_{KATP,\alpha}, \quad (2.6)$$

donde la razón energética es

$$RAT_\alpha = \frac{[\text{ATP}]_\alpha}{[\text{ADP}]_\alpha}, \quad (2.7)$$

y la corriente K_{ATP} de la célula α es

$$I_{KATP,\alpha} = g_{KATP,\alpha} (V_\alpha - V_K), \quad (2.8)$$

con V_K el potencial de reversión del potasio. La vía de señalización incorpora el papel del AMPc mediante una señal normalizada $f_{\text{cAMP},\alpha}$, definida a partir de la concentración intracelular de AMPc como

$$f_{\text{cAMP},\alpha} = \frac{[\text{cAMP}]_\alpha - [\text{cAMP}]_{\text{mín}}}{[\text{cAMP}]_{\text{máx}} - [\text{cAMP}]_{\text{mín}}}. \quad (2.9)$$

Esta cantidad adimensional resume el estado relativo de la señalización por AMPc en la célula α y se utiliza para modular la secreción de glucagón. En particular, su acción indirecta sobre la entrada de calcio se representa escalando las corrientes de Ca^{2+} mediante el factor

$$f_{\text{indirect}} = 1 - k_{\text{indirect}}(1 - f_{\text{cAMP},\alpha}), \quad (2.10)$$

de modo que el balance de corrientes de la célula α queda

$$C_{m,\alpha} \frac{dV_\alpha}{dt} = - \left[f_{\text{indirect}} (I_{CaL,\alpha} + I_{CaP/Q,\alpha} + I_{CaT,\alpha}) + I_{Na,\alpha} + I_{K,\alpha} + I_{K_{ATP},\alpha} + I_{KA,\alpha} + I_{L,\alpha} + I_{SOC,\alpha} \right]. \quad (2.11)$$

El potencial de membrana V_α cambia como resultado de corrientes de Ca^{2+} tipo L — $I_{CaL,\alpha}$ —, tipo P/Q — $I_{CaP/Q,\alpha}$ — y tipo T — $I_{CaT,\alpha}$ —, corrientes de Na^+ — $I_{Na,\alpha}$ —, corrientes de K^+ — $I_{K,\alpha}$ —, corrientes de K^+ sensibles a ATP — $I_{K_{ATP},\alpha}$ —, corrientes de K^+ tipo A — $I_{KA,\alpha}$ —, corrientes de fuga — $I_{L,\alpha}$ — y corrientes operadas por depósitos — $I_{SOC,\alpha}$ —. Las corrientes de calcio tipo L y P/Q corresponden a canales activados por alto voltaje, asociados con la entrada de Ca^{2+} durante la fase despolarizada de la actividad eléctrica. La corriente tipo T corresponde a canales de calcio activados por bajo voltaje y de carácter transitorio, capaces de participar en la activación inicial de la célula.

Además, una ruta directa del AMPc actúa sobre la maquinaria exocítica, de modo que la secreción instantánea de glucagón se escribe como

$$GS_\alpha(t) = \mathcal{S}_\alpha(\text{Ca}_{P/Q,\alpha}(t), \text{Ca}_{L,\alpha}(t), \text{Ca}_{m,\alpha}(t), f_{cAMP,\alpha}(t)). \quad (2.12)$$

Aquí, $GS_\alpha(t)$ representa la secreción instantánea de glucagón, no la concentración hormonal efectiva que percibe la célula β . La función $\mathcal{S}_\alpha$ resume el bloque exocítico de la célula α y depende de señales de Ca^{2+} asociadas con los microdominios alrededor de los canales P/Q y L— representadas por $\text{Ca}_{P/Q,\alpha}$ y $\text{Ca}_{L,\alpha}$, respectivamente—. El término $\text{Ca}_{m,\alpha}$ representa la variable adicional de Ca^{2+} submembranal, mientras que $f_{cAMP,\alpha}$ incorpora la modulación directa del AMPc sobre la maquinaria exocítica. El paso de $GS_\alpha(t)$ a una concentración paracrina efectiva se realiza mediante la interfaz hormonal que se describe más adelante.

2.2. Modelación del efecto de la insulina sobre la célula α

La señal $\beta \rightarrow \alpha$ se formula a partir de la acción de la insulina sobre la sensibilidad de los canales $K_{ATP,\alpha}$. La motivación experimental proviene de trabajos donde productos secretados por la célula β , incluida la insulina, modifican la actividad de canales K_{ATP} en células α e inhiben la secreción de glucagón [24], y de evidencia que sugiere que la insulina puede modificar la sensibilidad de estos canales al bloqueo por ATP [32]. En conjunto, estas observaciones permiten formular una hipótesis concreta: la insulina es una señal que desplaza la relación entre estado energético y conductancia $K_{ATP,\alpha}$.

La conductancia basal de la célula α se escribe como una función decreciente de la razón $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$:

$$g_{K_{ATP},\alpha}^0 = A_K \exp(-B_K R_{ATP,\alpha}) + g_{\text{res}}. \quad (2.13)$$

donde A_K fija el rango máximo de conductancia sensible al estado energético, B_K representa la sensibilidad efectiva de la conductancia al estado energético y g_{res} representa la conductancia residual. La acción de la insulina se introduce modificando el parámetro de sensibilidad:

$$B_K \mapsto B_K - \Delta B(I_{\text{eff}}), \quad (2.14)$$

de modo que la conductancia con acoplamiento queda

$$g_{K_{ATP},\alpha}^B = A_K \exp(-[B_K - \Delta B(I_{\text{eff}})] RAT_\alpha) + g_{\text{res}}. \quad (2.15)$$

La señal efectiva de insulina se define como $I_{\text{eff}}(t) = \eta_{\beta\alpha} I(t)$, donde $I(t)$ es la concentración efectiva de insulina producida por la célula β y $\eta_{\beta\alpha}$ representa la fracción funcional de esa señal que alcanza a la célula α , recogiendo efectos de difusión, geometría, degradación y disponibilidad local. En este trabajo se usa $\eta_{\beta\alpha} = 0.10$, de modo que la señal paracrina efectiva corresponde al 10 % de la insulina compartimental generada por el bloque β . Esta elección fija una escala fisiológicamente plausible para el acoplamiento: para valores máximos de $I(t)$ del orden de 2–3 nM, observados en el protocolo simulado, se obtiene $I_{\text{eff}} \approx 200\text{--}300$ pM, es decir, una concentración comparable con el valor usado para K_I . Este orden de magnitud es consistente con las estimaciones de concentraciones locales de insulina en islotes humanos reportadas por Wang y colaboradores [47]. El corrimiento de sensibilidad se toma como una función tipo Hill:

$$\Delta B(I_{\text{eff}}) = \Delta B_{\text{máx}} \frac{I_{\text{eff}}}{K_I + I_{\text{eff}}}, \quad (2.16)$$

donde $\Delta B_{\text{máx}}$ fija el corrimiento máximo posible y K_I es la concentración efectiva de insulina para la cual el corrimiento alcanza la mitad de su valor máximo. Con esta implementación, si no hay insulina, entonces $\Delta B = 0$ y se recupera la conductancia basal; si la insulina aumenta, el corrimiento crece de manera gradual; y, para concentraciones altas de insulina, el efecto se aproxima a $\Delta B_{\text{máx}}$. Los detalles de la calibración se muestran en la Sección A2.

Con esta formulación se definen dos variantes del modelo acoplado. La primera es el modelo basal M_0 , en el cual la insulina no desplaza la sensibilidad de los canales $K_{ATP,\alpha}$:

$$M_0 : \quad \Delta B(I_{\text{eff}}) \equiv 0, \quad g_{K_{ATP},\alpha} = g_{K_{ATP},\alpha}^0. \quad (2.17)$$

La segunda es el modelo con B-shift, denotado por M_B , en el que la insulina modifica el parámetro efectivo de sensibilidad metabólica mediante

$$M_B : \quad \Delta B(I_{\text{eff}}) = \Delta B_{\text{máx}} \frac{I_{\text{eff}}}{K_I + I_{\text{eff}}}, \quad \Delta B_{\text{máx}} = 0.307, \quad K_I = 300 \text{ pM}. \quad (2.18)$$

Nótese que una disminución del parámetro efectivo $B_K - \Delta B$ hace que, para un mismo RAT_α , la conductancia $g_{K_{ATP},\alpha}$ sea mayor que en el caso basal. Esta modificación desplaza el punto de operación de la célula α dentro de la curva en campana: dependiendo del régimen en que se encuentre la célula, un aumento de conductancia puede llevarla hacia un régimen de menor secreción —si ya operaba cerca del pico— o de mayor secreción —si estaba en el extremo despolarizado—. La idea global de esta implementación está en la cadena

$$I_{\text{eff}} \longrightarrow \Delta B \longrightarrow g_{K_{ATP},\alpha} \longrightarrow V_\alpha \longrightarrow \text{Ca}_\alpha \longrightarrow GS_\alpha, \quad (2.19)$$

y la secreción de glucagón que resulta es una consecuencia de la dinámica interna.

Este trabajo no incorpora la hipótesis alternativa que atribuye a la insulina una inhibición del AMPc mediante una vía tipo PDE3B —una fosfodiesterasa que degrada AMPc y, por

tanto, reduce la señalización intracelular mediada por este segundo mensajero— [21, 42]. Esta decisión se toma por consistencia con el modelo base y con la evidencia experimental reciente. En particular, Yu y colaboradores muestran, mediante mediciones dinámicas de AMPc, que la insulina no tiene lo afecta de forma significativa [50]. Esta hipótesis es precisamente la que Zmazek y colaboradores incorporan en su modelo como una vía intrínseca de regulación de la exocitosis [52].

2.3. Modelación del efecto del glucagón sobre la célula β

Fisiológicamente, el glucagón puede activar receptores acoplados a proteínas específicas en la célula β , incrementar el AMPc de la célula y potenciar la exocitosis de insulina [9, 31, 41, 49].

Dentro de la célula β , los gránulos de insulina transitan por una secuencia de estados N_x , $x \in \{1, 2, 3, 4, 5, 6, F, R\}$, cada uno de los cuales representa una etapa de la llamada “cascada de exocitosis”, que puede representarse esquemáticamente como

$$N_6 \rightarrow \cdots \rightarrow N_F \xrightarrow{r_2} N_R \xrightarrow{\text{Ca}^{2+}} \text{liberación}, \quad (2.20)$$

donde N_R es la población lista para liberarse. La tasa r_2 controla el paso de *priming*—el proceso por el cual los gránulos se acoplan a la membrana y quedan en posición de fusionarse— y puede ser potenciada por señales amplificadoras como el AMPc. En este trabajo, la acción del glucagón se introduce como lo hacen Watts y colaboradores en su artículo publicado en 2016: haciendo que la tasa r_2 dependa de la concentración efectiva de glucagón $H(t)$ a través de un prefactor regulado por glucagón, mientras que la tasa completa conserva su dependencia con el calcio de la célula β . En particular,

$$r_2(H, c_\beta) = r_2^0(H) \frac{c_\beta}{c_\beta + K_{P2}}, \quad (2.21)$$

donde

$$r_2^0(H) = \frac{0.004}{1 + \exp[-(H - 15)]} + 0.006. \quad (2.22)$$

Aquí, c_β es el Ca^{2+} citosólico, $r_2^0(H)$ representa el prefactor de la tasa de *priming* modulado por glucagón, y K_{P2} determina la escala de sensibilidad al calcio en esta etapa de la cascada secretora. Con esta modificación, de manera general, la fuente secretora de insulina esta dada por

$$J_{IS}(t) = \mathcal{S}_\beta(X_{\text{exo},\beta}(t), \text{Ca}_\beta(t), \text{Ca}_{\text{md},\beta}(t), r_2(H(t), c_\beta(t))). \quad (2.23)$$

Así, el efecto del glucagón se coloca en una variable interna de la cascada secretora, lo que permite conservar la lógica mecanicista del bloque β . La cadena de esta dirección puede resumirse como

$$GS_\alpha(t) \longrightarrow H(t) \longrightarrow r_2(H, c_\beta) \longrightarrow X_{\text{exo},\beta}(t) \longrightarrow J_{IS}(t) \longrightarrow I(t). \quad (2.24)$$

2.4. Acoplamiento e interacción $\alpha \leftrightarrow \beta$

Debido a la construcción de los modelos, las salidas directas de los bloques celulares son señales secretoras que pueden ser pulsátiles. En particular, $GS_\alpha(t)$ fluctúa en sincronía con la actividad eléctrica y la entrada de calcio. Una célula vecina no percibe cada evento individual de exocitosis como una señal paracrina independiente; lo que recibe es una señal local ya transformada por difusión, mezcla, degradación y depuración en el microambiente del islote. Por ello, el acoplamiento no debe identificar directamente la secreción instantánea con la concentración hormonal efectiva. Para representar este cambio de escala, se introduce una interfaz de acoplamiento paracrino que separa tres magnitudes dinámicas: la secreción celular instantánea, la fuente hormonal efectiva y la concentración local que actúa sobre la célula vecina. Esta separación sigue la lógica de los modelos de islote en los que las hormonas se secretan hacia un espacio común bien mezclado, con una etapa adicional que permite traducir una señal celular rápida y pulsátil en una variable hormonal local de evolución más lenta [49].

$$\text{secreción instantánea} \longrightarrow \text{fuente hormonal efectiva} \longrightarrow \text{concentración paracrina local.} \quad (2.25)$$

En términos de las variables del modelo, esta interfaz puede escribirse como

$$GS_\alpha(t) \longrightarrow J_{GS}(t) \longrightarrow H(t), \quad (2.26)$$

donde $GS_\alpha(t)$ representa la secreción producida por la célula alfa, $J_{GS}(t)$ la fuente hormonal efectiva después del promedio o filtrado temporal, y $H(t)$ la concentración paracrina local disponible para modular la dinámica de la célula beta.

La primera etapa calcula un promedio de la secreción en una ventana de duración Δt_w . Si $[t_k, t_{k+1}]$ es la k -ésima ventana, se define

$$\overline{GS}_\alpha^{(k)} = \frac{1}{\Delta t_w} \int_{t_k}^{t_{k+1}} GS_\alpha(t) dt. \quad (2.27)$$

Este promedio conserva la información global de secreción en la ventana y, a su vez, evita que cada oscilación rápida se traduzca directamente en una señal paracrina. El segundo paso convierte la secreción media en una fuente dimensional:

$$J_{GS}^{(k)} = K_{GS} \overline{GS}_\alpha^{(k)}. \quad (2.28)$$

El factor K_{GS} es una constante de escala que conecta las unidades internas del modelo con una concentración hormonal efectiva. Se calibra una sola vez para reproducir un nivel basal de glucagón en glucosa baja y se mantiene fijo durante todas las simulaciones.

El tercer paso introduce un filtro de primer orden sobre la fuente escalada:

$$\tau_{JGS} \frac{d\tilde{J}_{GS}}{dt} = J_{GS} - \tilde{J}_{GS}, \text{ donde } \tilde{J}_{GS} \text{ es la fuente filtrada de glucagón.} \quad (2.29)$$

Un filtro de primer orden es una ecuación diferencial lineal que da más peso a los valores recientes de la señal de entrada y amortigua las fluctuaciones rápidas —es lo que en

procesamiento de señales se llama un filtro pasa-bajas—. Aquí representa el tiempo que tarda la secreción pulsátil en transformarse en una señal hormonal efectiva para la célula vecina. La constante τ_{JGS} es un parámetro que resume mezcla, difusión, volumen local y dinámica del compartimento. Si J_{GS} se considera constante dentro de una ventana de tiempo $[t_k, t_{k+1}]$, la solución exacta de 2.29 es

$$\tilde{J}_{GS}^{(k+1)} = \tilde{J}_{GS}^{(k)} + \left(J_{GS}^{(k)} - \tilde{J}_{GS}^{(k)} \right) \left[1 - \exp\left(-\frac{\Delta t_w}{\tau_{JGS}} \right) \right]. \quad (2.30)$$

Siguiendo la formulación compartimental de Watts y colaboradores, se asume que la hormona secretada por la célula α se incorpora a un espacio extracelular común, efectivo y bien mezclado [49]. La ecuación para la dinámica de $H(t)$ se escribe como

$$\frac{dH}{dt} = \frac{\tilde{J}_{GS}}{v_c} - f_a H, \quad (2.31)$$

donde $\tilde{J}_{GS}$ representa la tasa efectiva de secreción de glucagón producida por la célula α , v_c es el volumen efectivo del compartimento común y f_a es una tasa efectiva de eliminación. El primer término convierte el flujo secretor en una tasa de cambio de concentración, mientras que el segundo resume procesos de dilución, degradación o recambio hormonal en el espacio considerado.

De manera análoga, la concentración efectiva de insulina $I(t)$ se describe por

$$\frac{dI}{dt} = \frac{J_{IS}}{v_c} - f_I I, \quad (2.32)$$

donde J_{IS} es la tasa de secreción de insulina producida por la célula β y f_I es la tasa efectiva de eliminación correspondiente.

Con esto, el lazo completo del sistema queda expresado por la cadena

$$X_\alpha \longrightarrow GS_\alpha \longrightarrow \tilde{J}_{GS} \longrightarrow H \longrightarrow r_2(H) \longrightarrow X_\beta \longrightarrow J_{IS} \longrightarrow I \longrightarrow I_{\text{eff}} \longrightarrow g_{KATP,\alpha}. \quad (2.33)$$

En la implementación computacional, el acoplamiento se realiza por ventanas. Dentro de cada ventana se integra la célula α , se calcula $\overline{GS}_\alpha^{(k)}$, se actualiza la fuente filtrada de glucagón, se integra la célula β con la señal H , se calcula J_{IS} y se actualizan las concentraciones hormonales H e I , véase el Algoritmo 3.

El esquema por ventanas introduce un retardo numérico de tamaño Δt_w , porque la señal I_{eff} que alimenta al bloque α durante la ventana k proviene de la concentración hormonal actualizada hasta la ventana anterior. En las simulaciones se usa $\Delta t_w = 500 \text{ ms} = 0.5 \text{ s}$, mientras que la escala del filtrado de glucagón es $\tau_{JGS} = 20 \text{ s}$. Por tanto,

$$\frac{\Delta t_w}{\tau_{JGS}} = \frac{0.5 \text{ s}}{20 \text{ s}} = 0.025. \quad (2.34)$$

Este cociente mide la separación entre la escala de actualización del acoplamiento y la escala característica sobre la que se suaviza la señal hormonal. En particular, la actualización exacta del filtro de primer orden amortigua la contribución del estado previo mediante el factor $e^{-\Delta t_w / \tau_{JGS}} = e^{-0.025} \approx 0.9753$, de modo que las diferencias entre ventanas sucesivas quedan incorporadas de forma gradual en la variable filtrada. Además, las

variaciones hormonales relevantes del protocolo se organizan en escalas del orden de minutos, mientras que la ventana de acoplamiento tiene una duración de 0.5, s. Así, el retardo introducido por el esquema por ventanas permanece por debajo de la escala temporal en la que evoluciona la señal hormonal efectiva. Esta relación de escalas permite mantener la separación entre dos niveles de descripción: la secreción rápida calculada por los bloques celulares en cada ventana y la evolución lenta de las concentraciones hormonales que median el acoplamiento paracrino.

CAPÍTULO 3

Simulaciones

3.1. Respuesta de los módulos celulares aislados

Antes de estudiar el acoplamiento completo, se evaluaron por separado las respuestas de cada módulo.

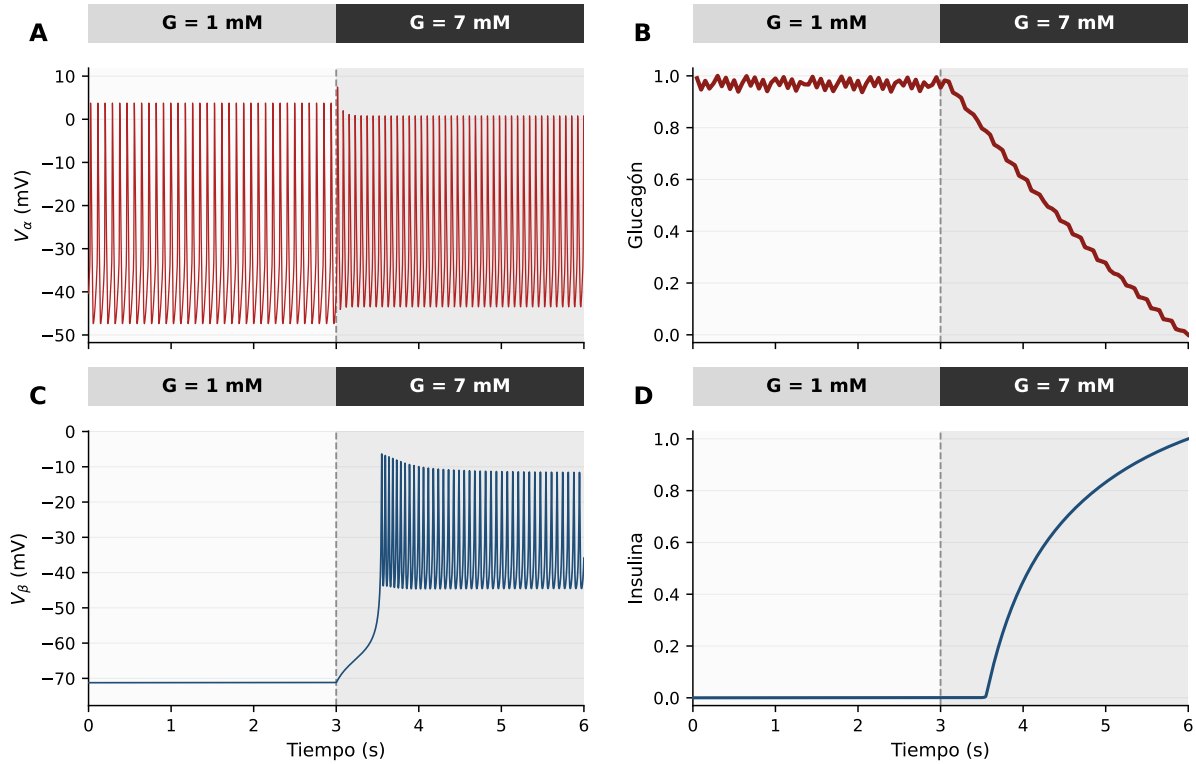


Figura 3.1: Respuesta aislada de los módulos α y β ante cambios de glucosa. En los paneles **A** y **B** se observa la célula α : a baja glucosa presenta actividad eléctrica robusta y secreción de glucagón elevada, mientras que al aumentar la glucosa la secreción disminuye. En los paneles **C** y **D** se observa el módulo β : a baja glucosa permanece cerca del reposo, mientras que a glucosa elevada entra en actividad eléctrica y secreta insulina. Los valores de glucagón e insulina se muestran en unidades arbitrarias, normalizadas al valor máximo de cada señal.

3.2. Verificación de la sensibilidad de K_{ATP}

La primera verificación consiste en comparar la forma funcional usada para representar la sensibilidad de los canales K_{ATP} al ATP con datos experimentales de corrientes K_{ATP} . En términos fisiológicos, la insulina se interpreta como un desplazamiento efectivo de la sensibilidad aparente al ATP [24, 50, 52].

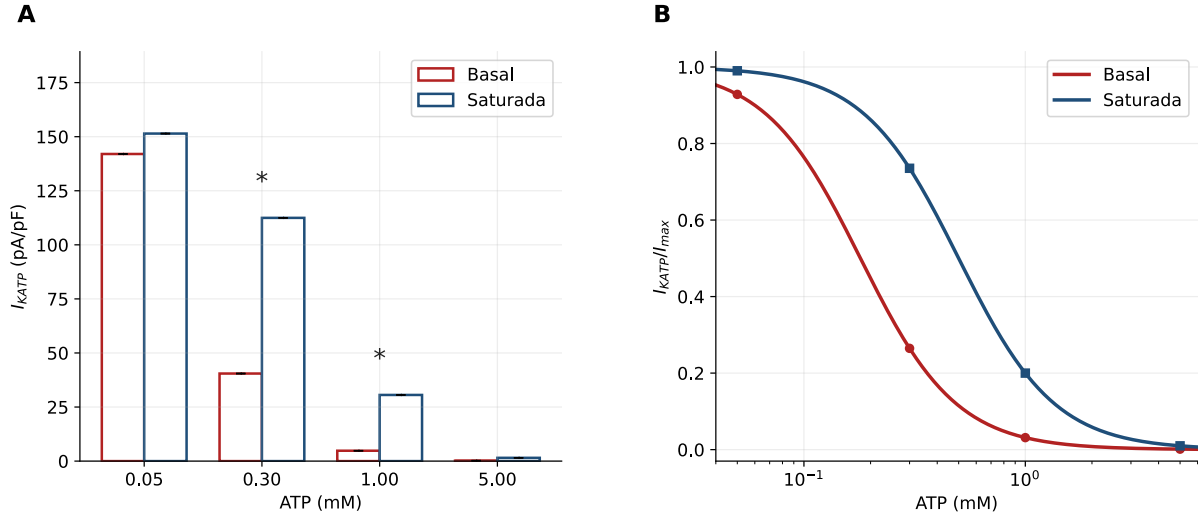


Figura 3.2: Verificación de la relación entre ATP y corriente K_{ATP} obtenida a través del modelo. En el panel **A** se observa que a concentraciones intermedias de ATP, la condición saturada presenta mayor corriente K_{ATP} , mientras que en ATP muy bajo o muy alto las diferencias se reducen. El panel **B** representa esta observación mediante una relación tipo Hill $\frac{I}{I_{max}} = (1 + \frac{[ATP]^n}{K_d^n})^{-1}$, donde el cambio de la constante de disociación desplaza la curva de sensibilidad al ATP. Los resultados son consistentes con la evidencia de que pequeñas variaciones en K_{ATP} pueden desplazar el potencial de membrana de la célula α y modificar la amplitud de los potenciales de acción [26, 32].

Una vez fijada la sensibilidad al ATP, la siguiente simulación traduce la concentración extracelular de glucosa en una conductancia efectiva $g_{K_{ATP},\alpha}$ propuesta en la Ecuación 2.15. Esto captura la idea de que, para una misma condición metabólica, la presencia de insulina puede aumentar la conductancia K_{ATP} efectiva de la célula α . Fisiológicamente, esto es coherente con reportes donde la insulina modifica la actividad eléctrica y la secreción de glucagón mediante efectos sobre corrientes de potasio y excitabilidad [24, 32]. En este trabajo se toma que $Ins = 300 \text{ pM} = I_{eff}$.

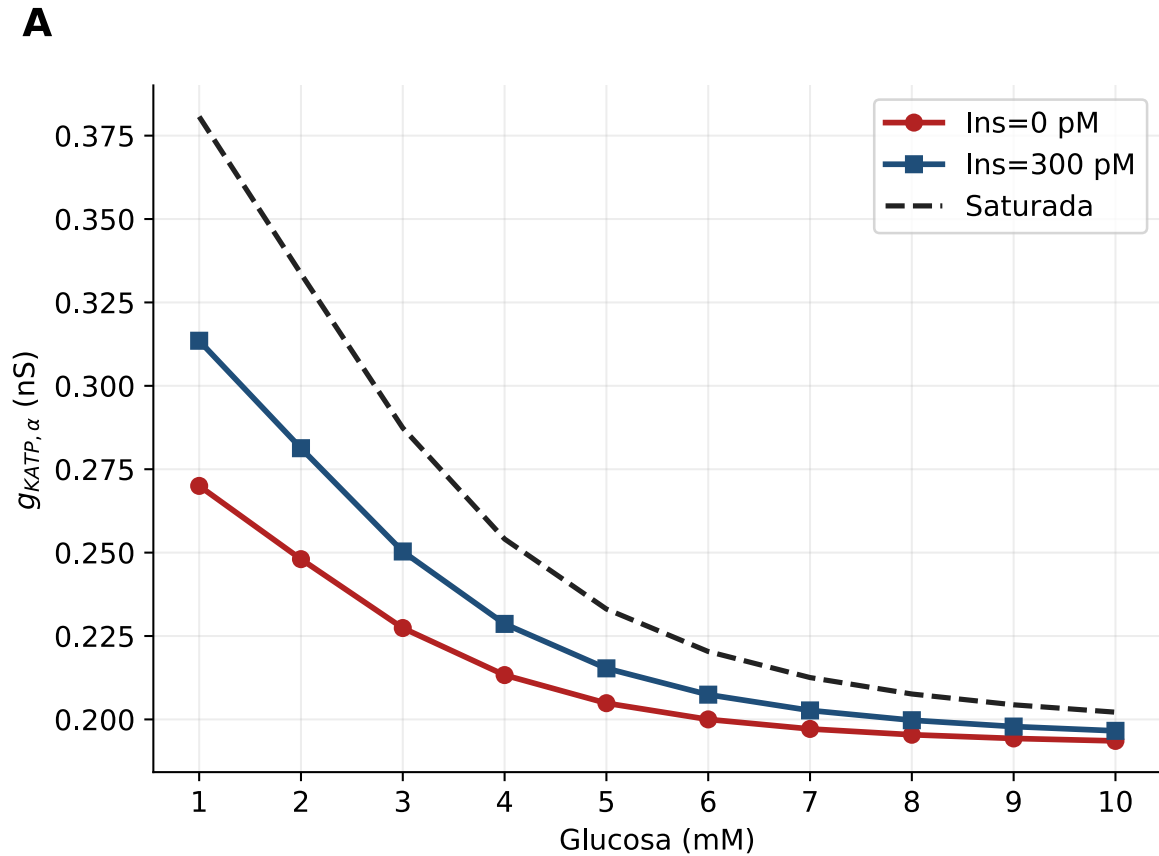


Figura 3.3: Conductancia $g_{KATP,\alpha}$ estimada como función de la glucosa extracelular bajo tres condiciones: basal, con 300 pM de insulina y saturada. La curva roja representa la condición sin insulina, la curva azul incorpora el corrimiento efectivo de sensibilidad y la curva negra punteada muestra el límite saturado. El resultado conserva la tendencia esperada: al aumentar la glucosa, la conductancia K_{ATP} disminuye; al mismo tiempo, la insulina desplaza la curva hacia valores mayores de conductancia [50, 52].

3.3. Relación entre $g_{KATP,\alpha}$ y V_α

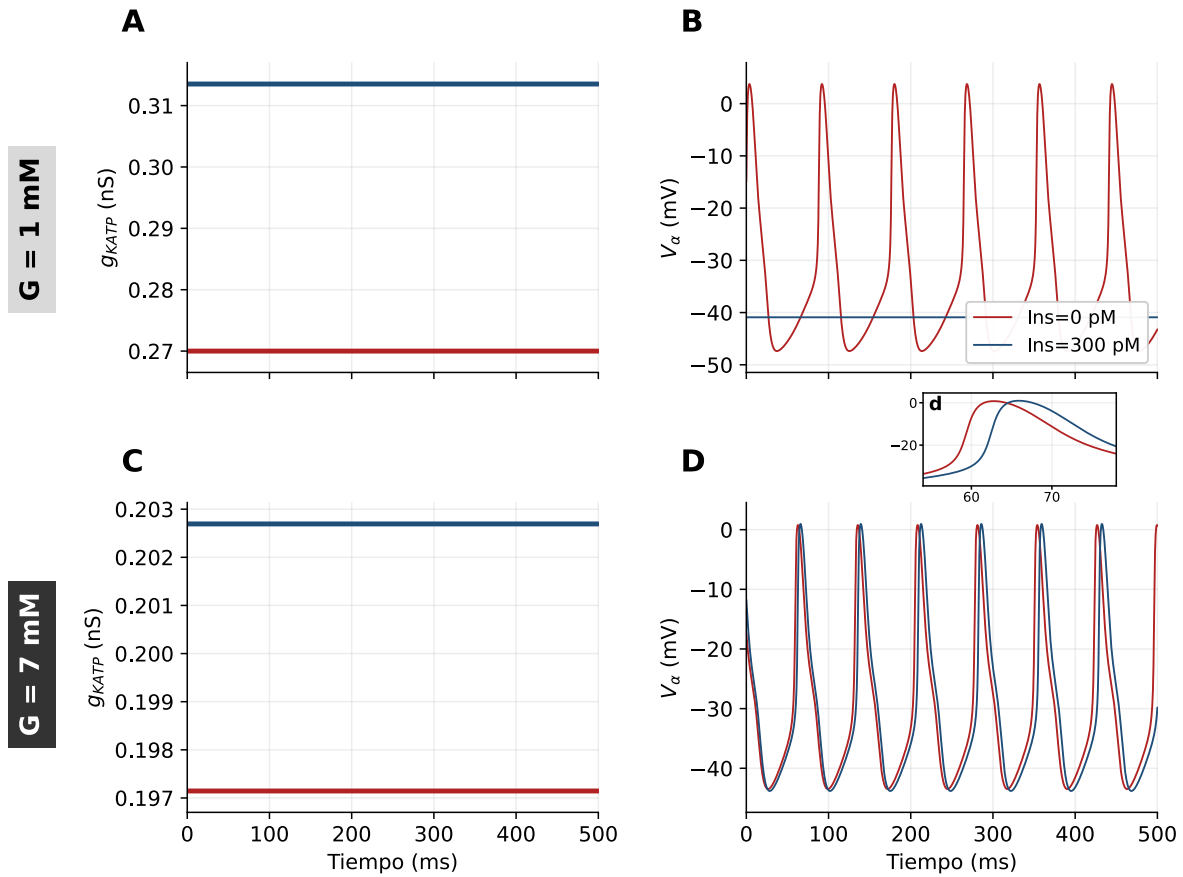


Figura 3.4: Relación entre el cambio de glucosa con la conductancia K_{ATP} y el potencial de membrana de la célula α . A baja glucosa —**A** y **B**—, la célula α mantiene un régimen de disparo compatible con secreción activa de glucagón. Con alta glucosa —**C** y **D**—, la reducción de $g_{KATP,\alpha}$ desplaza el potencial de membrana y modifica la amplitud de los potenciales de acción. La comparación entre 0 pM y 300 pM de insulina muestra que el corrimiento de sensibilidad puede ser suficiente para desplazar a la célula hacia un régimen menos secretor —sin potenciales de acción—. En el recuadro **d** se puede observar que el potencial de acción tiene un pequeño cambio. Este resultado está en línea con los resultados experimentales, en los cuales se muestra que la célula α es sensible a pequeñas variaciones de conductancia [26, 48].

Para cuantificar la salida secretora de la célula α , se calculó el área bajo la curva de secreción de glucagón en ventanas finales.

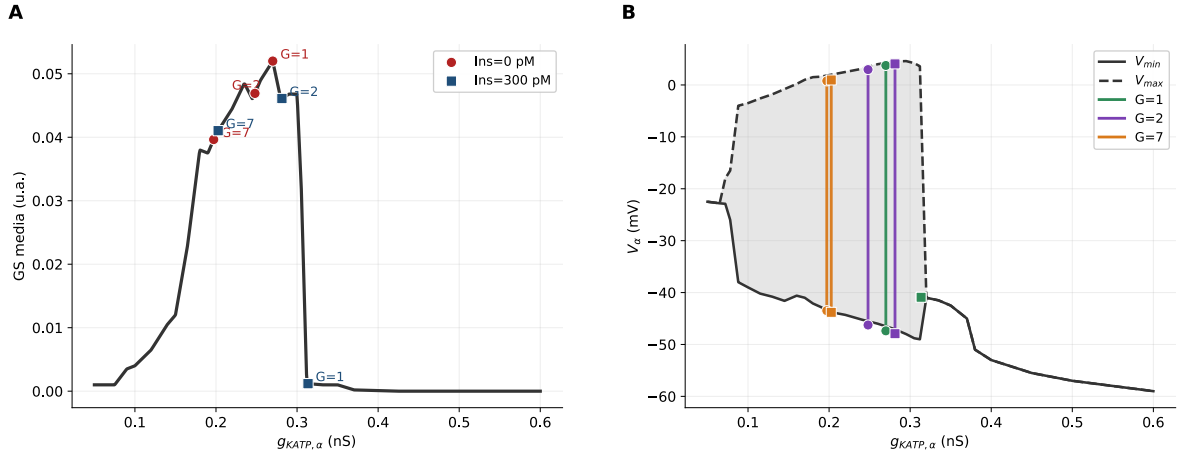


Figura 3.5: Relación no monótona entre $g_{KATP,\alpha}$, secreción media de glucagón y rango de voltaje. El panel **A** muestra $g_{KATP,\alpha}$ frente a secreción media de la célula alfa una vez impuesto ese valor de conductancia en el modelo. La curva presenta una región óptima: conductancias demasiado grandes o demasiado pequeñas reducen la secreción. Los puntos asociados con $G = 1$ mM, $G = 2$ mM y $G = 7$ mM permiten ubicar las condiciones simuladas sobre esta curva —el basal y su respectivo corrimiento—. El panel **B** muestra el intervalo $V_{\min}$ - $V_{\max}$, lo que permite observar cómo el cambio de conductancia modifica la amplitud de los potenciales de acción. Esta figura está en línea con la evidencia experimental, la cual muestra que la inhibición de la secreción de glucagón inducida por glucosa no puede reducirse a un simple aumento o disminución de la actividad eléctrica [15, 26, 34].

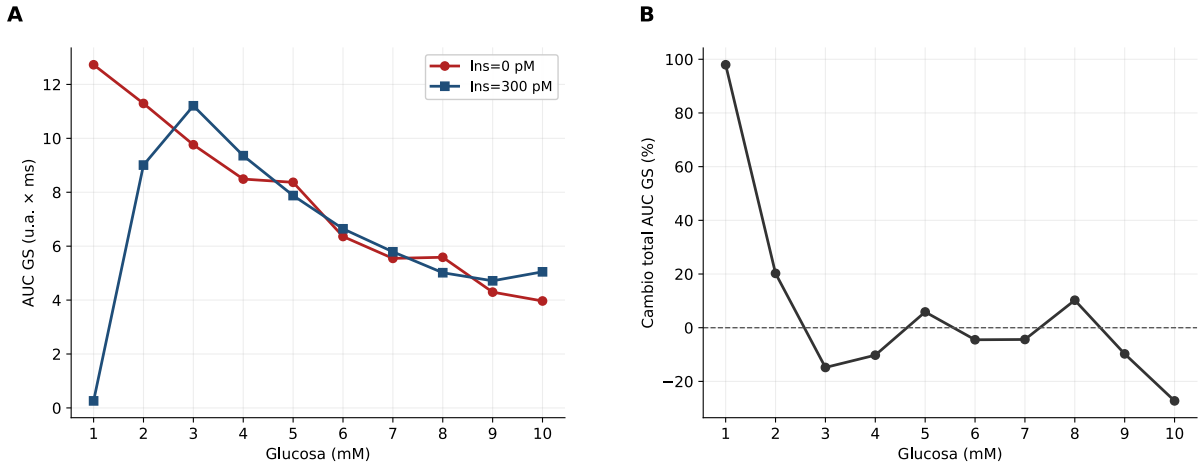


Figura 3.6: Área bajo la curva de secreción de glucagón para distintas concentraciones de glucosa, con y sin insulina. El panel **A** muestra que la secreción acumulada presenta una dependencia no lineal con la glucosa. El panel **B** expresa el cambio total del área bajo la curva —AUC— de la secreción de glucagón inducido por insulina en una ventana de tiempo una vez que el sistema se estabiliza con las condiciones impuestas, es decir, el nivel de glucosa e insulina. El efecto es mayor en baja glucosa y es variable conforme la glucosa aumenta, lo cual es coherente con la idea de que la señal de insulina actúa desplazando el estado eléctrico-metabólico de la célula α sobre una curva de secreción no monótona. Esta interpretación también puede ayudar a entender por qué, experimentalmente, los moduladores de K_{ATP} no reproducen de forma simple el efecto de la glucosa sobre glucagón [15, 48, 49].

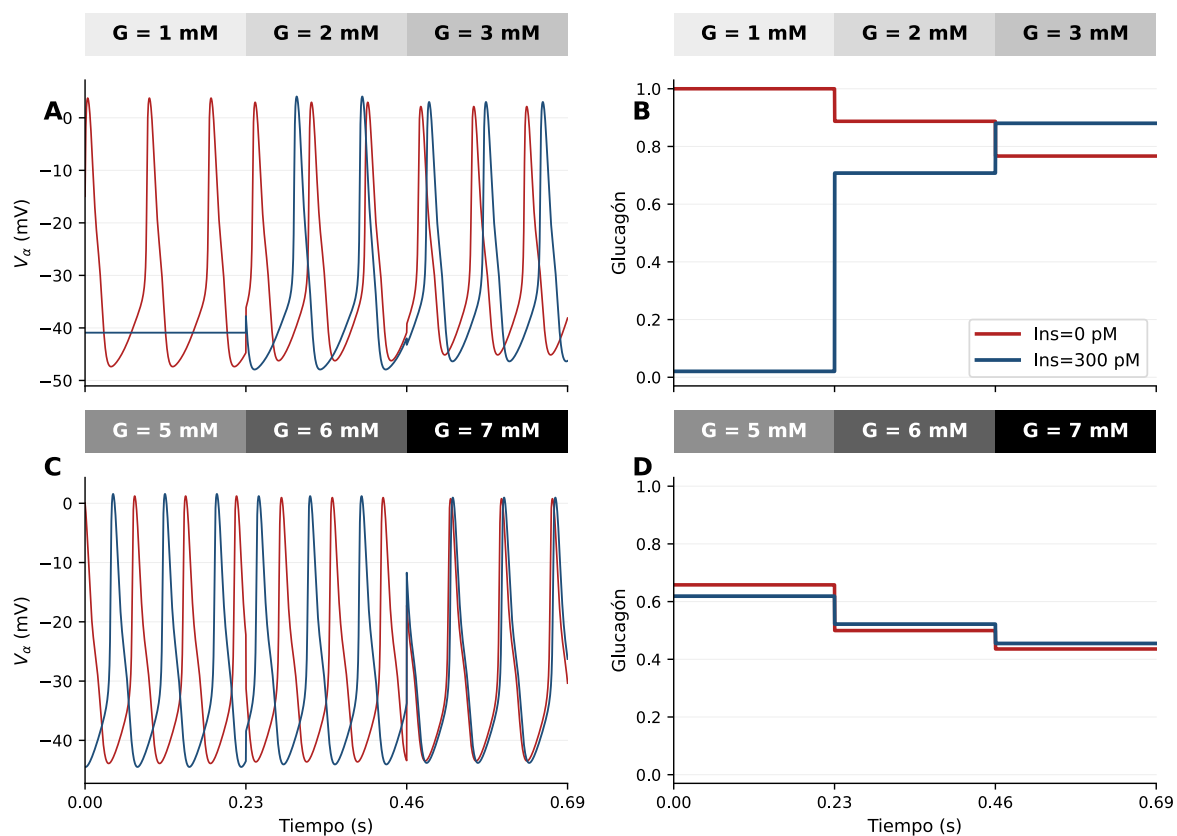


Figura 3.7: Simulación del efecto de insulina sobre la célula α . En **A** y **C** se observa el comportamiento de algunos potenciales de acción de la Figura 3.6. Los valores de glucagón se muestran en unidades arbitrarias, normalizadas al valor máximo de cada señal —**B** y **D**—.

3.4. Independencia de la vía de AMPc respecto a la insulina

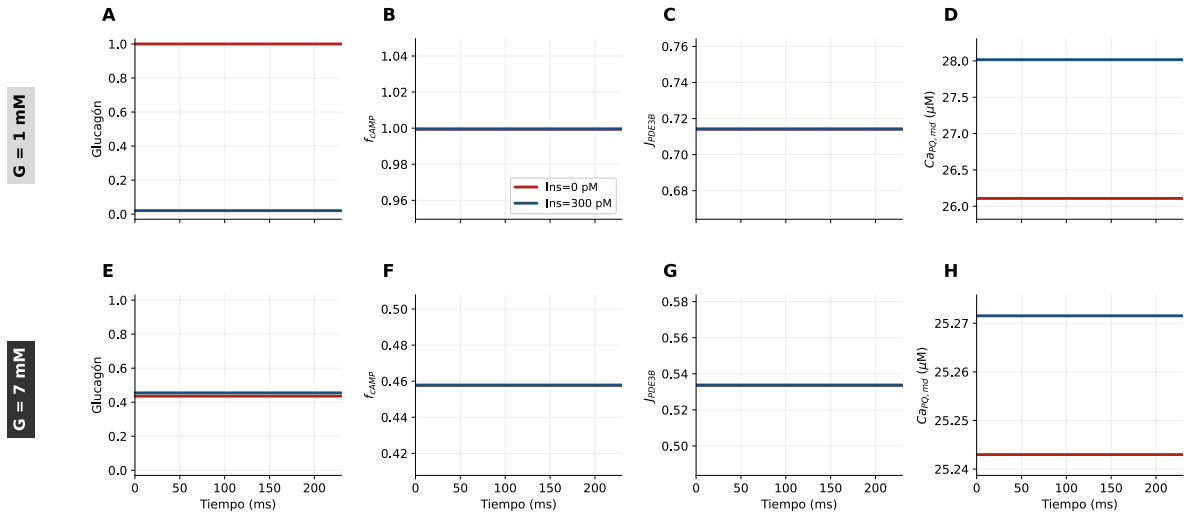


Figura 3.8: Se muestran variables asociadas con la vía cAMP–PDE3B y microdominios de $Ca_{PQ,md}$ en la célula α , a baja — paneles **A**, **B**, **C** y **D**— y alta glucosa — paneles **E**, **F**, **G** y **H**—. Esta simulación se incluye como comparación frente al mecanismo *B*-shift. Sin efecto de la insulina, la glucosa ya puede regular AMPc de manera intrínseca [50]. Los valores de glucagón se muestran en unidades arbitrarias, normalizadas al valor máximo de cada señal.

3.5. Respuesta de β a glucosa y glucagón

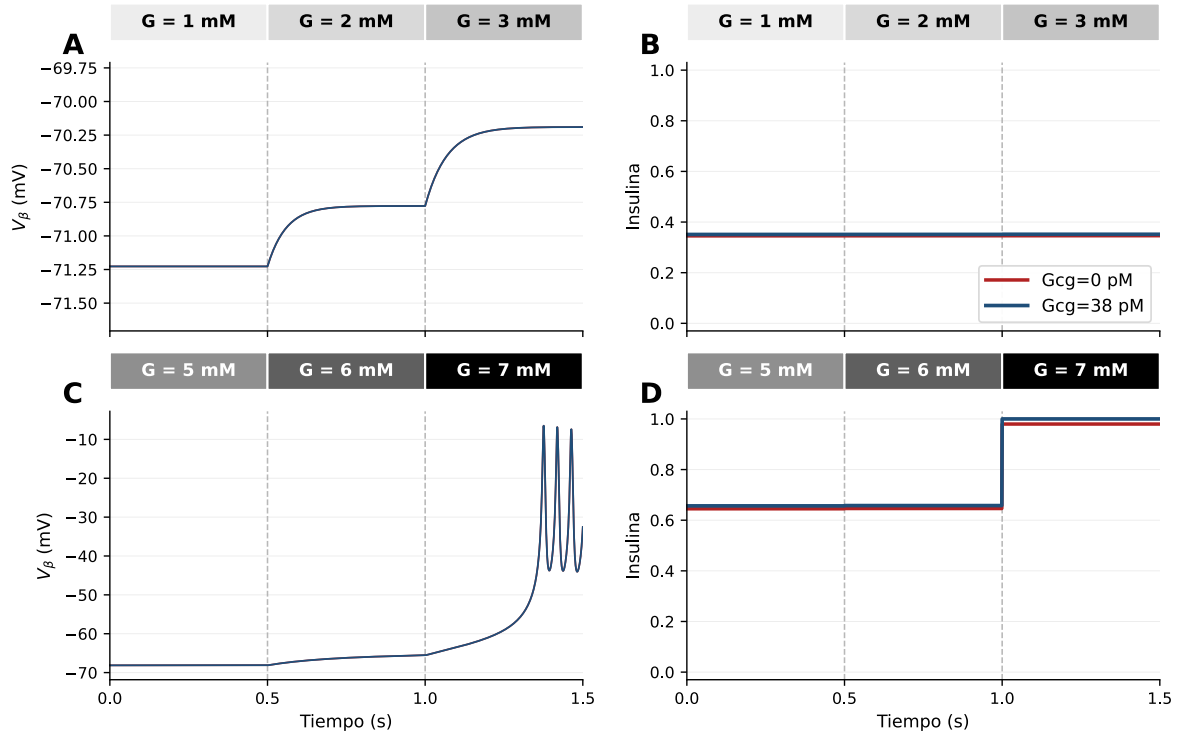


Figura 3.9: Respuesta del módulo β bajo distintas concentraciones de glucosa y con presencia o ausencia de glucagón efectivo. A glucosas bajas —**A** y **B**—, la célula β permanece cerca del reposo y la señal de glucagón no produce una respuesta secretora importante. A glucosa alta —**C** y **D**—, la célula β entra en régimen eléctrico activo y la señal de glucagón aumenta la secreción de insulina. Esto es fisiológicamente razonable, pues la célula β requiere un contexto metabólico permisivo para que las señales se traduzcan en secreción efectiva [37, 49]. Los valores de insulina se muestran en unidades arbitrarias, normalizadas al valor máximo de cada señal.

3.6. Acoplamiento paracrino $\alpha \leftrightarrow \beta$

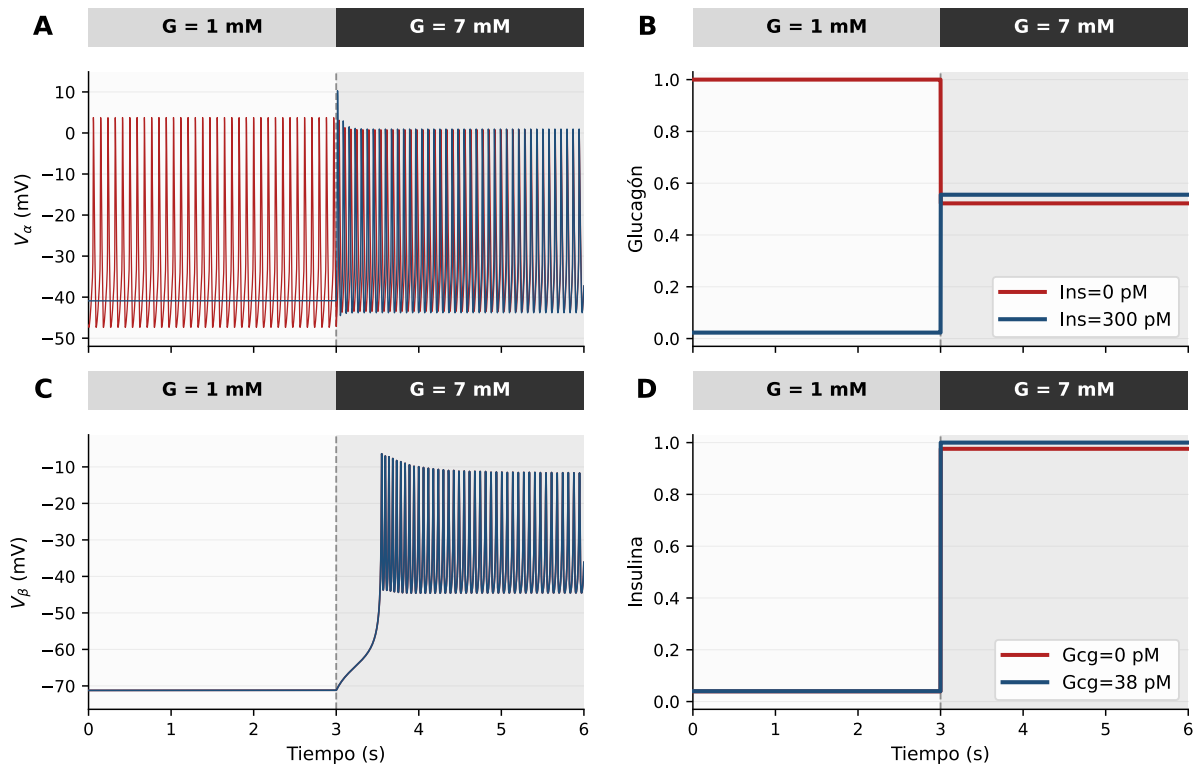


Figura 3.10: Simulación corta del acoplamiento paracrino entre célula α y célula β durante una transición de glucosa. La célula α responde a la glucosa y a la insulina efectiva — **A** y **B**—, mientras que la célula β responde a la glucosa y al glucagón efectivo —**C** y **D**— [15, 49, 26]. Los valores de glucagón e insulina se muestran en unidades arbitrarias, normalizadas al valor máximo de cada señal.

3.7. Protocolos dinámicos de cambio de glucosa

Finalmente, se presentan simulaciones en escala de minutos. Estas figuras son las más cercanas al objetivo del modelo acoplado, porque permiten observar transitorios hormonales, recuperación y adaptación temporal.

Los valores absolutos de $H(t)$ e $I(t)$ se interpretan como concentraciones efectivas del compartimento local del modelo. La calibración de K_{GS} , junto con el volumen efectivo $v_c = 10^{-13}$ L, se eligió para colocar el glucagón en decenas de pM y la insulina en el orden de 10^3 pM, rangos comparables con los usados por Watts y colaboradores en su formulación paracrino de un espacio extracelular común bien mezclado [49]. Por ello, las figuras se leen como una verificación de consistencia dinámica y de orden de magnitud.

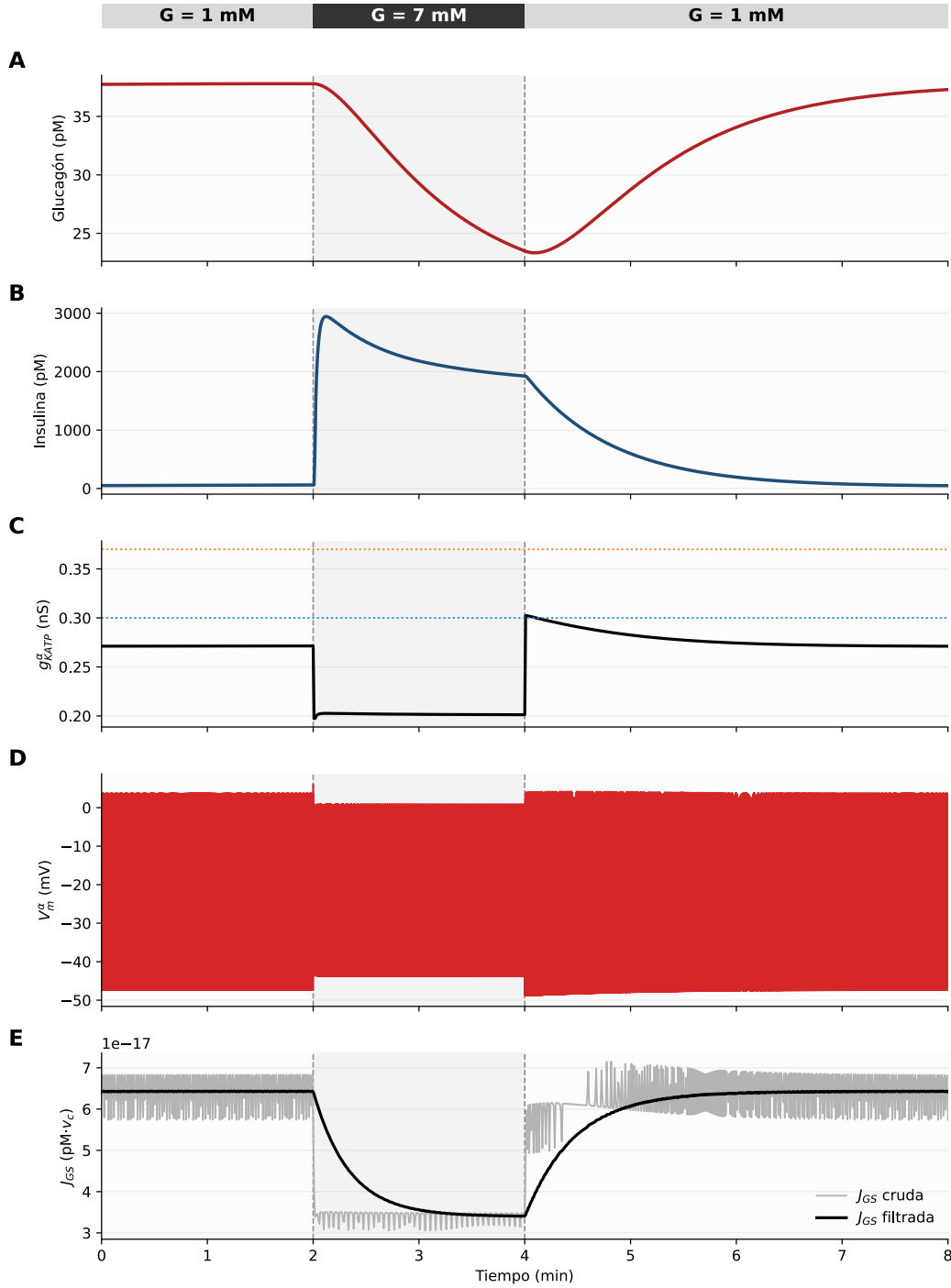


Figura 3.11: Protocolo acoplado $G = 1 \rightarrow 7 \rightarrow 1$ mM. Se muestran glucagón efectivo —**A**—, insulina efectiva —**B**—, conductancia $g_{KATP,\alpha}$ —**C**—, voltaje de la célula α —**D**— y señal de secreción de glucagón cruda y filtrada —**E**—. Durante el cambio a $G = 7$ mM, la insulina aumenta y la secreción de glucagón disminuye. El filtro de J_{GS} convierte una señal secretora rápida y pulsátil en una señal efectiva más suave, adecuada para representar la concentración local que recibe la célula β . Al volver a $G = 1$ mM, la insulina decae y el glucagón se recupera de forma gradual. Este comportamiento reproduce de manera cualitativa la oposición fisiológica entre insulina y glucagón, manteniendo la secreción de glucagón como resultado de la dinámica eléctrica, metabólica y de AMPc de la célula α [26, 37, 50, 52].

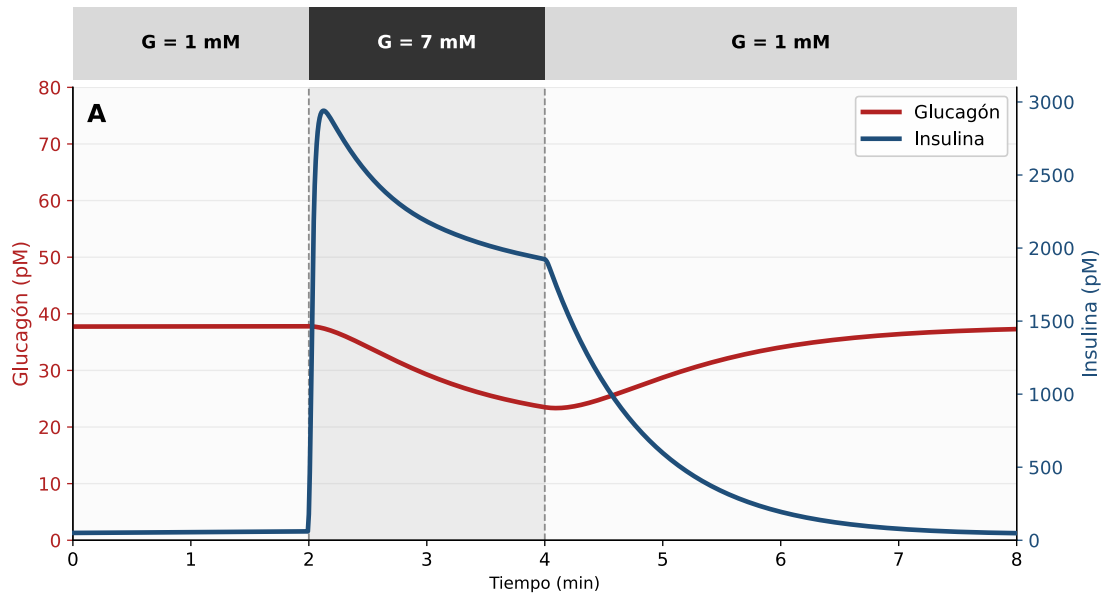


Figura 3.12: Respuesta hormonal efectiva durante el protocolo $G = 1 \rightarrow 7 \rightarrow 1$ mM. La insulina aumenta de forma pronunciada al pasar de baja a alta glucosa y decae al regresar al estado inicial. El glucagón muestra el patrón inverso: se mantiene elevado en baja glucosa, disminuye durante la fase de alta glucosa y se recupera tras el retorno a $G = 1$ mM. Esta figura resume el comportamiento esperado del acoplamiento $\alpha \leftrightarrow \beta$: la glucosa domina la activación de la célula β , mientras que la célula α integra regulación intrínseca y señal paracrina.

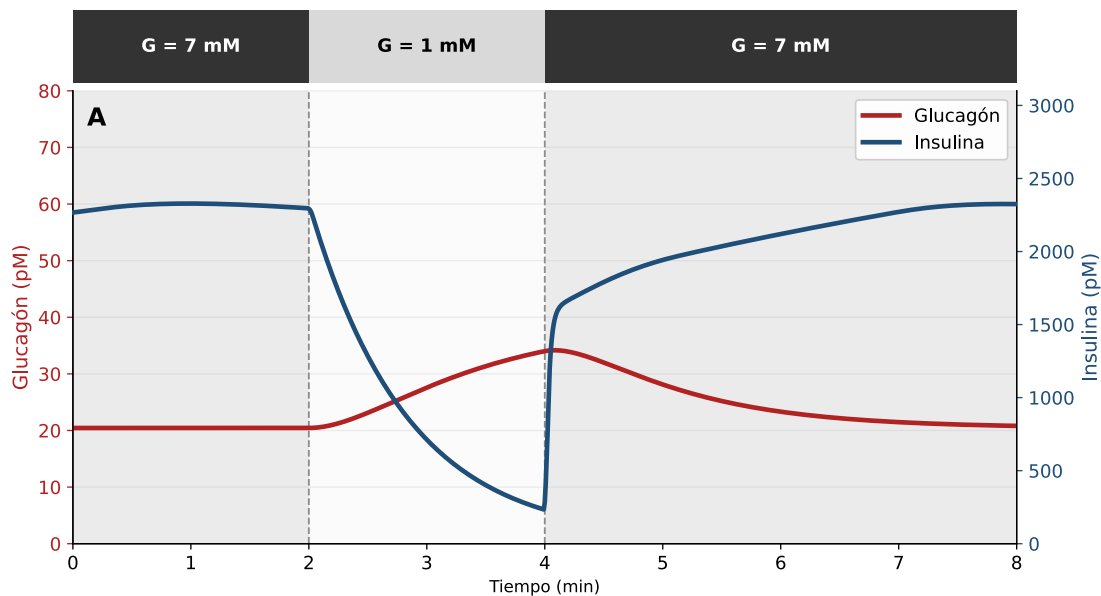


Figura 3.13: Respuesta hormonal efectiva durante el protocolo $G = 7 \rightarrow 1 \rightarrow 7$ mM. Al disminuir la glucosa, la insulina cae y el glucagón aumenta, reflejando la función contrarreguladora de la célula α . Al regresar a alta glucosa, la insulina se recupera y el glucagón vuelve a disminuir. Este protocolo complementa el caso anterior porque muestra que el modelo también reproduce la recuperación de la señal de glucagón durante una fase de baja glucosa [7, 26].

3.8. Síntesis de la interpretación

En conjunto, las simulaciones permiten resumir la interpretación del modelo acoplado en tres puntos.

1. La célula α no responde a la glucosa como una versión inversa de la célula β —Figura 3.1—. Una reducción de $g_{KATP,\alpha}$ puede disminuir la secreción de glucagón si desplaza el potencial de membrana hacia un régimen donde cambia la amplitud de los potenciales de acción y la entrada efectiva de Ca^{2+} —Figura 3.5— [48, 26]. Por ello, la secreción aparece organizada por una relación no monótona entre $g_{KATP,\alpha}$, excitabilidad y exocitosis: la célula secreta mejor en un régimen intermedio, mientras que los extremos hiperpolarizado y despolarizado conducen a menor secreción [34].
2. La vía de AMPc se conserva como un mecanismo intrínseco de la célula α , asociado a la regulación metabólica y secretora, y no se ve afectada cuando se incluye el efecto de insulina sobre $g_{KATP,\alpha}$, lo cual mantiene el modelado en línea con la evidencia experimental —Figura 3.8— [50, 52].
3. En los protocolos $G = 1 \rightarrow 7 \rightarrow 1 \text{ mM}$, el modelo reproduce la respuesta esperada del acoplamiento: al aumentar la glucosa disminuye el glucagón efectivo y aumenta la insulina; al regresar a glucosa baja, la célula α recupera su actividad secretora y la señal de insulina disminuye —Figuras 3.12 y 3.13—. El resultado central es la consistencia dinámica del acoplamiento entre secreción rápida, filtrado hormonal, señal paracrina y respuesta celular [34, 49, 52].

Estos tres puntos preparan la discusión del siguiente Capítulo, donde se precisa el alcance explicativo del modelo y sus límites.

Discusión y perspectivas

Las simulaciones presentadas en el Capítulo 3 muestran que el modelo acoplado reproduce, de manera cualitativamente coherente con la fisiología esperada, la relación entre insulina y glucagón ante cambios de glucosa. En esta sección se discute la consistencia de cada componente del modelo con la evidencia experimental, se señalan los límites de la arquitectura adoptada y se indican las extensiones más inmediatas.

4.1. Puntos de operación, curva en campana y acción de la insulina

La implementación descrita en la Sección 2.2 coloca de forma natural los puntos de operación de la célula α en regiones fisiológicamente distintas de la curva en campana —Figura 3.5—. En $G = 1$ mM, la conductancia basal coincide con la región de secreción máxima: la célula sostiene la señal contrarreguladora requerida durante hipoglucemia [51]. Cuando la insulina paracrina desplaza la conductancia hasta 0.315 nS, el punto de operación cruza el pico de la campana hacia su rama descendente y la secreción disminuye en torno al 80 % —Panel **B** de la Figura 3.6—. Este comportamiento es coherente con los reportes de Franklin y colaboradores y Leung y colaboradores, que documentan, respectivamente, la activación de canales $K_{ATP,\alpha}$ por productos de la célula β y la reducción de su sensibilidad al ATP inducida por insulina [24, 32].

En $G = 7$ mM, la conductancia basal se sitúa en la rama ascendente. El corrimiento debido a la insulina en ese régimen es aproximadamente 3 % —Figura 3.3— y la inhibición relativa de la secreción es prácticamente nula —Panel **B** de la Figura 3.6—. Es decir, el modelo conserva la hipótesis de Zmazek y colaboradores: la supresión de glucagón durante hiperglucemia está dominada por los mecanismos intrínsecos del doble interruptor —descritos en la Sección 2.1.2—. Conviene señalar que en la rama ascendente un incremento de conductancia podría, en principio, aumentar levemente la secreción en lugar de reducirla; que ese efecto no se observe de manera apreciable es consecuencia de que la regulación intrínseca ya ha desplazado $g_{K_{ATP,\alpha}}^0$ lejos del pico. Este resultado conecta con la observación experimental de Cheng-Xue y colaboradores, Watts y Sherman, y Walker y colaboradores: los moduladores de K_{ATP} y las señales paracrinias no reproducen el efecto de la glucosa sobre la secreción de glucagón de manera simple, precisamente porque el efecto neto depende de la posición sobre la curva en campana, determinada conjuntamente por el estado energético de la célula y el contexto paracrina del islote [15, 46, 48, 52].

Es preciso mencionar también que, en islotes humanos, Walker y colaboradores reporta-

ron que la insulina exógena a 100 nM inhibe la secreción de glucagón a 1 mM de glucosa, pero la aumenta con respecto al control a 6 mM de glucosa [46]. Este resultado no significa directamente que la insulina estimula la secreción de glucagón a glucosa alta. Los propios autores advierten que se trata de una exposición sostenida a una concentración muy elevada de insulina exógena, distinta de los pulsos breves de insulina endógena dentro del islote; nótese además que $100 \text{ nM} \approx 330 K_I$, es decir, los experimentos de Walker operan en saturación completa del mecanismo de *B-shift*, un régimen que la señal paracrina del modelo nunca alcanza. Aun así, el dato es conceptualmente relevante para este trabajo porque refuerza la idea de que la acción de la insulina sobre la célula α no puede representarse como una inhibición proporcional independiente de la glucosa.

4.2. Regulación intrínseca del AMPc e independencia de la señal de insulina

Las simulaciones de la Sección 3.4 muestran que ante un cambio de 0 a 300 pM de insulina, las variables $f_{\text{cAMP},\alpha}$, f_{indirect} y f_{direct} permanecen constantes: la insulina no modifica el AMPc de la célula α a través del modelo. Esta decisión de arquitectura —Sección 2.2— está en línea directa con la evidencia de Yu y colaboradores, quienes demostraron mediante mediciones dinámicas de AMPc subplasmalemal que la glucosa modula directamente el AMPc en células α de forma independiente de señales paracrinas: ni la insulina exógena a 100 pM ni el bloqueo del receptor de insulina con S961 alteraron la reducción de AMPc inducida por glucosa [50]. La vía intrínseca, tal como la formulan Zmazek y colaboradores, captura este comportamiento [52].

Conviene señalar que sí existe una vía paracrina de regulación de AMPc, pero mediada por somatostatina, no por insulina. Yu y colaboradores mostraron que la somatostatina reduce [cAMP] subplasmalemal en células α a concentraciones de 100 pM a través de receptores específicos, que suprimen la adenilil ciclasa [21, 25, 50]. En esas mismas condiciones, la insulina tuvo un efecto mínimo sobre el AMPc subplasmalemal de la célula α [50]. La incorporación de esta vía requeriría modelar la dinámica eléctrica y secretora de la célula δ .

4.3. Alcance explicativo del modelo y sus limitaciones

Una ventaja central del enfoque matemático es la posibilidad de aislar mecanismos que, en el experimento, operan simultáneamente y son difíciles de separar sin intervenciones farmacológicas de efectos secundarios no controlados. El modelo permitió verificar que la inhibición paracrina de insulina sobre el glucagón opera de forma diferencial según el punto de operación sobre la curva en campana, y que esa posición es función conjunta de $R_{\text{ATP},\alpha}$ y de $\Delta B(I_{\text{eff}})$.

La arquitectura adoptada tiene algunas limitaciones: el modelo representa un único par de células representativas, sin heterogeneidad de conductancias ni acoplamiento eléctrico entre células, de modo que los efectos de población y la sincronización en el islote pancreático quedan fuera del análisis; la ausencia de la célula δ implica que la supresión de glucagón a glucosa alta se obtiene únicamente de los mecanismos intrínsecos de la célula α y de

la señal de insulina —dado que la somatostatina actuaría directamente sobre $f_{\text{cAMP},\alpha}$, la coordenada que la insulina no modifica, su exclusión puede conducir a una subestimación de la inhibición total del glucagón en hiperglucemia—; y las magnitudes absolutas de las concentraciones hormonales efectivas dependen de la calibración de K_{GS} y del volumen efectivo v_c , de tal manera que lo que el modelo puede reclamar es coherencia cualitativa con la fisiología.

4.4. Perspectivas

La arquitectura desarrollada puede extenderse de manera natural hacia un esquema $\alpha \leftrightarrow \beta \leftrightarrow \delta \leftrightarrow \alpha$. La implementación del B -shift permitió describir de manera orgánica cómo la señal de insulina desplaza la conductancia $g_{K_{\text{ATP}},\alpha}$ sobre la curva en campana, tanto en glucosa baja como en glucosa alta. Al mismo tiempo, las simulaciones reflejan que esta señal no modifica el AMPc de la célula α , de modo que una extensión natural del modelo debe incorporar el componente paracrino que sí actúa sobre esa vía: la somatostatina secretada por la célula δ .

Dado que la somatostatina es el inhibidor paracrino de glucagón más potente dentro del islote, y que su efecto sobre la célula α actuaría directamente sobre $f_{\text{cAMP},\alpha}$ —la variable que la insulina no modifica en este modelo—, su incorporación permitiría concebir la secreción media de glucagón como una respuesta fisiológica integrada de dos entradas efectivas,

$$GS_\alpha(G, I, S) \approx \mathcal{R}_\alpha(g_{K_{\text{ATP}},\alpha}^B(G, I_{\text{eff}}), f_{\text{cAMP},\alpha}(G, S_{\text{eff}})), \quad (4.1)$$

donde $\mathcal{R}_\alpha$ representa la respuesta secretora integrada de la célula α , emergente del bloque eléctrico-exocítico y evaluada sobre el par de coordenadas fisiológicas que organizan el control paracrino. Bajo esta lectura, la glucosa fija el estado basal de la célula α , la insulina desplaza al sistema principalmente a lo largo de la coordenada conductiva $g_{K_{\text{ATP}},\alpha}^B(G, I_{\text{eff}})$, mientras que la somatostatina lo haría a lo largo de la coordenada de señalización $f_{\text{cAMP},\alpha}(G, S_{\text{eff}})$ [21, 25, 50]. La inhibición neta de glucagón resultaría entonces del estado funcional alcanzado por la célula, lo que permite formular preguntas precisas para trabajos posteriores: qué combinaciones (G, I, S) de glucosa, insulina y somatostatina desplazan naturalmente a la célula α hacia regímenes de baja secreción, cuál de las dos coordenadas es el factor limitante en cada régimen glucémico, y cuáles de esas combinaciones se alteran en condiciones diabéticas —donde la supresión de glucagón falla durante hiperglucemia o la respuesta contrarreguladora es insuficiente durante hipoglucemia—.

La dinámica eléctrica y secretora de la célula δ ha sido abordada recientemente, lo que provee la base necesaria para esa extensión [23, 22].

Apéndice

A1. Principales variables y parámetros del acoplamiento

Aquí se resumen las variables y parámetros utilizados en la simulación acoplada entre la célula α y la célula β .

Cuadro A1.1: Variables principales del modelo acoplado.

Símbolo	Nombre	Unidad	Interpretación
$G_{\text{ext}}(t)$	Glucosa extracelular	mM	Entrada externa del protocolo de estimulación.
$H(t)$	Glucagón compartimental	pM	Concentración local efectiva de glucagón percibida por el bloque β .
$I(t)$	Insulina compartimental	pM	Concentración local de insulina generada por el bloque β .
$X_{\alpha}(t)$	Estado de la célula α	varias	Vector de variables internas del bloque α : potencial de membrana, compuertas, calcio, metabolismo y variables asociadas a exocitosis.
$X_{\beta}(t)$	Estado de la célula β	varias	Vector de variables internas del bloque β : potencial de membrana, calcio, metabolismo y variables de la cascada exocítica.
$V_{\alpha}(t)$	Potencial de membrana de la célula α	mV	Variable eléctrica principal del bloque α . En el vector de estado corresponde a la primera componente.
$V_{\beta}(t)$	Potencial de membrana de la célula β	mV	Variable eléctrica principal del bloque β .

Símbolo	Nombre	Unidad	Interpretación
$g_{KATP,\alpha}^{\text{eff}}(t)$	Conductancia efectiva K_{ATP} de la célula α	nS	Conductancia modificada por glucosa e insulina mediante el mecanismo B -shift.
$f_{cAMP,\alpha}(t)$	Factor efectivo de AMPc en α	adimensional	Factor intrínseco del modelo de Zmazek dependiente de glucosa.
k_{indirect}	Sensibilidad indirecta de cAMP sobre las corrientes de calcio	adimensional	Parámetro que regula el efecto indirecto de cAMP sobre las corrientes de calcio dependientes de voltaje en la célula α . En este trabajo se usa $k_{\text{indirect}} = 0.05$, como en Zmazek et al. [52].
$GS_{\alpha}(t)$	Secreción instantánea de glucagón	unidad interna	Salida exocitótica rápida producida por el bloque α . Corresponde a la secreción total antes de dimensionalizarla.
$\overline{GS}_{\alpha}^{(k)}$	Secreción media de glucagón por ventana	unidad interna	Promedio temporal de $GS_{\alpha}(t)$ en la ventana de co-simulación $[t_k, t_{k+1}]$.
$J_{GS}^{(k)}$	Fuente cruda de glucagón	pM ms^{-1}	Fuente hormonal obtenida al dimensionalizar $\overline{GS}_{\alpha}^{(k)}$ mediante K_{GS} .
$\tilde{J}_{GS}^{(k)}$	Fuente filtrada de glucagón	pM ms^{-1}	Versión filtrada de $J_{GS}^{(k)}$. Es la entrada usada para actualizar el compartimento $H(t)$
$J_{IS}^{(k)}$	Fuente cruda de insulina	pM ms^{-1}	Fuente hormonal generada por el bloque β a partir de la variable exocítica n_R .
$n_R(t)$	Variable exocítica de la célula β	adimensional	Variable interna del modelo β usada para construir la fuente secretora de insulina.

Cuadro A1.2: Parámetros principales del acoplamiento hormonal.

Símbolo	Valor base	Unidad	Interpretación
$\eta_{\beta\alpha}$	0.10	adimensional	Fracción funcional de la insulina compartimental que actúa sobre la célula α .

Símbolo	Valor base	Unidad	Interpretación
K_I	300	pM	Escala de sensibilidad insulínér-gica del mecanismo B -shift, to-mado a partir de [47].
I_0	48.043	pM	Valor inicial basal de insulina usado antes del pre-equilibrio.
H_0	31.737	pM	Valor inicial basal de glucagón usado antes del pre-equilibrio.
g_{thresh}	40.0	pM	Escala umbral de entrada de glucagón en el bloque β .
v_c	1.0×10^{-13}	L	Volumen efectivo del comparti-mento hormonal.
f_b	2000.0	ms^{-1}	Tasa efectiva de relajación/de-puración del compartimento de insulina tomada de [49].
f_a	1.7×10^{-5}	ms^{-1}	Tasa efectiva de relajación/de-puración del compartimento de glucagón.
β_{scale}	0.0016	escala	Factor de escala que convierte la salida exocítica del bloque β en fuente hormonal de insulina.
G_{target}	38.0	pM	Valor objetivo usado para cali-brar el glucagón basal en $G = 1$ mM.
K_{GS}	1.320990×10^{-5}	escala	Factor que convierte la secreción media $\overline{GS}_{\alpha}^{(k)}$ en fuente hormonal dimensional. Se calcula a partir del régimen basal en $G = 1$ mM.
τ_{JGS}	20000	ms	Constante de tiempo del filtro de primer orden aplicado a la fuen-te de glucagón antes de actuali-zar $H(t)$.

Cuadro A1.3: Parámetros del mecanismo B -shift sobre $K_{ATP,\alpha}$.

Símbolo	Valor base	Unidad	Interpretación
A	141.218	nS	Parámetro de escala de la rela-ción $g_{KATP,\alpha}(RAT)$.
B	2.639	adimensional	Parámetro de sensibilidad meta-bólica basal de $g_{KATP,\alpha}$.
g_{res}	0.19	nS	Conductancia residual en la re-lación $g_{KATP,\alpha}(RAT)$.
$\Delta B_{\text{máx}}$	0.307	adimensional	Corrimiento máximo inducido por insulina en la sensibilidad ATP/K_{ATP} .

Símbolo	Valor base	Unidad	Interpretación
$g_{KATP,\alpha}(G = 1, I = 0)$	0.270	nS	Conductancia basal del modelo en 1 mM de glucosa sin insulina efectiva.
$g_{KATP,\alpha}(G = 7, I = 0)$	0.197	nS	Conductancia basal del modelo en 7 mM de glucosa sin insulina efectiva.

Cuadro A1.4: Parámetros numéricos de simulación.

Símbolo	Valor base	Unidad	Interpretación
Δt_w	500	ms	Duración de la ventana de co-simulación entre los bloques α y β .
dt_α	0.05	ms	Paso temporal interno empleado por el integrador de la célula α .
dt_β	0.20	ms	Paso temporal interno empleado por el integrador de la célula β .
T_{preeq}	120	s	Tiempo de pre-equilibración en la condición basal $G = 1$ mM.
T_{cal}	3	s	Ventana usada para calibrar K_{GS} en el régimen basal de la célula α .
T_{sim}	8	min	Duración total del protocolo principal $G = 1 \rightarrow 7 \rightarrow 1$ mM.

Cuadro A1.5: Resumen del protocolo principal $G = 1 \rightarrow 7 \rightarrow 1$ mM.

Segmento	Intervalo	Glucosa	Interpretación
G1 inicial	0–2 min	1 mM	Condición basal de baja glucosa. Se espera actividad de la célula α y baja secreción de insulina.
G7	2–4 min	7 mM	Condición de glucosa alta. Se activa la respuesta de la célula β , aumenta la insulina y se reduce la señal efectiva de glucagón.
G1 final	4–8 min	1 mM	Retorno a baja glucosa. Permite evaluar recuperación, memoria dinámica y efecto residual de la insulina compartimental.

A2. Calibración de $\Delta B_{\text{máx}}$

En el modelo de la célula alfa de Zmazek la parametrización basal de la conductancia K_{ATP} se fija a partir de una dependencia exponencial con la razón ATP/ADP, de modo que $RAT = [ATP]/[ADP]$ resume el estado energético celular [52].

Para determinar A y B , se imponen dos anclas del bloque basal:

$$g_{K_{ATP,\alpha}}^0(1 \text{ mM}) = 0.27 \text{ nS}, \quad (\text{A2.2})$$

$$g_{K_{ATP,\alpha}}^0(6 \text{ mM}) = 0.20 \text{ nS}. \quad (\text{A2.3})$$

Esto se basa en los valores experimentales reportados para la conductancia K_{ATP} a 1 y 6 mM de glucosa [51]. Además, se fija

$$g_{\text{res}} = 0.19 \text{ nS}. \quad (\text{A2.4})$$

Los valores de la razón ATP/ADP en esos dos puntos son

$$R_1 = RAT(1 \text{ mM}) = 2.833, \quad (\text{A2.5})$$

$$R_6 = RAT(6 \text{ mM}) = 3.621. \quad (\text{A2.6})$$

El parámetro $\Delta B_{\text{máx}}$ se calibra imponiendo una condición funcional sobre la conductancia $K_{ATP,\alpha}$. La idea es que, bajo insulina saturante, la conductancia en glucosa baja aumente una proporción máxima η_K :

$$g_{K_{ATP,\alpha}}^{M_B}(G1, I_{\text{eff}} \rightarrow \infty) = (1 + \eta_K)g_{K_{ATP,\alpha}}^0(G1). \quad (\text{A2.7})$$

El valor usado es $\eta_K = 0.41$. Este valor se toma como ancla funcional inspirada en resultados donde productos de la célula β incrementan corrientes K_{ATP} en células α e inhiben la secreción de glucagón [24]. La interpretación es que η_K fija una magnitud máxima plausible para la acción insulinérgica.

De acuerdo a Zhang y colaboradores [51], tomamos que $g_{K_{ATP,\alpha}}^0(G1) = 0.27 \text{ nS}$, además, por la condición (A2.7) se tiene que

$$g_{K_{ATP,\alpha}}^{M_B}(G1, I_{\text{eff}} \rightarrow \infty) = 1.41(0.27) = 0.3807 \text{ nS}. \quad (\text{A2.8})$$

Además se debe cumplir que, cuando $I_{\text{eff}} \rightarrow \infty$, $\Delta B(I_{\text{eff}}) \rightarrow \Delta B_{\text{máx}}$, y entonces

$$g_{K_{ATP,\alpha}}^{M_B}(G1, I_{\text{eff}}) = A \exp[-(B - \Delta B_{\text{máx}})R_1] + g_{\text{res}}. \quad (\text{A2.9})$$

De la condición (A2.8) se sigue:

$$A \exp[-(B - \Delta B_{\text{máx}})R_1] + g_{\text{res}} = (1 + \eta_K)g_{K_{ATP,\alpha}}^0(G1). \quad (\text{A2.10})$$

De manera equivalente,

$$A \exp[-(B - \Delta B_{\text{máx}})R_1] = (1 + \eta_K)g_{K_{ATP,\alpha}}^0(G1) - g_{\text{res}}. \quad (\text{A2.11})$$

Sin embargo, por la condición basal se cumple que:

$$A \exp(-BR_1) = g_{K_{ATP,\alpha}}^0(G1) - g_{\text{res}}. \quad (\text{A2.12})$$

Además,

$$A \exp [-(B - \Delta B_{\text{máx}})R_1] = A \exp(-BR_1) \exp(\Delta B_{\text{máx}}R_1). \quad (\text{A2.13})$$

Sustituyendo (A2.12) en (A2.13):

$$[g_{KATP,\alpha}^0(G1) - g_{\text{res}}] \exp(\Delta B_{\text{máx}}R_1) = (1 + \eta_K)g_{KATP,\alpha}^0(G1) - g_{\text{res}}. \quad (\text{A2.14})$$

Por tanto,

$$\exp(\Delta B_{\text{máx}}R_1) = \frac{(1 + \eta_K)g_{KATP,\alpha}^0(G1) - g_{\text{res}}}{g_{KATP,\alpha}^0(G1) - g_{\text{res}}}. \quad (\text{A2.15})$$

Aplicando logaritmo,

$$\Delta B_{\text{máx}} = \frac{1}{R_1} \ln \left(\frac{(1 + \eta_K)g_{KATP,\alpha}^0(G1) - g_{\text{res}}}{g_{KATP,\alpha}^0(G1) - g_{\text{res}}} \right). \quad (\text{A2.16})$$

Sustituyendo los valores,

$$\Delta B_{\text{máx}} = \frac{1}{2.833} \ln \left(\frac{1.41(0.27) - 0.19}{0.27 - 0.19} \right). \quad (\text{A2.17})$$

De donde se obtiene

$$\Delta B_{\text{máx}} = \frac{1}{2.833} \ln \left(\frac{0.1907}{0.08} \right) \approx 0.307. \quad (\text{A2.18})$$

El parámetro efectivo bajo insulina saturante es

$$B_{\text{eff}}^{\text{sat}} = B - \Delta B_{\text{máx}} = 2.332. \quad (\text{A2.19})$$

Este valor sigue siendo positivo. Por tanto, incluso bajo insulina saturante, la conductancia conserva dependencia del estado energético.

La expresión final es

$$g_{KATP,\alpha}^{M_B}(G, I_{\text{eff}}) = A_{KATP} \exp \left(- \left[B_{KATP} - \Delta B_{\text{máx}} \frac{I_{\text{eff}}}{K_I + I_{\text{eff}}} \right] RAT(G) \right) + g_{\text{res}}. \quad (\text{A2.20})$$

A3. Elección de las escalas temporales

La elección de las escalas temporales asociadas a la señal efectiva de glucagón se hizo imponiendo que la memoria introducida por el filtrado y por el compartimento hormonal fuera resoluble con la ventana numérica, pero menor que la escala macroscópica del protocolo. En las simulaciones se usa $\Delta t_w = 500$ ms, $\tau_{JGS} = 20$ s y $f_a = 1.7 \times 10^{-5} \text{ ms}^{-1}$, de modo que

$$\tau_a = \frac{1}{f_a} \approx 58800 \text{ ms} = 58.8 \text{ s}. \quad (\text{A3.21})$$

Por tanto, la separación de escalas queda expresada como

$$\Delta t_w = 0.5 \text{ s} \ll \tau_{JGS} = 20 \text{ s} < \tau_a = 58.8 \text{ s} \ll T_{\text{macro}} = 480 \text{ s}. \quad (\text{A3.22})$$

Es decir, se considera que $\tau_{JGS} \sim \tau_a$ pertenecen al mismo orden de magnitud dentro de la dinámica hormonal lenta. Esta condición permite suavizar la secreción pulsátil sin eliminar la variación temporal inducida por el protocolo de glucosa.

Además,

$$e^{-\Delta t_w / \tau_{GS}} = e^{-500/20000} \approx 0.9753. \quad (\text{A3.23})$$

Esto implica que, en cada ventana, la señal filtrada conserva aproximadamente el 97.53 % de su valor previo relativo y corrige alrededor del 2.47 %. Por tanto, el filtrado suaviza la señal sin eliminar su variación temporal dentro del protocolo, esto se puede interpretar fisiológicamente .

A4. Simulación numérica

A4.1. Métodos numéricos y herramientas computacionales

Todas las simulaciones presentadas fueron realizadas en `Python`, principalmente mediante libretas `Jupyter`, utilizando rutinas numéricas desarrolladas para integrar, comparar y visualizar los modelos de células pancreáticas considerados en este trabajo. En particular, se trabajó con una implementación del modelo de célula α basada en Zmazek et al. [52], una implementación del modelo de célula β inspirada en Watts et al. [49], y rutinas auxiliares para representar la secreción hormonal, la dinámica de calcio en microdominios y el acoplamiento paracrina entre ambas poblaciones celulares.

Las simulaciones combinan distintos esquemas de integración según la estructura de cada bloque del modelo. Para la célula α , la dinámica eléctrica y secretora se integró mediante una rutina tipo Euler explícito optimizada en `Cython`, heredada de la formulación de Montefusco para resolver la cascada de exocitosis y las variables asociadas al calcio en microdominios. Para la célula β , se utilizaron rutinas de integración explícita tipo Runge–Kutta de cuarto orden en los bloques donde la implementación disponible lo requería, junto con funciones auxiliares para calcular la secreción de insulina a partir de las variables internas del modelo. En los experimentos donde fue necesario resolver ecuaciones diferenciales ordinarias de forma más general, se utilizaron herramientas estándar de `SciPy`, manteniendo tolerancias y pasos temporales compatibles con la escala rápida de la actividad eléctrica.

A4.2. Pre-equilibración

La pre-equilibración se realiza para evitar que el protocolo principal inicie desde condiciones arbitrarias. En esta etapa se fija $G_{\text{ext}} = 1$ mM, y se integra el sistema hasta que las variables principales se encuentren cerca de un régimen basal.

Algoritmo 1 Pre-equilibración en glucosa baja.

- 1: Fijar $G_{\text{ext}} = 1$ mM.
 - 2: Inicializar $X_{\alpha}^{(0)}, X_{\beta}^{(0)}, H^{(0)}, I^{(0)}, \tilde{J}_{GS}^{(0)}$.
 - 3: **for** t desde 0 hasta T_{preeq} **do**
 - 4: Calcular $I_{\text{eff}} = \eta_{\beta\alpha} I$.
 - 5: Actualizar el bloque α según el modelo elegido.
 - 6: Integrar X_{α} .
 - 7: Integrar X_{β} .
 - 8: Actualizar H, I y $\tilde{J}_{GS}$.
 - 9: **end for**
 - 10: Tomar el estado final como condición inicial del protocolo.
 - 11: Calcular $\overline{GS}_{\alpha, \text{ref}}$ para calibrar K_{GS} .
-

A4.3. Calibración de K_{GS}

El factor K_{GS} convierte la secreción instantánea media de la célula α en una fuente hormonal dimensional. Se calibra una vez, usando el nivel basal de glucagón en $G1$.

Algoritmo 2 Calibración de K_{GS} .

- 1: Definir el objetivo basal H_{target}^{G1} .
- 2: Obtener $\overline{GS}_{\alpha, \text{ref}}$ durante pre-equilibración.
- 3: Usar la condición de equilibrio:

$$H_{\text{target}}^{G1} = \frac{K_{GS} \overline{GS}_{\alpha, \text{ref}}}{v_c f_a}.$$

- 4: Calcular:

$$K_{GS} = \frac{H_{\text{target}}^{G1} v_c f_a}{\overline{GS}_{\alpha, \text{ref}}}.$$

- 5: Mantener K_{GS} fijo durante todo el protocolo.
-

A4.4. Simulación completa del modelo acoplado $\alpha \leftrightarrow \beta$.

Algoritmo 3

- 1: Modelo $\mathcal{M} \in \{M_0, M_B\}$, parámetros p , protocolo $G_{\text{ext}}(t)$.
 - 2: Inicializar $X_\alpha^{(0)}, X_\beta^{(0)}, H^{(0)}, I^{(0)}, \tilde{J}_{GS}^{(0)}$.
 - 3: Pre-equilibrar en $G_{\text{ext}} = 1$ mM.
 - 4: Calibrar K_{GS} .
 - 5: Reiniciar tiempo del protocolo principal.
 - 6: **for** $k = 0, 1, \dots, N - 1$ **do**
 - 7: $t_k \leftarrow k\Delta t_w$.
 - 8: $G_k \leftarrow G_{\text{ext}}(t_k)$.
 - 9: $I_{\text{eff}}^{(k)} \leftarrow \eta_{\beta\alpha} I^{(k)}$.
 - 10: Actualizar $g_{KATP,\alpha}^{(k)}$ y $f_{cAMP,\alpha}^{(k)}$ según $\mathcal{M}$.
 - 11: Integrar célula α en $[t_k, t_{k+1}]$.
 - 12: Calcular $\overline{GS}_\alpha^{(k)}$.
 - 13: Calcular $J_{GS}^{(k)} = K_{GS} \overline{GS}_\alpha^{(k)}$.
 - 14: Actualizar $\tilde{J}_{GS}^{(k+1)}$.
 - 15: Integrar célula β en $[t_k, t_{k+1}]$ usando G_k y $H^{(k)}$.
 - 16: Calcular $J_{IS}^{(k)}$.
 - 17: Actualizar $H^{(k+1)}$.
 - 18: Actualizar $I^{(k+1)}$.
 - 19: Guardar $G_k, H^{(k)}, I^{(k)}, I_{\text{eff}}^{(k)}$.
 - 20: Guardar $g_{KATP,\alpha}^{(k)}, f_{cAMP,\alpha}^{(k)}, GS_\alpha^{(k)}, \tilde{J}_{GS}^{(k)}$.
 - 21: Guardar variables internas seleccionadas de β .
 - 22: **end for**
 - 23: Calcular métricas.
 - 24: Generar figuras de hormonas, variables internas y barridos.
-

A4.5. Demostración del teorema de existencia y unicidad

Consideremos la ecuación diferencial $\dot{\mathbf{x}} = F(\mathbf{x})$ con la condición inicial $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0$. Supongamos que el campo vectorial F y sus derivadas parciales son continuas en una región abierta que contiene a $\mathbf{x}_0$. Esto implica que al tomar una bola cerrada de radio r alrededor de $\mathbf{x}_0$, la continuidad de las derivadas garantiza que F es localmente Lipschitz; es decir, cumple que $\|F(\mathbf{x}) - F(\mathbf{y})\| \leq L\|\mathbf{x} - \mathbf{y}\|$ para alguna constante $L > 0$ y para todo $\mathbf{x}, \mathbf{y}$ en dicha bola.

Ahora, notemos que resolver la ecuación diferencial es equivalente a encontrar una función que satisfaga la ecuación integral $\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_0 + \int_{t_0}^t F(\mathbf{x}(s)) ds$. Para hallarla, utilizamos el método de iteraciones de Picard. Este método constructivo consiste en generar una sucesión de funciones aproximadas —o curvas de prueba— partiendo de una constante $\mathbf{y}_0(t) = \mathbf{x}_0$. A partir de esta, cada nueva aproximación se define de manera recursiva evaluando la función del paso anterior dentro de la integral; es decir, $\mathbf{y}_{n+1}(t) = \mathbf{x}_0 + \int_{t_0}^t F(\mathbf{y}_n(s)) ds$.

Para simplificar la notación, consideraremos $t \geq t_0$; el caso $t \leq t_0$ se obtiene de manera análoga.

Dado que F es continua, al restringirnos a una bola cerrada de radio r centrada en $\mathbf{x}_0$ —la cual es un conjunto compacto—, la magnitud del campo vectorial debe alcanzar un valor máximo. Llamemos K a esta cota superior, de modo que $\|F(\mathbf{x})\| \leq K$ para todo $\mathbf{x}$ en la bola. Para garantizar que nuestras curvas iteradas no escapen de esta región, restringimos el tiempo a un intervalo $[t_0 - \tau, t_0 + \tau]$, eligiendo un τ lo suficientemente pequeño —tal que $K\tau < r$ y $L\tau < 1$ —.

En efecto, suponiendo que $\mathbf{y}_n(t)$ permanece en la bola, tenemos

$$\|\mathbf{y}_{n+1}(t) - \mathbf{x}_0\| = \left\| \int_{t_0}^t F(\mathbf{y}_n(s)) ds \right\| \leq \int_{t_0}^t \|F(\mathbf{y}_n(s))\| ds \leq K|t - t_0| \leq K\tau < r.$$

Por lo tanto, $\mathbf{y}_{n+1}(t)$ también permanece en la bola para todo $t \in [t_0 - \tau, t_0 + \tau]$, y por inducción todas las curvas iteradas permanecen en dicha región.

Evaluando la diferencia entre dos iteraciones sucesivas, usando la condición de Lipschitz y aplicando propiedades de la norma integral:

$$\begin{aligned} \|\mathbf{y}_{n+1}(t) - \mathbf{y}_n(t)\| &= \left\| \int_{t_0}^t (F(\mathbf{y}_n(s)) - F(\mathbf{y}_{n-1}(s))) ds \right\| \\ &\leq \int_{t_0}^t \|F(\mathbf{y}_n(s)) - F(\mathbf{y}_{n-1}(s))\| ds \\ &\leq \int_{t_0}^t L\|\mathbf{y}_n(s) - \mathbf{y}_{n-1}(s)\| ds. \end{aligned}$$

Tomando el máximo sobre el intervalo $t \in [t_0 - \tau, t_0 + \tau]$, definimos la norma uniforme como $\|\mathbf{y}\|_\infty = \max_{|t-t_0| \leq \tau} \|\mathbf{y}(t)\|$. Con esto, la desigualdad se convierte en:

$$\|\mathbf{y}_{n+1} - \mathbf{y}_n\|_\infty \leq L\tau \|\mathbf{y}_n - \mathbf{y}_{n-1}\|_\infty = \lambda \|\mathbf{y}_n - \mathbf{y}_{n-1}\|_\infty,$$

donde $\lambda = L\tau < 1$. Sea $C_0 = \|\mathbf{y}_1 - \mathbf{y}_0\|_\infty$, por inducción se tiene que

$$\|\mathbf{y}_{n+1} - \mathbf{y}_n\|_\infty \leq C_0 \lambda^n.$$

Acotando la diferencia para cualquier $k \in \mathbb{N} \setminus \{0\}$:

$$\|\mathbf{y}_{n+k} - \mathbf{y}_n\|_\infty \leq \sum_{i=0}^{k-1} \|\mathbf{y}_{n+i+1} - \mathbf{y}_{n+i}\|_\infty \leq C_0 \lambda^n \sum_{i=0}^{k-1} \lambda^i \leq C_0 \frac{\lambda^n}{1 - \lambda}.$$

Dado que $\lambda < 1$, se tiene que $\lim_{n \rightarrow \infty} \lambda^n = 0$. En consecuencia, $\|\mathbf{y}_{n+k} - \mathbf{y}_n\|_\infty \rightarrow 0$ cuando $n \rightarrow \infty$, independientemente de k , lo cual prueba que $\{\mathbf{y}_n(t)\}_{n \in \mathbb{N}}$ es una sucesión de Cauchy.

Al ser el espacio de funciones continuas $C([t_0 - \tau, t_0 + \tau], \mathbb{R}^n)$ completo bajo la norma uniforme, la sucesión converge uniformemente a una función límite $\mathbf{x}(t)$. Como todas las funciones $\mathbf{y}_n(t)$ permanecen en la bola cerrada y F es continua sobre este conjunto compacto, F es uniformemente continua en dicha región. Por lo tanto, la convergencia uniforme de $\mathbf{y}_n(t)$ implica que $F(\mathbf{y}_n(t))$ converge uniformemente a $F(\mathbf{x}(t))$. En consecuencia,

$$\mathbf{x}(t) = \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{y}_{n+1}(t) = \mathbf{x}_0 + \int_{t_0}^t \lim_{n \rightarrow \infty} F(\mathbf{y}_n(s)) ds = \mathbf{x}_0 + \int_{t_0}^t F(\mathbf{x}(s)) ds.$$

Esto demuestra que la función límite $\mathbf{x}(t)$ satisface la ecuación integral. Además, como $F(\mathbf{x}(t))$ es continua, por el Teorema Fundamental del Cálculo se obtiene $\dot{\mathbf{x}}(t) = F(\mathbf{x}(t))$ y, dado que $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0$, la función $\mathbf{x}(t)$ es una solución de la ecuación diferencial. Esto concluye la prueba de existencia.

Ahora, para verificar que la solución es única, supongamos que existen $\mathbf{x}(t)$ y $\mathbf{y}(t)$, dos soluciones válidas definidas en $[t_0 - \tau, t_0 + \tau]$ que parten de la misma condición inicial, i.e., $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{x}_0$. Evaluando la distancia entre ellas usando la forma integral y aplicando la condición de Lipschitz:

$$\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{y}(t)\| \leq \int_{t_0}^t \|F(\mathbf{x}(s)) - F(\mathbf{y}(s))\| ds \leq \int_{t_0}^t L \|\mathbf{x}(s) - \mathbf{y}(s)\| ds.$$

Para resolver esta inecuación y acotar el error, aplicamos directamente el Lema de Gronwall. Este lema establece que si una función no negativa $v(t)$ cumple $v(t) \leq C + L \int_{t_0}^t v(s) ds$, entonces está acotada por $v(t) \leq Ce^{L(t-t_0)}$. En nuestro caso, la magnitud es $v(t) = \|\mathbf{x}(t) - \mathbf{y}(t)\|$, y la constante inicial C es la diferencia entre las condiciones iniciales. Dado que ambas curvas parten exactamente de $\mathbf{x}_0$, tenemos que $C = 0$. Sustituyendo en la conclusión del lema de Gronwall, obtenemos

$$\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{y}(t)\| \leq 0 \cdot e^{L(t-t_0)} = 0.$$

Puesto que una norma es no negativa por definición, se concluye que $\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{y}(t)\| = 0$ para todo $t \in [t_0 - \tau, t_0 + \tau]$. Esto significa que $\mathbf{x}(t) = \mathbf{y}(t)$ para todo $t \in [t_0 - \tau, t_0 + \tau]$, probando así la unicidad de la solución en dicho intervalo. $\square$

Bibliografía

- [1] S. Acreman and Q. Zhang. Regulation of α -cell glucagon secretion: The role of second messengers. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 8(1):7–18, 2022. doi: 10.1016/j.cdtm.2021.06.001. URL <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2021.06.001>.
- [2] R. Bertram, J. Previte, A. Sherman, T.A. Kinard, and L.S. Satin. The Phantom Burster Model for Pancreatic β -Cells. *Biophysical Journal*, 79(6):2880–2892, 2000. doi: 10.1016/S0006-3495(00)76525-8. URL [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(00\)76525-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(00)76525-8).
- [3] R. Bertram, L. Satin, M. Zhang, P. Smolen, and A. Sherman. Calcium and Glycolysis Mediate Multiple Bursting Modes in Pancreatic Islets. *Biophysical Journal*, 87(5):3074–3087, 2004. doi: 10.1529/biophysj.104.049262. URL <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.049262>.
- [4] R. Bertram, L.S. Satin, M.G. Pedersen, D.S. Luciani, and A. Sherman. Interaction of Glycolysis and Mitochondrial Respiration in Metabolic Oscillations of Pancreatic Islets. *Biophysical Journal*, 92(5):1544–1555, 2007. doi: 10.1529/biophysj.106.097154. URL <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.097154>.
- [5] N. Bozadjieva, J.A. Williams, and E. Bernal-Mizrachi. Glucagon. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, 2013. URL <https://doi.org/10.3998/panc.2013.23>.
- [6] M. Braun, R. Ramracheya, S. Amisten, M. Bengtsson, Y. Moritoh, Q. Zhang, P.R. Johnson, and P. Rorsman. Somatostatin release, electrical activity, membrane currents and exocytosis in human pancreatic δ -cells. *Diabetologia*, 52(8):1566–1578, 2009. doi: 10.1007/s00125-009-1382-z. URL <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1382-z>.
- [7] L. J. B. Briant, M. S. Dodd, M. V. Chibalina, N. J. G. Rorsman, P. R. V. Johnson, P. Carmeliet, P. Rorsman, and J. G. Knudsen. CPT1a-Dependent Long-Chain Fatty Acid Oxidation Contributes to Maintaining Glucagon Secretion from Pancreatic Islets. *Cell Reports*, 23(11):3300–3311, 2018. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.035. URL <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.035>.
- [8] O. Cabrera, D.M. Berman, N.S. Kenyon, C. Ricordi, P.O. Berggren, and A. Caicedo. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(7):2334–2339, 2006. doi: 10.1073/pnas.0510790103. URL <https://doi.org/10.1073/pnas.0510790103>.

- [9] O. Cabrera, M.C. Jacques-Silva, S. Speier, S.N. Yang, M. Köhler, A. Fachado, et al. Glutamate is a positive autocrine signal for glucagon release. *Cell Metabolism*, 7(6): 545–554, 2008. doi: 10.1016/j.cmet.2008.03.004. URL <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.03.004>.
- [10] T. R. Chay. A Model for Biological Oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(4):2204–2207, 1981. doi: 10.1073/pnas.78.4.2204. URL <https://doi.org/10.1073/pnas.78.4.2204>.
- [11] T. R. Chay. Effects of Extracellular Calcium on Electrical Bursting and Intracellular and Luminal Calcium Oscillations in Insulin Secreting Pancreatic β -Cells. *Biophysical Journal*, 73(3):1673–1688, 1997. doi: 10.1016/S0006-3495(97)78199-2. URL [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(97\)78199-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(97)78199-2).
- [12] T. R. Chay and J. Keizer. Minimal Model for Membrane Oscillations in the Pancreatic β -Cell. *Biophysical Journal*, 42(2):181–190, 1983. doi: 10.1016/S0006-3495(83)84384-7. URL [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(83\)84384-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(83)84384-7).
- [13] T. R. Chay and J. Rinzel. Bursting, Beating, and Chaos in an Excitable Membrane Model. *Biophysical Journal*, 47(3):357–366, 1985. doi: 10.1016/S0006-3495(85)83926-6. URL [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(85\)83926-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(85)83926-6).
- [14] Y.d. Chen, S. Wang, and A. Sherman. Identifying the Targets of the Amplifying Pathway for Insulin Secretion in Pancreatic β -Cells by Kinetic Modeling of Granule Exocytosis. *Biophysical Journal*, 95(5):2226–2241, 2008. doi: 10.1529/biophysj.107.124990. URL <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.124990>.
- [15] R. Cheng-Xue, A. Gómez-Ruiz, N. Antoine, Laura A. Noël, H.-Y. Chae, M. A. Ravier, F. Chimienti, F. C. Schuit, and P. Gilon. Tolbutamide Controls Glucagon Release From Mouse Islets Differently Than Glucose: Involvement of K_{ATP} Channels From Both α -Cells and δ -Cells. *Diabetes*, 62(5):1612–1622, 2013. doi: 10.2337/db12-0347. URL <https://doi.org/10.2337/db12-0347>.
- [16] R. Courant and F. John. *Introduction to Calculus and Analysis*, volume 1. Interscience Publishers, New York, 1965. ISBN 978-3540650584.
- [17] P.E. Cryer. The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes*, 57(12):3169–3176, 2008. doi: 10.2337/db08-1084. URL <https://doi.org/10.2337/db08-1084>.
- [18] P.E. Cryer. Minireview: Glucagon in the Pathogenesis of Hypoglycemia and Hyperglycemia in Diabetes. *Endocrinology*, 153(3):1033–1040, 2012. doi: 10.1210/en.2011-1499. URL <https://doi.org/10.1210/en.2011-1499>.
- [19] J. Dolenšek, M.S. Rupnik, and A. Stožer. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets*, 7(1):e1024405, 2015. doi: 10.1080/19382014.2015.1024405. URL <https://doi.org/10.1080/19382014.2015.1024405>.
- [20] B.E. Dunning and J.E. Gerich. The Role of α -Cell Dysregulation in Fasting and Postprandial Hyperglycemia in Type 2 Diabetes and Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews*, 28(3):253–283, 2007. doi: 10.1210/er.2006-0026. URL <https://doi.org/10.1210/er.2006-0026>.

- [21] A.D. Elliott, A. Ustione, and D.W. Piston. Somatostatin and insulin mediate glucose-inhibited glucagon secretion in the pancreatic α -cell by lowering cAMP. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 308(2):E130–E143, 2015. doi: 10.1152/ajpendo.00344.2014. URL <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00344.2014>.
- [22] G. J. Félix-Martínez and J. R. Godínez-Fernández. A primer on modelling pancreatic islets: from models of coupled β -cells to multicellular islet models. *Islets*, 15(1):2231609, 2023. doi: 10.1080/19382014.2023.2231609. URL <https://doi.org/10.1080/19382014.2023.2231609>.
- [23] G. J. Félix-Martínez, V. González-Vélez, J. R. Godínez-Fernández, and A. Gil. Electrophysiological models of the human pancreatic δ -cell: From single channels to the firing of action potentials. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 36(2):e3296, 2020. doi: 10.1002/cnm.3296. URL <https://doi.org/10.1002/cnm.3296>.
- [24] I. Franklin, J. Gromada, A. Gjinovci, S. Theander, and C.B. Wollheim. β -Cell Secretory Products Activate α -Cell ATP-Dependent Potassium Channels to Inhibit Glucagon Release. *Diabetes*, 54(6):1808–1815, 2005. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1808. URL <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1808>.
- [25] R. Gao, T. Yang, and Q. Zhang. δ -Cells: The Neighborhood Watch in the Islet Community. *Biology*, 10(2):74, 2021. doi: 10.3390/biology10020074. URL <https://doi.org/10.3390/biology10020074>.
- [26] R. Gao, S. Acreman, J. Ma, F. Abdulkader, A. Wendt, and Q. Zhang. α -cell electrophysiology and the regulation of glucagon secretion. *Journal of Endocrinology*, 258(2):e220295, 2023. doi: 10.1530/JOE-22-0295. URL <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0295>.
- [27] M. Gil-Rivera, R. M. Medina-Gali, J. Martínez-Pinna, and S. Soriano. Physiology of Pancreatic β -Cells: Ion Channels and Molecular Mechanisms Implicated in Stimulus-Secretion Coupling. In *International Review of Cell and Molecular Biology*, volume 359, pages 287–323. Elsevier, 2021. doi: 10.1016/bs.ircmb.2021.02.006. URL <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2021.02.006>.
- [28] B. Hellman, A. Salehi, E. Gylfe, H. Dansk, and E. Grapengiesser. Glucose Generates Coincident Insulin and Somatostatin Pulses and Antisynchronous Glucagon Pulses from human Pancreatic Islets. *Endocrinology*, 150(12):5334–5340, 2009. doi: 10.1210/en.2009-0600. URL <https://doi.org/10.1210/en.2009-0600>.
- [29] B. Hellman, A. Salehi, E. Grapengiesser, and E. Gylfe. Isolated mouse islets respond to glucose with an initial peak of glucagon release followed by pulses of insulin and somatostatin in antisynchrony with glucagon. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 417(4):1219–1223, 2012. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.12.113. URL <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.12.113>.
- [30] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4):500–544, 1952. doi: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764. URL <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>.

- [31] H. Ishihara, P. Maechler, A. Gjnovci, P.L. Herrera, and C.B. Wollheim. Islet β -cell secretion determines glucagon release from neighbouring α -cells. *Nature Cell Biology*, 5:330–335, 2003. doi: 10.1038/ncb951. URL <https://doi.org/10.1038/ncb951>.
- [32] Y.M. Leung, I. Ahmed, L. Sheu, X. Gao, M. Hara, R.G. Tsushima, et al. Insulin Regulates Islet α -Cell Function by Reducing KATP Channel Sensitivity to Adenosine 5'-Triphosphate Inhibition. *Endocrinology*, 147(5):2155–2162, 2006. doi: 10.1210/en.2005-1249. URL <https://doi.org/10.1210/en.2005-1249>.
- [33] Y.J. Liu, E. Vieira, and E. Gylfe. A store-operated mechanism determines the activity of the electrically excitable glucagon-secreting pancreatic α -cell. *Cell Calcium*, 35(4):357–365, 2004. doi: 10.1016/j.ceca.2003.10.002. URL <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2003.10.002>.
- [34] F. Montefusco and M.G. Pedersen. Mathematical modelling of local calcium and regulated exocytosis during inhibition and stimulation of glucagon secretion from pancreatic α -cells. *The Journal of Physiology*, 593(20):4519–4530, 2015. doi: 10.1113/JP270777. URL <https://doi.org/10.1113/JP270777>.
- [35] X.W. Ng, Y.H. Chung, and D.W. Piston. Intercellular Communication in the Islet of Langerhans in Health and Disease. *Comprehensive Physiology*, 11(3):2191–2225, 2021. doi: 10.1002/cphy.c200026. URL <https://doi.org/10.1002/cphy.c200026>.
- [36] R. C. Robinson. *An Introduction to Dynamical Systems: Continuous and Discrete*, volume 19 of *Pure and Applied Undergraduate Texts*. American Mathematical Society, Providence, Rhode Island, 2 edition, 2012. ISBN 978-0-8218-9135-3.
- [37] P. Rorsman and F.M. Ashcroft. Pancreatic β -Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. *Physiological Reviews*, 98(1):117–214, 2018. doi: 10.1152/physrev.00008.2017. URL <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2017>.
- [38] P. Rorsman, A. Salehi, F. Abdulkader, M. Braun, and P.E. MacDonald. KATP-channels and glucose-regulated glucagon secretion. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 19(8):277–284, 2008. doi: 10.1016/j.tem.2008.07.003. URL <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.07.003>.
- [39] W. Rudin. *Principles of Mathematical Analysis*. McGraw-Hill, New York, 3 edition, 1976. ISBN 0-07-054235-X.
- [40] A. Salehi, S.S. Qader, E. Grapengiesser, and B. Hellman. Pulses of somatostatin release are slightly delayed compared with insulin and antisynchronous to glucagon. *Regulatory Peptides*, 144(1–3):43–49, 2007. doi: 10.1016/j.regpep.2007.06.001. URL <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2007.06.001>.
- [41] E. Samols, G. Marri, and V. Marks. Promotion of Insulin Secretion by Glucagon. *The Lancet*, 2(7409):415–416, 1965. doi: 10.1016/S0140-6736(65)90761-0. URL [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)90761-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(65)90761-0).
- [42] A. Tengholm and E. Gylfe. cAMP signalling in insulin and glucagon secretion. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19:42–53, 2017. doi: 10.1111/dom.12993. URL <https://doi.org/10.1111/dom.12993>.

- [43] R.H. Unger and A.D. Cherrington. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(1):4–12, 2012. doi: 10.1172/JCI60016. URL <https://doi.org/10.1172/JCI60016>.
- [44] R.H. Unger and L. Orci. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(37):16009–16012, 2010. doi: 10.1073/pnas.1006639107. URL <https://doi.org/10.1073/pnas.1006639107>.
- [45] I. I. Vrabie. *Differential equations: an introduction to basic concepts, results and applications*. World Scientific, 2004.
- [46] J.N. Walker, R. Ramracheya, Q. Zhang, P.R.V. Johnson, M. Braun, and P. Rorsman. Regulation of glucagon secretion by glucose: paracrine, intrinsic or both? *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13:95–105, 2011. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01450.x. URL <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01450.x>.
- [47] M. Wang, J. Li, G.E. Lim, and J.D. Johnson. Is Dynamic Autocrine Insulin Signaling Possible? A Mathematical Model Predicts Picomolar Concentrations of Extracellular Monomeric Insulin within Human Pancreatic Islets. *PLoS ONE*, 8(6):e64860, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0064860. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064860>.
- [48] M. Watts and A. Sherman. Modeling the Pancreatic α -Cell: Dual Mechanisms of Glucose Suppression of Glucagon Secretion. *Biophysical Journal*, 106(3):741–751, 2014. doi: 10.1016/j.bpj.2013.11.4504. URL <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.11.4504>.
- [49] M. Watts, J. Ha, O. Kimchi, and A. Sherman. Paracrine regulation of glucagon secretion: the beta/alpha/delta model. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 310(8):E597–E611, 2016. doi: 10.1152/ajpendo.00415.2015. URL <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00415.2015>.
- [50] Q. Yu, H. Shuai, P. Ahooghalandari, E. Gylfe, and A. Tengholm. Glucose controls glucagon secretion by directly modulating cAMP in alpha cells. *Diabetologia*, 62:1212–1224, 2019. doi: 10.1007/s00125-019-4857-6. URL <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4857-6>.
- [51] Q. Zhang, R. Ramracheya, C. Lahmann, A. Tarasov, M. Bengtsson, O. Braha, et al. Role of KATP Channels in Glucose-Regulated Glucagon Secretion and Impaired Counterregulation in Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 18(6):871–882, 2013. doi: 10.1016/j.cmet.2013.10.014. URL <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.10.014>.
- [52] J. Zmazek, V. Grubelnik, R. Markovič, and M. Marhl. Role of cAMP in Double Switch of Glucagon Secretion. *Cells*, 10(4):896, 2021. doi: 10.3390/cells10040896. URL <https://doi.org/10.3390/cells10040896>.