

Introdução

Entre as dez maiores causas de morte no mundo divulgadas pela OMS, figura a diabetes. As β -células das ilhotas pancreáticas são as únicas células do corpo humano que produzem uma quantidade significativa de insulina, hormônio que responde a pequenas mudanças na concentração de glicose. O comportamento destas células podem ser descritos por sistemas de equações diferenciais, como o de Chay e Keizer [1], desenvolvidos a partir do modelo de Hodgkin-Huxley [3]. O objetivo do presente trabalho é descrever o comportamento qualitativo das β -células através do modelo modificado de FitzHugh-Nagumo.

O Modelo

Os primeiros modelos, como o de Chay e Keizer [1], foram desenvolvidos a partir do uso extensivo de dados experimentais. Entretanto, é possível reduzir o número de parâmetros e equações utilizadas através de simplificações.

O modelo modificado de FitzHugh-Nagumo [2] possibilita reter os aspectos qualitativos importantes através de polinômios. Composta por duas variáveis, v , a variável excitatória, e w , variável de recuperação, as equações são dadas por

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= \alpha(\beta w - f(v) + I) \\ \frac{dw}{dt} &= \gamma(g(v) + h(v) - \delta w), \end{aligned} \quad (1)$$

onde I é a corrente aplicada e α, β, γ e δ são constantes, e $f(v)$ é descrito por um polinômio cúbico e $g(v)$ é um polinômio não linear. Realizando a adimensionalização em (1), e assumindo $f(x)$ como polinômio cúbico e $g(x)$, quadrático, tem-se:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dT} &= y - ax^3 + bx^2 + I \\ \frac{dy}{dT} &= c - dx^2 - y. \end{aligned} \quad (2)$$

O objetivo destas simulações é verificar o comportamento das β -células que, a partir de estimulação elétrica, apresenta oscilações repentinas na diferença de tensão, intercalando com períodos de repouso. Este fenômeno é denominado *bursting*.

Para gerar *bursting*, é necessário adicionar uma variável lenta que permita aumentar e diminuir a diferença de potencial fora do

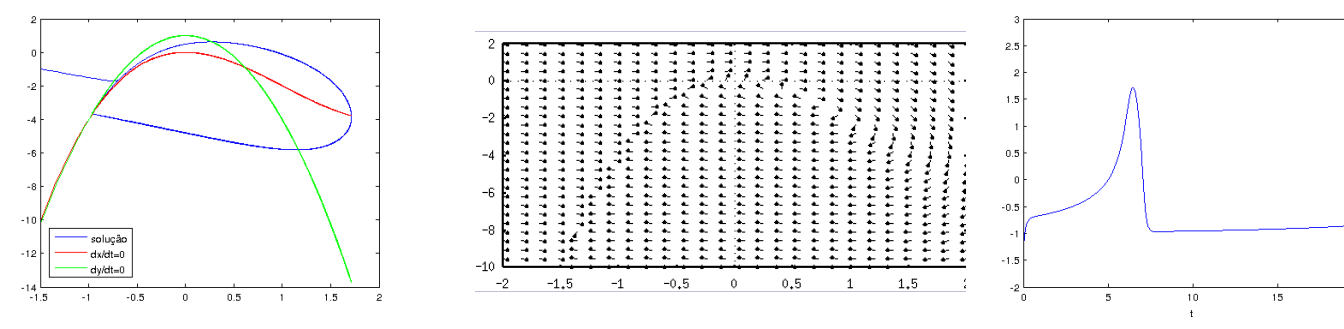
regime de biestabilidade. Esta corrente de adaptação é dada por z , onde

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dT} &= y - ax^3 + bx^2 + I - z \\ \frac{dy}{dT} &= c - dx^2 - y \\ \frac{dz}{dT} &= r[s(x - x_1) - z] \end{aligned} \quad (3)$$

A função da corrente de adaptação é aproximar o valor da corrente ao valor do estado estacionário, dependendo dos valores de r e s .

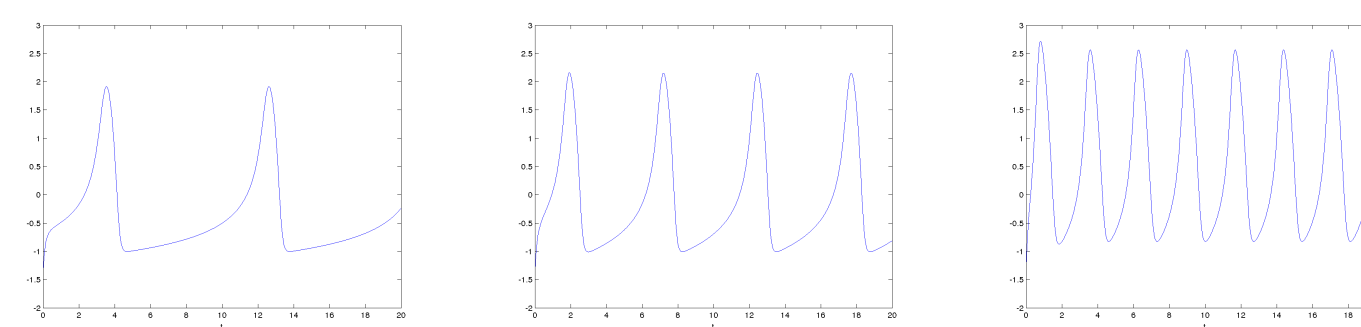
Resultados

Nesta seção são apresentados alguns resultados obtidos a partir da solução de (2) e (3). Para as simulações, adotou-se os seguintes valores para os parâmetros, conforme [2], $a = 1, b = 3, c = 1$ e $d = 5$. A Figura 1 apresenta as soluções obtidas com as equações (2), em que



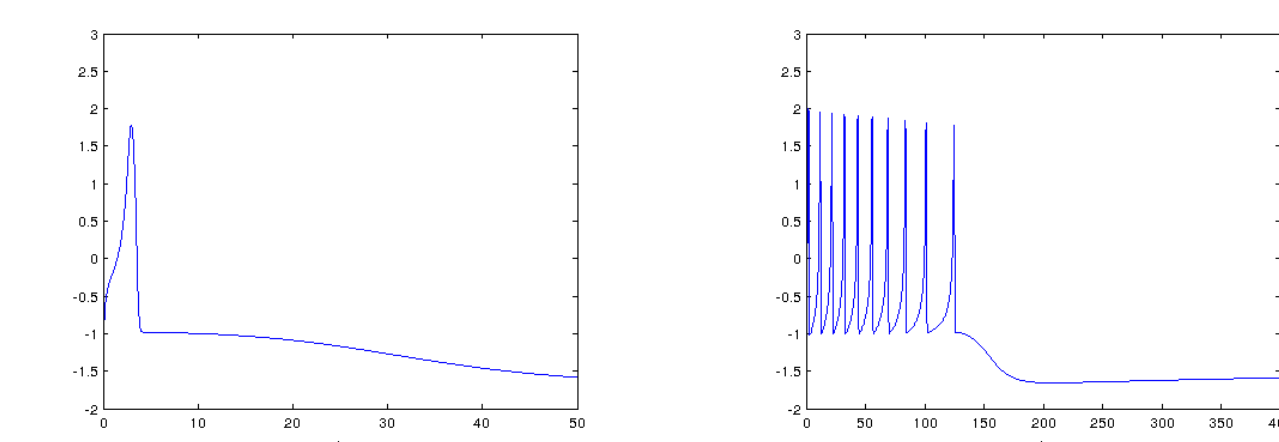
(a) Nullclines. (b) Plano de fase. (c) *Bursting*.
Figura 1. Soluções das equações (2) com $I=0$.

Quando $I > 0$, há geração de pulsos com maior intensidade conforme o valor de I . Os resultados podem ser comparados na Figura 2.

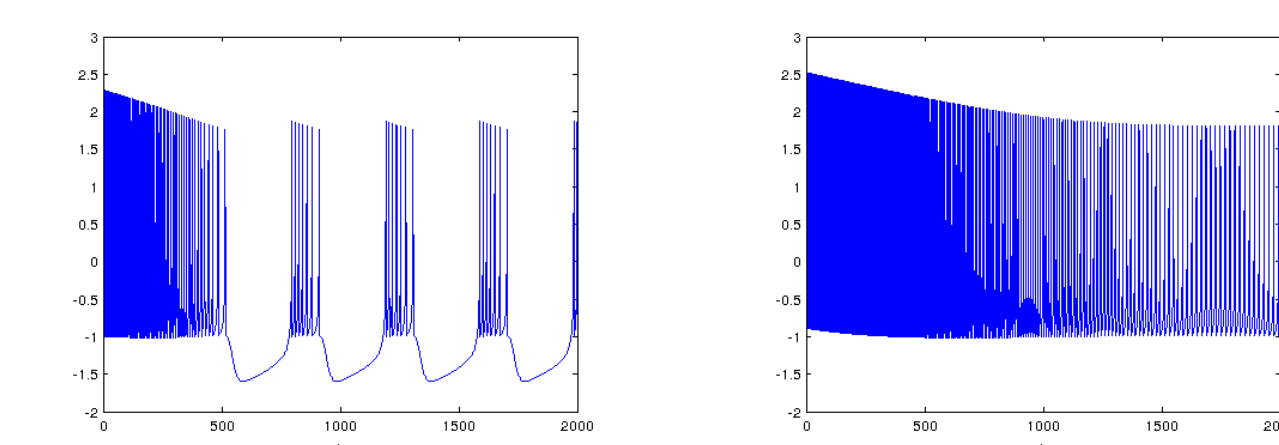


(a) Pulso com $I=0.5$. (b) Pulso com $I=1.5$. (c) Pulso com $I=5$.
Figura 2. Soluções das equações (2).

Quando insere-se a corrente de adaptação na equação (2), é possível trazer o valor da corrente de novo ao equilíbrio, próximo ao valor de $x_1 \approx 1,68$, reiniciando o *bursting*. Os valores utilizados na simulação foram $r = 0,001$ e $s = 0,4$, resultado mostrado na Figura 3.



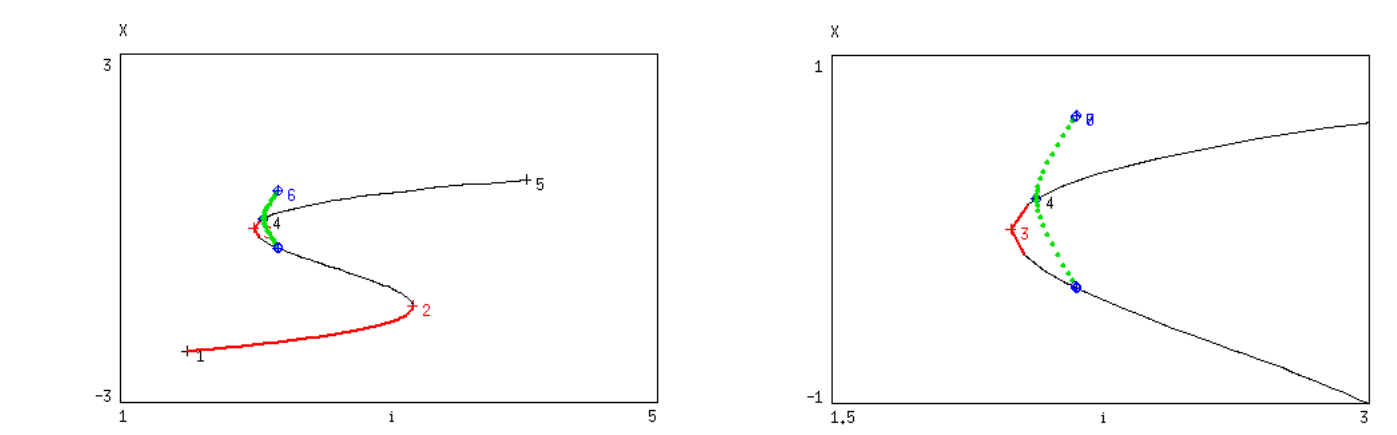
(a) Pulso com $I=0$. (b) Pulso com $I=0.5$.



(c) Pulso com $I=2$. (d) Pulso com $I=4$.
Figura 3. Soluções das equações (3).

Note que, ao inserir z nas equações, o valor da corrente aplicada aproxima-se do valor da corrente do estado estacionário. Conforme I aumenta, o comportamento da solução das equações (3) torna-se semelhante ao das equações de (2), elevando o valor de z de modo que o sistema fique em atividade continuada, já que os pontos fixos para valores de z mais elevados são todos instáveis.

O comportamento pode ser visualizado através do diagrama de bifurcação, como mostrado na figura 4.



(a) Diagrama de bifurcação. (b) Bifurcação de Hopf.
Figura 4. Diagrama de bifurcação das equações (3).

O gráfico é gerado relacionando x e I , mostrando pontos de estabilidade e instabilidade do sistema. As órbitas máxima e mínima são descritas pelos pontos verdes no diagrama.

Discussões

Diferentemente dos outros modelos biofísicos que são baseados em dados experimentais e possuem uma grande quantidade de parâmetros e equações, o modelo modificado de FitzHugh-Nagumo permite a análise e compreensão dos aspectos mais importantes utilizando apenas polinômios. Desta forma, é possível relacionar variáveis de estado com o *bursting* nas β -células. Ainda assim, não é clara a ligação entre as variáveis do modelo de Hodgkin-Huxley e o de FitzHugh-Nagumo.

Referências Bibliográficas

1. T. R. Chay, J. Keizer. *Minimal Model for Membrane Oscillations in the Pancreatic β -Cell*. Biophysical Society, 42, p. 181-190, 1983.
2. J. L. Hindmarsh, R. M. Rose. *A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations*. Proc. R. Soc. Lond. B., 221, p. 87-102, 1984.
3. A. L. Hodgkin, A. F. Huxley. *A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve*. Journal of Physiology, 17, p. 500-544, 1952.
4. J. Keener, J. Sneyd. *Mathematical Physiology*. Springer, 1998.

Agradecimentos

Ao CNPq, pela concessão de bolsa de iniciação científica.