



Centro de Investigación en

Matemáticas, A.C.

**Estudio Numérico de la
Sincronización en Modelos de
Redes de Células β**

T E S I S

Que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias

con Orientación en

Matemáticas Aplicadas

P r e s e n t a

Julio César López Juárez

Directores de Tesis:

Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez

Dr. Francisco Javier Solís Lozano

Guanajuato, Gto. Noviembre de 2013

AGRADECIMIENTOS

Por la atención y apoyo que para la realización de este trabajo me han brindado mis asesores de Tesis, el Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez y el Dr. Francisco Javier Solís Lozano, así como los valiosos comentarios que aportó el Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores. Por fungir como sinodales de esta tesis, por su tiempo y paciencia, expreso mi agradecimiento al Dr. Francisco Sánchez Sánchez y al Dr. Román de la Vara Salazar. Asimismo, agradezco el apoyo económico que recibí por parte de CONACYT mediante una beca y el proyecto CB-2007/82321. Al Centro de Investigación en Matemáticas, A.C. (CIMAT), que por dos años fue un segundo hogar y al Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C. (IPICYT), donde me brindaron amplias facilidades para finalizar este trabajo.

A mis padres Aurelia Juárez Rubio y José Luis López Olvera, quienes desde siempre me han apoyado total e incondicionalmente. A mis hermanos Angélica y Luis por su apoyo y ánimos. A Lisbeth Elisa, por su cariño, comprensión, apoyo y por aguantar la distancia y el tiempo robado.

A mis maestros Dr. Jimmy Petean Humen, Dr. Javier Flavio Viguera Gómez, Dr. Marcos Aurelio Capistrán Ocampo, Dra. Silvia Jerez Galiano, Dr. Stephen Bruce Sontz y Dr. Miguel Ángel Moreles Vázquez por sus enseñanzas y consejos.

A mis compañeros y amigos Josafath Otero, Carlos Yebra, Adrián Jinich, Lilia Alanís, Raquel Perales, Valentín Tovar y Hugo Torres. Fueron para mí una segunda familia y a través de su amistad pude conocerme un poco mejor. Gracias por el compañerismo, solidaridad, enseñanzas y los innumerables gratos momentos.

ÍNDICE

RESUMEN	7
Capítulo I: INTRODUCCIÓN	8
1.1 Redes Complejas	8
1.1.1 Sincronización	9
1.2 Islotes de Langerhans y células β	10
1.2.1 Modelos Matemáticos de la dinámica electrofisiológica de una célula β	12
1.3 Sincronización en modelos de Islotes Pancreáticos como objeto de estudio	13
Capítulo 2: MODELACION DE UN ISLOTE PANCREÁTICO COMO RED DINÁMICA	15
2.1 Modelo para una célula β	15
2.2 Modelos de redes complejas	19
2.2.1 Algunos conceptos sobre Teoría de grafos	19
2.2.2 Modelo de Erdős-Renyi.....	21
2.2.3 Modelos de Watts-Strogatz y de Newman-Watts.....	23
2.2.4 Modelo de Barabási-Albert.....	24
2.3 Un modelo para un Islote Pancreático	25
2.3.1 Construcción del modelo	25
2.4 Redes dinámicas	27
2.4.1 Red de osciladores con acoplamiento lineal difusivo	27
Capítulo 3: SINCRONIZACIÓN EN MODELOS DE ISLOTES CON CÉLULAS IDÉNTICAS	29
3.1 Sincronización y Sincronizabilidad en Redes Dinámicas	29
3.2 Master Stability Function	30
3.2.1 Eigen-Razón como medida de sincronizabilidad	32
3.2.2 Conectividad algebraica λ_2 como medida de sincronizabilidad	33
3.2.3 Ejemplo de MSF: ecuaciones de Rössler	33
3.3 Análisis de sincronizabilidad para modelo de Islote Pancreático	34
3.4 Simulaciones numéricas	35
3.4.1 Islotes con topología Erdos-Renyi	36
3.4.2 Islotes con topología Neuman-Watts	39
3.4.3 Islotes con topología Barabasi-Albert	42
Capítulo 4: SINCRONIZACIÓN EN MODELOS DE ISLOTE PANCREÁTICO EN OTROS ESCENARIOS: CÉLULAS NO IDÉNTICAS Y PESOS NO HOMOGENEOS	44
4.1 Células no idénticas en redes con peso homogéneo en las conexiones	44
4.1.1 Células no idénticas en redes ER	48
4.1.2 Células no idénticas en redes NW	52

4.1.3 Células no idénticas en redes BA	54
4.2 Células no idénticas en redes con pesos no homogéneos en las conexiones	54
4.2.1 Redes ER con pesos no homogéneos	55
4.2.2 Redes NW con pesos no homogéneos	58
4.2.3 Redes BA con pesos no homogéneos	60
Capítulo 5: CONCLUSIONES	63
Capítulo 6: BIBLIOGRAFIA.....	65
APÉNDICE	68

ÍNDICE DE FIGURAS

2.1	Soluciones para el modelo análogo de célula β con dos conjuntos de parámetros	18
2.2	Distribución de grados de un grafo tipo ER de 1000 nodos	22
2.3	Distribución de grados para grafos BA de 1000 y 500 nodos	25
3.1	MSF para sistemas de Rössler acoplados a través del estado x	34
3.2	Grafica de MSF para Islote Pancreático con $\alpha \in [0,30]$	35
3.3	Simulaciones del modelo de Islote Pancreático con topología ER para dos fuerzas de conexión	36
3.4	Errores de sincronización e_i correspondientes a las simulaciones presentadas en la figura 3.1	37
3.5	a: Simulación con topología ER, $p=0.1$ con $g_3 = 1$. b: Errores de sincronización	37
3.6	Relación entre λ_2 y p en redes ER	38
3.7	a: Simulación con topología ER, $p=0.6$ con $g = 0.1$. b: Errores de sincronización	39
3.8	Respuestas del modelo de Islote con topología NW para a) $g_1 = 0.1$ y b) $g_2 = 0.2$. Ambas con $p=0.1$	40
3.9	Errores de sincronización de las simulaciones mostradas en fig. 3.8	40
3.10	Relación entre λ_2 y p en redes NW	41
3.11	a) Respuesta del modelo del islote bajo topología NW con $p=0.6$ y $g=0.03$. b) Errores de Sincronización	41
3.12	Respuesta del Islote con topología BA para: a) $g_1=1$ y b) $g_2=1.7$	42
3.13	Errores de Sincronización para los casos expuestos en fig. 3.12	42
3.14	λ_2 en función del número de nodos N en redes BA con $m = m_0 = 3$	43
4.1	Evolución de u en dos osciladores no acoplados.	44
4.2	Dos osciladores acoplados, uno activo (azul) y otro inactivo (verde), con $g=0.1$	45
4.3	Errores de sincronización correspondientes a la fig. 4.2	45
4.4	Dos osciladores acoplados, uno activo (azul) y otro inactivo (verde), con $g=0.5$	46
4.5	Errores de sincronización correspondientes a la fig. 4.4	46
4.6	Dos osciladores acoplados, uno activo (azul) y otro inactivo (verde), con $g=1$	46
4.7	Errores de sincronización correspondientes a la fig. 4.6	47
4.8	Dos osciladores acoplados, uno activo (azul) y otro inactivo (verde), con $g=5$	47
4.9	Errores de sincronización correspondientes a la fig. 4.8	47
4.10	Respuesta de un Islote ER con 100 células y $p=0.1$. a) 30 células activas: todas se activan. b) 28 células inactivas: todas se <i>apagan</i>	49
4.11	Errores de sincronización correspondiente a fig. 4.10 a	49
4.12	Respuesta de un Islote ER con 100 células, $p=0.6$ y 30 células activas. Hay sincronía en las variables u y w , pero no hay bursting.	50
4.13	Errores de sincronización correspondientes a Fig. 4.12, pero tomando en cuenta solamente las variables u y w .	50
4.14	Respuesta de un Islote ER con 100 células, $p=0.6$ y 31 células activas. Hay sincronía en las variables u y w . En la variable u se observa la forma de bursting.	51

4.15	Variable u en una red ER de 30 células con $p=0.3$. a) 8 células activas, b) 9 células activas	51
4.16	Variable u en una red ER de 60 células con $p=1/6$. a) 17 células activas, b) 18 células activas	51
4.17	Respuesta de un Islote NW con 100 células. a) 30 células activas: todas se activan. b) 28 células inactivas: todas se <i>apagan</i> . Resultados similares se obtuvieron en redes de 60 y 30 células.	52
4.18	Errores de sincronización respecto a la fig. 4.17 a	53
4.19	Resultados en red NW con 9 células activas. a) $G(30,2,4/15)$ b) $G(30,2,2/15)$, en este último se deforma el bursting.	53
4.20	Respuesta de un Islote BA con 100 células con $g=1.7$. a) 30 células activas: todas se activan. b) 29 células activas: todas se apagan. Para redes de 60 y 30 células se obtuvieron resultados similares.	54
4.21	Respuesta de una red ER de 30 nodos con $p = 1/3$, $w_1=0.1$, $w_2=1$. a) 5 células activas. b) 4 células activas.	55
4.22	Errores de sincronización correspondientes a Fig. 4.21	56
4.23	Respuesta de una red ER de 100 nodos con $p = 1/10$, $w_1=0.1$, $w_2=1$ y 17 células activas.	56
4.24	Respuesta de una red ER de 60 nodos con $p = 1/6$, $w_1=0.1$, $w_2=1$ y 10 células activas.	57
4.25	Respuesta de una red ER de 30 nodos con $p = 1/3$, $w_1=0.1$, $w_2=1$ y una célula activa (amarilla): toda la red presenta una actividad similar al bursting.	57
4.26	Errores de sincronización correspondientes a fig. 4.25	57
4.27	Respuesta en redes NW de diferente tamaño con $w_1=0.1$, $w_2=1$	58
4.28	Errores de sincronización correspondientes a fig. 4.27	59
4.29	Red NW de 30 nodos con $w_1=0.1$, $w_2=1$ y una sola célula activa (en amarillo)	59
4.30	Errores de sincronización de fig. 4.29 sin tomar en cuenta célula activa	60
4.31	Respuesta en redes NW de diferente tamaño con $w_1=0.5$, $w_2=1.7$	60
4.32	Errores de sincronización correspondientes a fig. 4.31	61
4.33	Red BA de 30 nodos con $w_1=0.1$, $w_2=1.7$ y una sola célula activa (en amarillo).	61
4.34	Errores de sincronización de fig. 4.33 sin tomar en cuenta célula activa	62

ÍNDICE DE TABLAS

4.1	Números y porcentajes críticos en redes ER.	51
4.2	Porcentaje de células activas necesario para producir bursting en toda una red NW	53
4.3	Comparación de números y porcentajes críticos en redes ER.	58
4.4	Números y porcentajes críticos en redes NW con pesos heterogéneos. Compárese con tabla 4.2	59
4.5	Porcentaje de células activas necesario para producir bursting en toda una red BA, $m = m_0 = 3$, $w_1 = 0.5$ y $w_2 = 1.7$ con pesos heterogéneos.	61

RESUMEN

Las células β se encuentran dentro de Islotes en el páncreas y están acopladas eléctricamente entre sí mediante canales de flujo iónico. Estas células producen y secretan la hormona insulina, y presentan una actividad eléctrica llamada *bursting* que está correlacionada con la liberación de insulina. Además, esta actividad se presenta de forma sincronizada. Usando un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que reproduce la dinámica de una célula β , así como los algoritmos de Erdos-Renyi, de Watts-Newman y de Barabási-Albert para generar respectivamente redes aleatorias, de mundo pequeño y de escala libre, se construyen modelos de Islotes pancreáticos. A partir de estos modelos, se estudia la relación entre la topología y la capacidad de sincronización que tiene el arreglo en distintos escenarios. En redes con células idénticas y peso homogéneo en las conexiones, se utiliza la técnica de la Master Stability Function para obtener información acerca de la sincronizabilidad; en particular, dada una topología, se obtienen estimaciones de la fuerza de conexión necesaria para lograr un estado sincronizado localmente estable; estas estimaciones son verificadas mediante simulaciones numéricas. Se aborda numéricamente el estudio de redes con poblaciones de células *activas* e *inactivas*, y se consiguen estimaciones sobre el número de células activas requeridas dentro de una red (*número crítico*), para que la red completa muestre un estado activo; se miden los errores de sincronización de dicho estado. Se propone un algoritmo simple de asignación de pesos en las conexiones, el cual también es implementado numéricamente. Mediante simulaciones, se muestra que este mecanismo incide sobre el número crítico de células activas, y se utiliza de forma heurística para reducir el número de células activas necesarias para lograr un estado oscilatorio en toda la red.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 Redes Complejas

El funcionamiento de muchos sistemas tanto naturales como artificiales, se basa en la interacción de varias unidades o subsistemas que cuentan con una dinámica propia dada. Como resultado de esa interacción, estos sistemas exhiben patrones ordenados en su comportamiento colectivo; ejemplos de tales sistemas son abundantes y ocurren en muy diversos contextos: físicos, químicos, biológicos y sociales [28], y en general se les denomina como *sistemas complejos*.

Un enfoque que ha demostrado ser muy útil en la comprensión de algunos sistemas complejos, es concebirlos como redes: las unidades que interactúan en el sistema son consideradas como los nodos de la red, mientras que las interacciones entre estas unidades constituyen las aristas que conectan a los nodos. De este modo, diversos sistemas físicos¹ naturales o artificiales pueden ser modelados como *redes complejas*, por lo cual en los últimos años éstas han recibido gran atención y han sido punto de encuentro de diferentes áreas de investigación científica, lo que otorga a su estudio un marcado carácter multidisciplinario. La comprensión del comportamiento de tales redes es un problema inherentemente difícil; algunas de las posibles complicaciones para su estudio son [15]: complejidad estructural, evolución de la red, diversidad en tipos de conexión, complejidad dinámica de los nodos y diversidad de nodos.

El avance en las ciencias computacionales ha brindado la oportunidad de poder almacenar y procesar grandes volúmenes de información, lo cual ha impulsado el progreso en el estudio de redes complejas, ya que ha permitido contar con *datos duros* referentes a la estructura de redes que se encuentran funcionando en sistemas físicos, tales como Internet, la WWW, redes de transcripción genética, redes de colaboración científica y redes de transporte [18]. La disponibilidad de datos empíricos sobre la estructura de estas redes ha permitido a los investigadores identificar propiedades genéricas en su estructura, así como proponer mecanismos plausibles que puedan dar lugar al surgimiento de las mismas. Esto ha representado un paso importante en la comprensión del comportamiento de estos sistemas, ya que la estructura de una red siempre afecta la función de la misma [15]. En las últimas décadas se han dedicado esfuerzos importantes para crear modelos matemáticos que reproduzcan las propiedades estructurales que se observan en sistemas físicos.

A comienzos de la década de los sesenta del siglo pasado, Erdos y Renyi [16], introdujeron un modelo de red aleatoria en el cual las conexiones entre nodos aparecen con cierta probabilidad. A pesar de ser un modelo que se ha usado durante mucho tiempo para tratar de emular redes complejas reales, tiene serias limitaciones en su aplicación, ya que este algoritmo produce redes

¹ En este trabajo usamos el término *sistema físico* para referirnos a cualquier sistema o fenómeno que ocurre en la realidad.

aleatorias que no cuentan con algunas propiedades estructurales que se observan en redes físicas, y que son esenciales para el funcionamiento de las mismas.

En 1998 Watts y Strogatz [17] estudian un modelo que describe una transición de una red regular a una red completamente aleatoria. Su modelo conjuga dos propiedades que han resultado ser ubicuas en redes reales, a saber, una longitud promedio de camino pequeña y un coeficiente de agrupamiento alto; estas dos propiedades se presentan en redes sociales, circuitos electrónicos, la cadena alimenticia o en el lenguaje humano [18].

Algunas redes tales como el internet, la WWW y redes metabólicas comparten una propiedad importante: su distribución en los grados de conexión sigue una ley de potencia, lo cual les confiere una naturaleza heterogénea, permitiendo que algunos nodos concentren la mayor parte de las conexiones, mientras que los nodos restantes tienen comparativamente pocas conexiones [18]. Las redes que cuentan con esta propiedad son llamadas redes de *escala libre*. Un algoritmo que genera redes de este tipo fue propuesto por Barabási y Albert [19]; su modelo de *red evolutiva* se basa en el crecimiento de la red a través de la inclusión de nuevos nodos que se conectan preferencialmente a aquellos nodos ya existentes que tienen un mayor grado de conexión.

Los tres modelos mencionados arriba han sido paradigmáticos en el estudio de redes complejas, pero además de ellos, toda una plétora de modelos de redes han surgido en los últimos años; un recuento de estos modelos puede encontrarse en [20].

Una vez que se cuenta con los modelos que generan el tipo de estructura deseada, el siguiente paso en la modelación de redes complejas es introducir en los nodos de tales estructuras los sistemas dinámicos que describan el comportamiento de las unidades que interactúan, lo cual da lugar a las así llamadas *redes dinámicas*. Haciendo esto, es posible estudiar el surgimiento de patrones de comportamiento colectivo. En particular, uno de los patrones que aparece en forma ubicua en el comportamiento de redes dinámicas y cuya comprensión reviste un especial interés, es la sincronización en osciladores acoplados e inclusive la sincronización de sistemas caóticos acoplados [18].

1.1.1 Sincronización

Grillos cantando al unísono, público aplaudiendo al mismo ritmo o un conjunto de neuronas que se activan al mismo tiempo son todos ejemplos de sincronización. La palabra *síncrono* proviene de las palabras griegas *crhonos*, que significa tiempo y *syn*, que significa el mismo o común, por lo que literalmente esta palabra se refiere a *cosas que comparten el mismo tiempo*. Esencialmente, la sincronización es el fenómeno en el que varias entidades ajustan sus ritmos debido a cierto tipo de interacción existente entre ellas [11].

Quizá el primer científico en observar y reportar el fenómeno de sincronización fue Christiaan Huygens en el siglo XVII. Él descubrió que un par de relojes pendulares sostenidos por un soporte común entraban en sincronía, es decir, sus oscilaciones coincidían de manera precisa y se movían siempre en direcciones opuestas.

Más tarde, en el siglo XIX, William Strutt describió el fenómeno de sincronización acústica en los tubos de un órgano, y ya en el siglo XX, W. H. Eccles y J. H. Vincent reportaron que al acoplar dos generadores eléctricos con frecuencias de operación distintas, éstos se veían forzados a oscilar a una frecuencia común. Una exposición amplia y detallada del registro histórico sobre el fenómeno de sincronización puede encontrarse en el primer capítulo de [11].

Conforme se ha avanzado en el estudio de la sincronización, se ha visto que es posible hablar de ésta en diferentes sentidos. Si se acoplan n osciladores idénticos dentro de una red, en donde cada oscilador tiene m variables de estado, entonces varios tipos de sincronización son posibles. Si todas las variables internas son iguales para cada nodo, es decir, si $\mathbf{x}_i = \mathbf{x}_j \quad \forall i, j \in \{1, \dots, n\}$, donde $\mathbf{x}_i \in \mathfrak{R}^m$ es el estado del oscilador i , entonces hay una *sincronización completa*, que es el fenómeno de sincronización más comúnmente estudiado [11]. Otras posibilidades son la *sincronización en fase*, la cual ocurre en los relojes pendulares acoplados y la *sincronización generalizada* de dos unidades, en la que la salida de una unidad es constantemente igual a cierta función de la salida de la otra unidad. En este trabajo limitaremos nuestra atención al caso de sincronización completa.

Cuestiones que son de interés en este contexto son la existencia de un estado sincronizado en una red dinámica, así como la estabilidad de dicho estado y cómo ésta depende de la estructura del acoplamiento y de la dinámica de los nodos. Esta problemática es referida a veces como la sincronizabilidad de una red y al respecto se han avanzado varios resultados teóricos, que bajo ciertas condiciones, establecen criterios para que una red dinámica admita un estado sincronizado estable. Por ejemplo, en [21] se muestra una técnica basada en el método directo de Lyapunov, que permite estudiar la sincronizabilidad en redes difusivas y simétricas con nodos idénticos.

En 1998 Pecora y Carroll [22] introducen una metodología, la *Master Stability Function* (MSF), la cual relaciona la estabilidad del estado de sincronización completa con las propiedades espectrales de la estructura de la red. Así, esta herramienta provee de un criterio para caracterizar la estabilidad del estado de sincronización global, independientemente de las particularidades de los osciladores en cuestión. Originalmente, la MSF se aplicó en arreglos regulares de osciladores, pero más tarde su uso se extendió a otro tipo de estructuras como las de mundo pequeño. Esta técnica ha sido importante en la comprensión de la relación estructura-dinámica.

1.2 Islotes de Langerhans y células β

Los islotes de Langerhans se encuentran en el Páncreas y están formados por varios tipos de células, entre ellas las células β , las cuales representan entre un 70 y 90 % de la población total del islote [2].

Las células β son las únicas en el cuerpo que producen y segregan la hormona insulina, la cual juega un papel central en la regulación de glucosa en el plasma sanguíneo, interviniendo en la homeostasis de la glucosa al actuar como un regulador de la toma de glucosa por parte de los tejidos musculares y adiposos. Trastornos en el funcionamiento de estas células pueden dar lugar a cuadros patológicos como la diabetes [29].

Existe evidencia de que en presencia de glucosa, las células β exhiben un patrón de actividad eléctrica en el potencial de su membrana [3], que consiste en oscilaciones periódicas constituidas por una *fase activa* en la que ocurren cambios muy rápidos del potencial de membrana, seguida por una *fase inactiva* en la que el potencial cambia lentamente. A este tipo de actividad eléctrica se le denomina en la literatura como *bursting electrical activity* (BEA). La *fracción de meseta* se define como la razón de la duración de la fase activa respecto a la duración del periodo, y está fuertemente correlacionada con la liberación de insulina [8].

Dentro de los islotes, las células β están conectadas eléctricamente entre sí a través de canales de flujo de iones [4]. En la mayoría de los experimentos se reporta que el bursting se presenta en grupos grandes de células, mientras que células aisladas no lo exhiben. También existe evidencia experimental de que el acoplamiento mediante canales de flujo de iones promueve la secreción de insulina [5].

Un hecho notable del comportamiento colectivo de las células β dentro de islotes es que su actividad eléctrica se sincroniza de forma espontánea [12]. Cuando un islote está expuesto a una concentración de glucosa menor a 5 mM, una célula típica dentro del islote permanecerá inactiva eléctricamente, esto es, permanecerá en su voltaje de descanso de aproximadamente -60 mV. En cambio, en un rango aproximado de concentración de glucosa de 5.6 mM a 16.6 mM, la mayoría de las células dentro del islote presentan una actividad eléctrica en forma de bursting, y además su respuesta eléctrica se da con la misma frecuencia y en fase, es decir se encuentran en sincronía. Para concentraciones por encima de este rango, las células muestran disparos constantes en su potencial.

En trabajos previos se han propuesto algunas teorías sobre cómo es posible el surgimiento de sincronización en islotes pancreáticos. Smolen et al. [5] proponen la hipótesis de la heterogeneidad: la variabilidad en los parámetros de las células provoca que la mayoría de ellas no presenten bursting al estar aisladas, sin importar la cantidad de glucosa a la que estén expuestas, cosa que se observa experimentalmente. Al conectarse surge un compromiso entre las células inactivas y aquellas que se disparan constantemente, resultando en un comportamiento colectivo sincronizado en forma de bursting. Modelaron una red tridimensional de vecinos más cercanos de 125 células, considerando variabilidad en tamaño, densidad de canales iónicos y otros parámetros de las células. En simulaciones numéricas muestran que para ese tamaño de red, las células acopladas presentan bursting en sincronía, mientras que cuando están desacopladas solo unas cuantas presentan este tipo de actividad. En otro estudio, Sherman y Rinzel [13] muestran que arreglos tridimensionales suficientemente grandes de células acopladas mediante canales de flujo con valores de conductancia que son plausibles biológicamente, pueden sincronizar su actividad eléctrica.

1.2.1 Modelos matemáticos de la dinámica eléctrica de una célula β

Ciertas células en los organismos vivos son excitables, es decir, poseen la habilidad de responder a estímulos generando un potencial de acción, el cual consiste en una onda eléctrica que viaja a lo largo de la membrana celular. Ejemplos de este tipo de células son las células nerviosas, las endocrinas o las cardíacas. Típicamente, la membrana de una célula está compuesta por varias moléculas proteicas que realizan diversas funciones. Algunas de estas proteínas son receptores de mensajeros químicos o de enzimas que catalizan reacciones; otras regulan el transporte de iones a través de la membrana celular. Estas últimas forman poros en la membrana llamados canales de flujo iónico o simplemente canales iónicos, y juegan un papel esencial en la dinámica electrofisiológica de una célula.

Los canales iónicos actúan como compuertas selectivas, permitiendo el paso solamente a algún tipo específico de iones y además no están abiertos todo el tiempo, sino que son regulados principalmente por cambios en el potencial de membrana y gradientes de concentración de iones y de otras sustancias como ADP y ATP. Así, la actividad eléctrica de las células excitables es el resultado de cambios temporales en la permeabilidad de la membrana a distintos tipos de iones.

En 1952 Hodgkin y Huxley proponen el primer modelo matemático de la dinámica electrofisiológica de una célula excitable [1], en el cual consideran la membrana celular como un circuito resistivo-capacitivo.

De acuerdo a observaciones experimentales, Atwater et al. [6] en 1980 proponen un modelo descriptivo para explicar la actividad eléctrica de las células β . Su modelo incluye (a) Canales de iones de potasio activados por iones de Calcio, (b) canales de iones de potasio activados por voltaje, (c) canales de iones de calcio activados por voltaje y (d) cambios en la concentración de calcio intracelular que dependen de la concentración de glucosa.

Tomando en cuenta las ideas del modelo cualitativo de Atwater et al., Chay y Keizer [7] adaptan el modelo de Hodkin-Huxley (H-H) al caso de la célula β y formulan el primer modelo matemático de la dinámica eléctrica de este tipo de células en 1983. Las principales modificaciones que hicieron al modelo H-H fueron el substituir los canales iónicos correspondientes así como el agregar una ecuación que describe la dinámica de la concentración de calcio intracelular. No obstante la falta de datos experimentales tales como densidad de canales de flujo o valores para las constantes de tiempo, este primer modelo tuvo notable éxito en reproducir el bursting de las células beta. En este modelo, la variación lenta de concentración de calcio intracelular es la que provoca la transición entre las fases activa e inactiva del bursting.

Experimentos posteriores mostraron que la concentración de calcio intracelular no se acumula de forma lenta durante la fase activa, lo cual la descarta como la variable de dinámica lenta responsable de la transición activo-inactivo en el bursting [8]. Debido a este resultado, se han propuesto nuevos modelos que involucran otras *variables lentas*; véase por ejemplo [10]. Hasta ahora no hay evidencia experimental que revele fuera de toda duda la identidad del proceso lento responsable de la transición entre la fase activa y la inactiva, y debido a ello no hay consenso sobre cuál de los modelos

propuestos es el que mejor describe la dinámica de una célula β . En [8] se da cuenta de 6 modelos matemáticos desarrollados bajo diferentes hipótesis.

Un modelo simplificado que exhibe bursting fue introducido por Pernarowski [9]. Dependiendo de los valores en sus parámetros, este modelo exhibe una variedad de comportamientos oscilatorios, incluyendo una dinámica análoga a la que se observa en células β . Al estar construido con funciones polinomiales, el modelo evita las no linealidades (en parámetros) que aparecen en los modelos que parten de consideraciones biofísicas, con lo que resulta posible determinar en forma analítica la región en el espacio de parámetros para la cual el modelo presenta bursting. Estas características han hecho del modelo de Pernarowski un buen candidato para ser usado en análisis de diversos aspectos de la fenomenología del bursting en células β , véanse por ejemplo [2] y [8].

En este trabajo usamos el modelo de Pernarowski para simular la dinámica de una célula β , de modo que en el siguiente capítulo tendremos oportunidad de discutir los detalles pertinentes a este modelo.

1.3 Sincronización en modelos de Islotes Pancreáticos como objeto de estudio

En este trabajo, se usa un modelo matemático de célula β y algunos modelos de redes complejas para construir modelos de Islotes Pancreáticos en forma de redes dinámicas. Una vez construidos estos modelos, se procede a investigar su sincronizabilidad², es decir, la capacidad que tiene cada tipo de arreglo de producir un estado estable de sincronización completa.

La configuración bajo la cual están conectadas las células dentro de un islote es desconocida. Aquí, analizamos la relación entre el tipo de estructura y la sincronizabilidad de redes dinámicas que modelan Islotes Pancreáticos. Partiendo de estos modelos simplificados, se realiza un análisis sobre las propiedades dinámicas que pueden surgir como consecuencia de la interacción eléctrica de las células.

Nuestro objetivo es determinar bajo qué condiciones estructurales y de dinámica celular es factible que se presente un comportamiento colectivo sincronizado en forma de bursting. Con esa intención, se proponen distintos escenarios que son estudiados numéricamente y mediante la metodología de la *Master Stability Function* (ver cap. 3).

En redes con células idénticas y pesos homogéneos, nuestra hipótesis es que para cada topología existirá un rango de fuerzas de conexión para el cual será posible obtener un estado sincronizado estable.

Para redes con subpoblaciones de células activas e inactivas, se plantea la hipótesis de que la inclusión de diversidad en el peso de las conexiones puede incidir sobre el número de células activas necesario para llevar toda la red a un estado de bursting (cap. 4).

La construcción del modelo de red dinámica para un Islote Pancreático se presenta en el capítulo 2, donde en primer lugar se procede a seleccionar y dar una descripción del modelo matemático que

² En capítulo 3 se discuten algunas interpretaciones sobre la noción de *sincronizabilidad*.

usamos para describir la dinámica electrofisiológica de una célula β . Posteriormente se presenta una breve introducción sobre el formalismo y conceptos básicos de la teoría de grafos, que es el marco matemático natural para describir el aspecto estructural de redes complejas, para después presentar los tres modelos que se usaron para generar estructuras de red, a saber, los modelos Erdos-Renyi, Watts-Neumann y Barabasi-Albert. Finalmente se muestra el modelo de un Islote pancreático como red dinámica.

En el capítulo 3 se introducen formalmente los conceptos de red dinámica con acoplamiento lineal difusivo, sincronización y sincronizabilidad, y se discute sobre la relación entre la sincronizabilidad y estructura en el modelo de Islote pancreático, esto para el caso de redes con células idénticas y pesos homogéneos en las conexiones. También, se muestran y se comentan los resultados de simulaciones numéricas correspondientes a este caso.

En el capítulo 4 se proponen algunos escenarios para el modelo de Islote que son distintos al presentado en el capítulo 3. Así, se muestran los resultados de simulaciones numéricas del modelo de islote pancreático para casos en los que las células no son idénticas, o cuando hay diversidad en el peso de las conexiones. Para el caso en el que la red contiene células inactivas, se muestra una forma heurística de asignar pesos a las conexiones para lograr que toda la red se active.

Finalmente, el capítulo 5 presenta las conclusiones del trabajo, dejando para el capítulo 6 la bibliografía. También se incluyen en un apéndice los programas desarrollados para las simulaciones numéricas.

CAPÍTULO 2

MODELACIÓN DE UN ISLOTE PANCREÁTICO COMO RED DINÁMICA

En este capítulo se proporciona una descripción de la forma en que se modeló un islote pancreático. Las células β presentan un patrón periódico en la actividad eléctrica de su membrana y además, dentro de un islote, se encuentran acopladas eléctricamente a través de canales de flujo de iones, por lo que cabe concebir a un islote como una red de osciladores que se acoplan eléctricamente mediante el intercambio de iones, los cuales juegan el papel de cargas eléctricas. Así, la metodología que usamos aquí para la construcción del modelo matemático de un islote, consiste en tomar un sistema dinámico que describa el comportamiento individual de una célula β e incorporar copias de este modelo como nodos dentro de una red, obteniendo de ese modo un modelo de red dinámica, es decir, una red cuyos nodos son elementos que cuentan con una dinámica propia dada.

De acuerdo a lo anterior, el primer paso fue escoger uno de los modelos ya existentes que describen la dinámica individual de una célula β . Dado el poco consenso que existe en las hipótesis sobre las que se construyen los modelos biofísicos de la célula β (véase cap. 1, sección 1.2.1), así como su complicada forma matemática, aquí optamos por usar el modelo propuesto por Pernarowski en [9], el cual es un modelo simple y adimensional que es capaz de reproducir la dinámica de las células en cuestión. En la primera sección de este capítulo damos los detalles pertinentes a este modelo.

El siguiente paso en la construcción de la red dinámica que representa un islote, es generar las estructuras bajo las cuales se acoplan las células. En este trabajo consideramos tres tipos de redes: 1) redes aleatorias, 2) redes de mundo pequeño y 3) redes de escala libre. En la sección 2.2, después de introducir de forma sucinta algunos conceptos básicos de teoría de grafos, damos lugar a una descripción de los algoritmos que usamos para generar cada tipo de red, así como un recuento de las principales características y propiedades de cada una de ellas. Hemos enfocado nuestra atención en estos tres tipos de redes debido a que ellos se han vuelto paradigmáticos en el estudio de redes complejas reales.

La sección 2.3 está dedicada al formalismo matemático de las redes dinámicas y a presentar bajo este formalismo el objeto matemático que codifica la dinámica del modelo de un islote, el cual se usa en capítulos posteriores para el análisis de sincronización.

2.1 Modelo para una célula β

En general, los modelos matemáticos que buscan capturar el comportamiento eléctrico de una célula β tienen la siguiente forma [9]:

$$C_m \frac{dv}{dt} = - \sum_x I_x(v, w, \vec{c})$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{w_\infty(v, \vec{c}) - w}{\tau(v, \vec{c})} \quad (2.1)$$

$$\frac{d\vec{c}}{dt} = \varepsilon \vec{h}(v, w, \vec{c}), \quad \vec{c} \in \mathfrak{R}^K$$

Donde v es el potencial de membrana, I_x es la corriente de membrana a través del canal de tipo X , w es un parámetro de activación para el canal de iones de potasio activado por voltaje, C_m es la capacitancia total de la membrana y ε es un parámetro pequeño. Las variables \vec{c} son agentes que regulan el bursting, tales como concentraciones de calcio intracelular o de ADP. La forma específica de las funciones que definen al sistema (2.1) depende de las consideraciones particulares sobre las que se construye cada modelo.

En [9] se presenta un modelo simple que imita la dinámica de aquellos modelos de célula β que pueden ser transformados en sistemas de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= f(u) - w - k(c) \\ \frac{dw}{dt} &= \frac{1}{\bar{\tau}} (w_\infty(u) - w) \\ \frac{dc}{dt} &= \varepsilon (h(u) - c) \end{aligned} \quad (2.2)$$

donde $0 < \varepsilon \ll 1$ es un parámetro pequeño. Las variables adimensionales u , w y c emulan al potencial de membrana, activación de canales de flujo iónico y concentración de agentes químicos respectivamente.

Derivando la primera ecuación del sistema (2.2) respecto al tiempo, las primeras dos ecuaciones de dicho sistema pueden ser escritas en la forma:

$$\frac{d^2u}{dt^2} + F(u) \frac{du}{dt} + G(u, c) = -\varepsilon k'(c)(h(u) - c) \quad (2.3)$$

donde

$$F(u) = \frac{1}{\tau_w(u)} - f'(u) \quad (2.4)$$

$$G(u, c) = \frac{1}{\tau_w(u)} (w_\infty(u) + k(c) - f(u)) \quad (2.5)$$

En [8] se muestra cómo los modelos de célula β que tienen la forma (2.1), y que se obtuvieron a partir de consideraciones biofísicas, se pueden transformar a un sistema compuesto por la tercera ecuación de (2.2) y la ecuación (2.3).

Con el fin de obtener un modelo que exhiba una dinámica de bursting similar a la de la célula β y cuyo análisis matemático no sea muy complicado, en [9] se proponen las siguientes definiciones

$$F(u) = a((u - \hat{u})^2 - \eta^2) \quad (2.6)$$

$$G(u, c) = c + u^3 - 3(u + 1) \quad (2.7)$$

$$h(u) = \beta(u - u_\beta) \quad (2.8)$$

$$\tau_w = \bar{\tau} \quad (2.9)$$

A partir de estas definiciones, se determinan las funciones

$$f(u) = -\frac{a}{3}u^3 + a\hat{u}u^2 + \left(\frac{1}{\bar{\tau}} - a(\hat{u}^2 - \eta^2)\right)u \quad (2.10)$$

$$k(c) = \bar{\tau}c \quad (2.11)$$

$$w_\infty(u) = \left(\bar{\tau} - \frac{a}{3}\right)u^3 + a\hat{u}u^2 + \left(\frac{1}{\bar{\tau}} - a(\hat{u}^2 - \eta^2) - 3\bar{\tau}\right)u - 3\bar{\tau} \quad (2.12)$$

Los detalles sobre cómo se deducen estas funciones son sencillos y pueden consultarse en [9]. Sustituyendo (2.10)-(2.12) en el sistema (2.2), se obtiene lo siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= -\frac{a}{3}u^3 + a\hat{u}u^2 + \left(\frac{1}{\bar{\tau}} - a(\hat{u}^2 - \eta^2)\right)u - w - \bar{\tau}c \\ \frac{dw}{dt} &= \frac{1}{\bar{\tau}} \left(\left(\bar{\tau} - \frac{a}{3}\right)u^3 + a\hat{u}u^2 + \left(\frac{1}{\bar{\tau}} - a(\hat{u}^2 - \eta^2) - 3\bar{\tau}\right)u - 3\bar{\tau} - w \right) \\ \frac{dc}{dt} &= \varepsilon(\beta(u - u_\beta) - c) \end{aligned} \quad (2.13)$$

El sistema (2.13) es una realización particular que tiene la forma propuesta en (2.2) y que exhibe una dinámica similar a los modelos biofísicos de célula β .

Para diferentes valores de $\bar{\lambda} = (a, \eta, \hat{u}, \beta, u_\beta, \varepsilon)$, el modelo descrito por el sistema anterior exhibe una variedad de comportamientos oscilatorios. Un conjunto de parámetros para los cuales el

modelo anterior muestra una dinámica similar a la de una célula beta promedio dentro de un islote es

$$a = \frac{1}{4}, \eta = \frac{3}{4}, \hat{u} = \frac{3}{2}, \beta = 4, u_\beta = -0.954, \varepsilon = 0.0025, \bar{\tau} = 1 \quad (2.14)$$

Este conjunto de valores es el que usamos aquí para reproducir el comportamiento en forma de bursting de una célula β . Si del conjunto (2.14) se cambia el valor de u_β a -1.375 el modelo reproduce el comportamiento de una célula que esta eléctricamente inactiva.

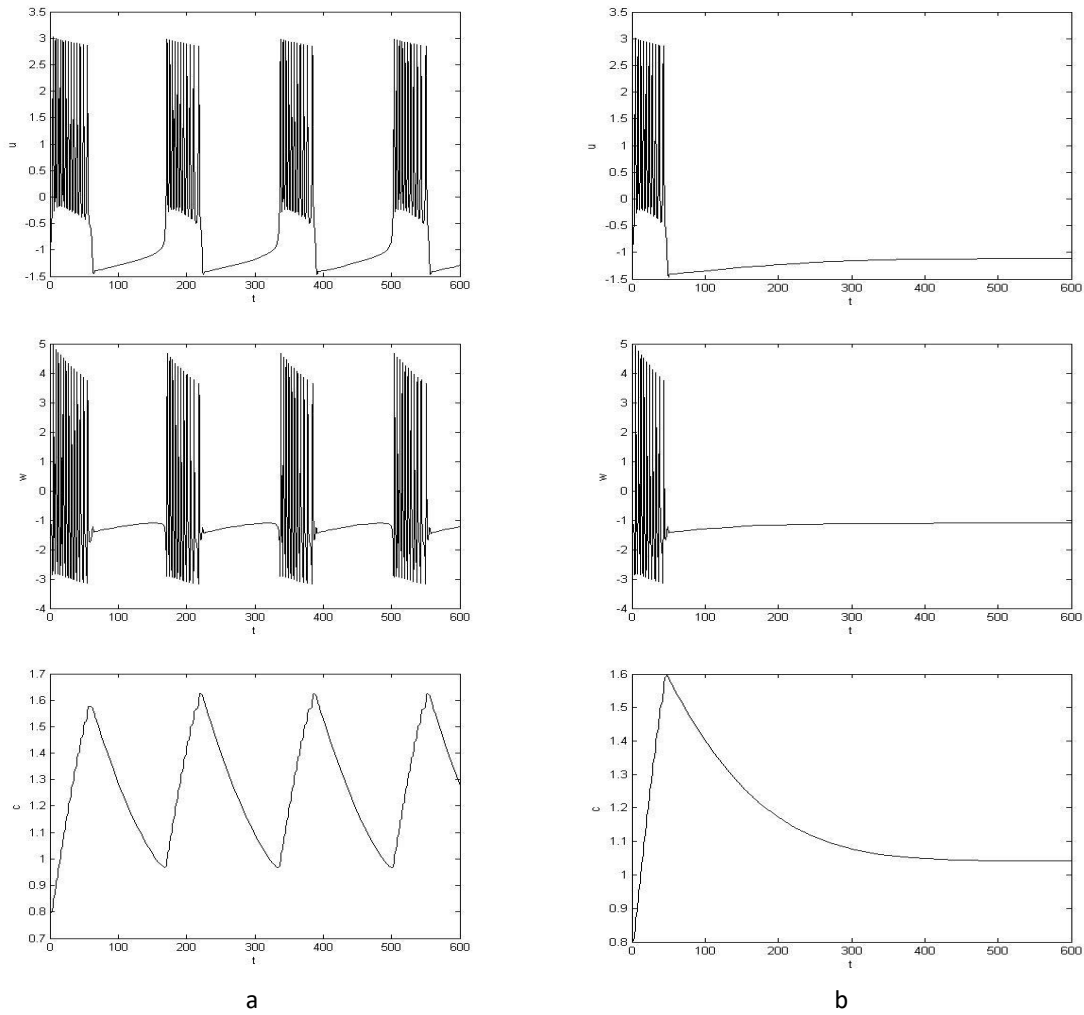


Fig. 2.1 a: solución de (2.13) tomando los parámetros (2.14). b: solución del mismo sistema cambiando solamente el valor de u_β a -1.375 .

Dado que el modelo aquí presentado es una simplificación y no proviene directamente de consideraciones biofísicas del fenómeno, los parámetros que aparecen en él no tienen necesariamente una correspondencia directa con magnitudes físicas observables. Sin embargo, el parámetro β está relacionado (de forma inversa) con el nivel de glucosa en la sangre [9].

El sistema (2.13) puede verse como formado por dos subsistemas con diferentes escalas de tiempo, siendo el parámetro ε el que da la relación entre las escalas. El subsistema rápido está formado por las variables u y w , mientras que c se considera como un parámetro constante, es decir, se fija $\varepsilon = 0$. Por otro lado, el subsistema lento queda definido por la ecuación que describe la dinámica de c en (2.13), y determina el tamaño del periodo del bursting, mientras que los disparos de la fase activa son controlados por el subsistema rápido. Usando teoría de bifurcaciones es posible explicar a detalle el fenómeno de bursting como el resultado de la interacción de dos sistemas con escalas temporales distintas; véanse por ejemplo la sección 9.2 en [23] y la sección 4.4 en [24].

2.2 Modelos de Redes Complejas

2.2.1 Algunos conceptos sobre Teoría de Grafos

En términos muy generales, una red es cualquier sistema que admite una representación matemática abstracta como un *grafo*, cuyos nodos (vértices) identifican los elementos del sistema y en el cual el conjunto de conexiones (aristas) representan la presencia de una relación o interacción entre esos elementos [25]. Así, la teoría matemática de grafos proporciona un lenguaje riguroso para el estudio de redes, por lo cual antes de presentar los modelos de redes complejas que se han utilizado aquí, es conveniente dedicar un breve espacio para presentar algunas nociones y conceptos básicos de esta teoría. Esta sección está dedicada a ello.

Un *grafo* G es un par $G = (V, E)$ que consiste de un conjunto finito V no vacío y un conjunto E cuyos elementos son subconjuntos de V de cardinalidad 2. Los elementos de V son llamados *vértices* o *nodos*. Un elemento $e = \{a, b\}$ de E es llamado un *arista* o *conexión*, y decimos que a y b son *adyacentes* o *vecinos*. La definición anterior es para grafos *no dirigidos*, es decir, aquellos en los que no se consideran direcciones en las aristas. Alternativamente, el conjunto de aristas E puede definirse como un subconjunto de $V \times V$, dando lugar así a los grafos dirigidos. Aquí sólo nos interesan grafos no dirigidos.

A cada grafo G le corresponde una matriz llamada *matriz de adyacencia*. Dado un grafo $G=(V, E)$ de N vértices, su matriz de adyacencia $A(G) = [a_{ij}] \in \mathfrak{R}^{N \times N}$ se define por:

$$a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{si } \{i, j\} \in E \\ 0 & \text{si } \{i, j\} \notin E \end{cases} \quad (2.15)$$

El *grado* k_i del nodo i se define como el número total de aristas que tiene ese nodo; claramente:

$$k_i = \sum_{j=1}^N a_{ij} \quad (2.16)$$

Otra matriz importante asociada a un grafo es la matriz *Laplaciana* $L(G) = [l_{ij}] \in \mathfrak{R}^{N \times N}$, definida como:

$$L_{ij} = \begin{cases} k_i & \text{si } i = j \\ -1 & \text{si } \{i, j\} \in E \\ 0 & \text{otra forma} \end{cases} \quad (2.17)$$

Las matrices de adyacencia y laplaciana de un grafo se relacionan vía:

$$L = D - A \quad (2.18)$$

donde $D = \text{diag}(k_1, \dots, k_N)$ es la matriz de grados.

Notar que para grafos no dirigidos, A y L son matrices simétricas.

Asociadas a los grafos, existen algunas cantidades que miden ciertas propiedades que son inherentes a su estructura. Aunque muchas de estas cantidades se han propuesto y se han estudiado en los últimos años, han sido principalmente tres –*longitud promedio de camino*, *coeficiente de agrupamiento* y *distribución de grado*– las que han tenido mayor impacto en el desarrollo de la teoría de redes complejas [18].

Sea $G = (V, E)$ un grafo con $V = \{v_1, v_2, \dots, v_n\}$ y $E = \{e_1, e_2, \dots, e_m\}$. Un camino en G es una secuencia no nula $W = v_0 e_1 v_1 e_2 v_2 \dots e_s v_s$ cuyos términos son alternadamente vértices y aristas, tales que, para $1 \leq i \leq s$ los extremos de e_i son v_{i-1} y v_i . Se dice que W es un camino de v_0 a v_s o un camino- (v_0, v_s) . A s se le llama longitud del camino W y escribimos $|W| = s$.

La *distancia* d_{ij} entre dos nodos i y j se define como

$$d_{ij} = \min_{W_{i,j}} |W_{i,j}| \quad (2.19)$$

donde $W_{i,j}$ denota un camino arbitrario del nodo i al nodo j .

El *diámetro* D de una red es el máximo de las distancias sobre todos los pares de nodos:

$$D = \max_{\{i,j\} \in V} d_{ij} \quad (2.20)$$

La *longitud promedio de camino* l se define como la distancia entre dos nodos promediada sobre todos los pares de nodos:

$$l = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j,i \neq j} d_{ij} \quad (2.21)$$

donde N es el número total de nodos.

El *coeficiente de agrupamiento* C_i del nodo i es la razón entre el número E_i de aristas que existen entre los k_i vecinos del nodo i y el número total de aristas que es posible encontrar entre estos k_i nodos:

$$C_i = \frac{2E_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (2.22)$$

El *coeficiente de agrupamiento* C de una red es el promedio de C_i sobre todos los nodos:

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i \quad (2.23)$$

El promedio de k_i sobre todos los nodos se llama el grado promedio de la red y se denota como $\langle k \rangle$.

.

La forma en que el grado de conexión se distribuye en una red es caracterizado por la función $P(k)$:

$$P(k) = \text{Probabilidad de que un nodo escogido al azar tenga exactamente } k \text{ conexiones.} \quad (2.24)$$

A la función P se le llama *distribución de grados* de una red.

Para mayor detalle sobre estos conceptos, remitimos al lector a algún texto sobre teoría de grafos, como por ejemplo [30].

2.2.2 Modelo de Erdos-Renyi

A comienzos de la década de 1960, Erdos y Renyi propusieron un modelo simple [16] que permite introducir estocasticidad como un elemento esencial de un grafo. En el modelo de Erdos-Renyi (en adelante modelo ER), un grafo aleatorio $G_{N,p}$ se construye a partir de un conjunto de N nodos en el cual cada una de las $N(N-1)/2$ posibles conexiones está presente con probabilidad p . Hay que notar que en realidad $G_{N,p}$ es una familia de grafos, ya que dados N y p , existen diferentes realizaciones para el grafo. A continuación mencionamos algunas propiedades importantes de los grafos aleatorios [18].

El grado promedio del grafo $G_{N,p}$ es

$$\langle k \rangle = p(N-1) \quad (2.25)$$

su longitud promedio de camino L_{rand} cumple con

$$L_{rand} \sim \frac{\ln(N)}{\ln(\langle k \rangle)} \quad (2.26)$$

y su coeficiente de agrupamiento es

$$C_{G_{N,p}} = p = \frac{\langle k \rangle}{N-1} \quad (2.27)$$

En (2.26) observamos que L_{rand} crece de acuerdo al logaritmo de N , lo cual quiere decir que aun para valores grandes de N , el valor de L_{rand} se mantiene pequeño, lo cual es una propiedad observada en algunas redes del mundo real, y que se denomina *efecto de mundo pequeño*.

Por otro lado, la relación (2.27) nos dice que los grafos aleatorios no muestran en general un agrupamiento alto.

Para N grande, el modelo ER genera redes homogéneas cuya conectividad se aproxima a una distribución tipo Poisson descrita por

$$P(k) \approx e^{-\langle k \rangle} \frac{\langle k \rangle^k}{k!} \quad (2.28)$$

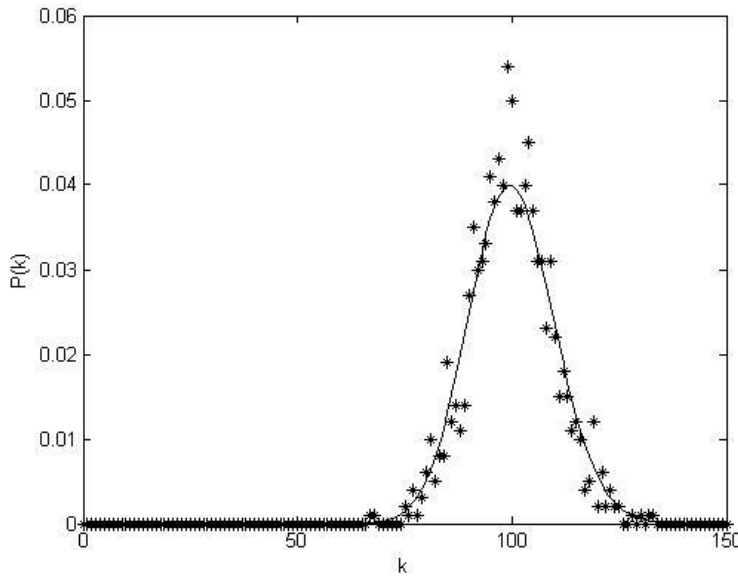


Fig. 2.2 Distribución de grados para un grafo aleatorio de 1000 nodos con probabilidad de conexión de 0.1. Las estrellas representan la distribución para una realización del grafo y la curva continua es la distribución de Poisson usando (2.25) y (2.28)

El modelo ER genera redes con efecto de mundo pequeño, propiedad que comparten muchas redes reales. Sin embargo, coeficientes de agrupamiento alto y distribuciones en los grados de conexión que siguen una ley de potencia son propiedades que suelen aparecer en las redes reales [20]. Este hecho ha motivado la búsqueda de modelos de red que cuenten con estas propiedades. De la gran variedad de modelos que se han propuesto, los de Watts-Strogatz y Newman-Watts basados en reconexión y el modelo de red evolutiva de Barabasi-Albert han sido los más utilizados al tratar de emular las propiedades estructurales que se observan experimentalmente. A continuación damos una breve descripción de estos modelos.

2.2.3 Modelos de Watts-Strogatz y de Newman-Watts.

Como se vio en la sección anterior, el modelo ER genera redes aleatorias que no poseen propiedades estructurales que son ubicuas en sistemas físicos. Por otro lado, modelos de redes con topologías de conexión simples, que aquí llamaremos redes *regulares*, tales como una red de vecinos más cercanos, redes tipo estrella o redes completamente conectadas tampoco cuentan las propiedades requeridas. Lo anterior es natural si consideramos el hecho de que las redes del mundo real no cuentan con topologías simples de conexión ni se han construido de forma completamente aleatoria. Así, tanto las redes *regulares* como las redes aleatorias pueden ser consideradas como *situaciones límite*, las cuales no parecen ser las más adecuadas para describir las interacciones presentes en sistemas reales, en los cuales se reúnen en una sola estructura propiedades de las redes regulares y de las redes aleatorias.

Para interpolar entre redes regulares y redes aleatorias, Watts y Strogatz [17] consideran el siguiente procedimiento de *reconexión*, al cual llamamos aquí modelo WS. Partiendo de un arreglo en forma de anillo de n vértices y k aristas por vértice, se reconecta cada arista en forma aleatoria con probabilidad p . En este contexto, reconectar significa que dado un arista que conecta a un par de nodos, se desconecta de uno de ellos para conectarse a otro cualquiera escogido aleatoriamente, a condición de que no haya auto-conexiones (un nodo conectándose a sí mismo) o conexiones redundantes (dos conexiones entre un mismo par de nodos), siendo $pNK/2$ el total de aristas a reconectar. Con esta construcción, al variar p se puede estudiar la transición de una red regular ($p=0$) a una red completamente aleatoria ($p=1$).

Con el fin de caracterizar las propiedades estructurales de este modelo, Watts y Strogatz estudiaron la longitud promedio de camino y el coeficiente de agrupamiento como funciones de la probabilidad p , y determinaron que para un rango amplio de p el modelo WS produce redes que tienen una longitud promedio de camino pequeña y un coeficiente de agrupamiento alto, por lo que las redes generadas con este modelo son llamadas *de mundo pequeño*.

El modelo WS fue un paso importante en el estudio de redes complejas, ya que proporcionó un método sencillo para producir redes con características estructurales similares a las observadas en redes del mundo real. Sin embargo, la posibilidad de generar redes con grupos aislados entre sí representa un inconveniente para su tratamiento analítico, tal como lo hicieron notar Newman y Watts, quienes a su vez propusieron una ligera modificación al modelo WS para evitar esta posibilidad [26]. La propuesta de estos autores, a la cual nos referiremos como modelo NW, consiste en agregar conexiones en forma aleatoria con probabilidad p , dejando intactas las conexiones del arreglo original. Al igual que en el modelo WS, el modelo NW no permite conexiones redundantes ni auto-conexiones. Para $p=0$ el modelo NW se reduce al anillo original, mientras que para $p=1$ se convierte en una red totalmente conectada.

El modelo NW comparte las propiedades estructurales del modelo WS con la ventaja de no producir redes con grupos aislados y por ello aquí preferimos usar el modelo NW para simular una red de células β con estructura de mundo pequeño.

Por último mencionamos que las redes de mundo pequeño, al igual que las redes aleatorias, son de naturaleza homogénea, ya que la forma en que se distribuyen los grados de conectividad es similar a una distribución de Poisson.

2.2.4 Redes de Escala Libre

En años recientes se han obtenido muchos datos empíricos de redes reales de gran tamaño, los cuales muestran que la distribución en la conexión de los nodos para la mayoría de éstas se desvía significativamente de la distribución de Poisson, asemejándose más a una *ley de potencia* [19]

$$P(k) \sim k^{-\gamma} \quad (2.29)$$

En la relación (2.29) se observa que una distribución que sigue una ley de potencia no depende del tamaño de la red, por lo que a las redes cuya conectividad muestra esta distribución se les llama redes de *escala libre*. Una observación importante es que en una distribución de ley de potencia la probabilidad decae más gradualmente que en las distribuciones exponenciales como la de Poisson, lo cual quiere decir que las redes de escala libre, a diferencia de las redes aleatorias y de mundo pequeño, admiten una considerable cantidad de nodos con un grado alto de conexión mientras que los nodos restantes tienen una baja conectividad. Debido a esta característica, a veces se dice que las redes de escala libre son no homogéneas.

Barabási y Albert [19] encontraron que la distribución en forma de ley de potencia que muestran en su conectividad las redes reales es el resultado de dos mecanismos genéricos: 1) las redes se expanden continuamente por la inclusión de nuevos nodos, y 2) los nuevos nodos se conectan preferencialmente a aquellos nodos que tienen un alto grado de conexión. Ellos propusieron un modelo (que aquí llamaremos modelo BA) basado en estos dos ingredientes con el cual lograron obtener redes de escala libre.

La construcción de una red de acuerdo al modelo BA es como sigue. Se comienza con un cierto número m_0 de nodos sin conectar. En cada paso de tiempo se agrega un nodo a la red, el cual se conecta a m ($m < m_0$) de los nodos existentes. La probabilidad Π_i de que un nuevo nodo sea conectado al nodo i depende de su grado k_i :

$$\Pi_i = \frac{k_i}{\sum_j k_j} \quad (2.30)$$

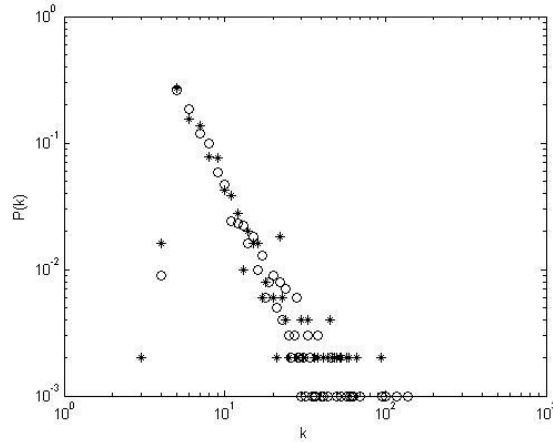


Fig. 2.3 Distribución de conectividad para el modelo BA con 1000 nodos (o) y 500 nodos (*). Notar que la distribución no cambia con la escala de la red

En este trabajo usamos los modelos ER, NW y BA para generar redes de células β con distintas topologías. Usamos estos modelos porque ellos han sido paradigmáticos en el estudio de redes complejas reales.

Contar con una representación matricial de estas redes es esencial para su estudio matemático, y para ello se implementaron en MATLAB los algoritmos correspondientes, los cuales se muestran en el apéndice.

2.3 Un modelo para un Islote Pancreático

Hasta ahora ya hemos presentado el modelo de oscilador que se usa aquí para simular la dinámica individual de una célula β , así como los modelos que generan las topologías bajo las cuales se conectan dichos osciladores. En esta sección proporcionamos los detalles restantes sobre la formulación de un modelo de Islote de células β .

2.3.1 Construcción del modelo

Para modelar un Islote Pancreático, consideramos cada célula β como un oscilador cuya dinámica individual queda definida por el sistema (2.13). Cada célula dentro del islote posee un cierto número de canales iónicos de distintos tipos, cada uno de ellos con una conductancia dada. La corriente a través de todos los canales que conectan a las células m y n es

$$I_{m,n} = g_{m,n}(v_m - v_n) \quad (2.31)$$

donde v_m y v_n son los potenciales de membrana de las células m y n respectivamente y $g_{m,n}$ es la conductancia total de todos los canales que conectan a estas dos células, de modo que si las células no comparten conexión alguna se tiene $g_{m,n} = 0$ [9]. Aquí suponemos que la conductancia entre cualquier par de células que estén acopladas es la misma y la denotamos entonces por g . Así, para la célula m de un islote que contiene N células se tiene

$$\begin{aligned}\frac{du_m}{dt} &= f(u_m) - w_m - k(c_m) - g \sum_{n \in V(m)} (u_m - u_n) \\ \frac{dw_m}{dt} &= \frac{1}{\bar{\tau}} (w_\infty(u_m) - w_m) \\ \frac{dc_m}{dt} &= \varepsilon (h(u_m) - c_m)\end{aligned}\tag{2.32}$$

donde $V(m)$ es el conjunto de células vecinas de la célula m .

De lo anterior, podemos escribir las ecuaciones de estado para el islote como

$$\mathbf{x}'_i = F(\mathbf{x}_i) + g \sum_{j=1}^N a_{ij} H(\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_i), \quad i=1, 2, \dots, N\tag{2.33}$$

donde

$$\mathbf{x}_i = (u_i \quad w_i \quad c_i)^T, \tag{2.34}$$

$$F(\mathbf{x}_i) = F \begin{pmatrix} u_i \\ w_i \\ c_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f(u_i) - w_i - k(c_i) \\ \frac{1}{\bar{\tau}} (w_\infty(u_i) - w_i) \\ \varepsilon (h(u_i) - c_i) \end{pmatrix}, \tag{2.35}$$

$$H = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \tag{2.36}$$

y los números a_{ij} son las entradas de la matriz de adyacencia del grafo que determina la estructura bajo la cual están acopladas las células. El sistema de ecuaciones (2.33) constituye pues una *red dinámica*³ de osciladores conectados bajo cierta topología determinada por la matriz de adyacencia $A = [a_{ij}]$.

Observamos en (2.33) que es posible expresar el acoplamiento de los osciladores en términos de la matriz laplaciana $L = [l_{ij}]$. Para ello, considere el término de acoplamiento en (2.33)

$$\sum_{j=1}^N a_{ij} H(\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_i) = \sum_{j=1}^N a_{ij} H \mathbf{x}_j - k_i H \mathbf{x}_i = \sum_{j=1}^N (a_{ij} - \delta_{ij} k_i) H \mathbf{x}_j = - \sum_{j=1}^N l_{ij} H \mathbf{x}_j$$

³ En la sección 2.4 formalizamos el concepto de red dinámica.

donde δ_{ij} es la delta de Kronecker. De modo que podemos reescribir (2.33) como:

$$\mathbf{x}'_i = F(\mathbf{x}_i) - g \sum_{j=1}^N l_{ij} H \mathbf{x}_j, \quad i=1, 2, \dots, N \quad (2.37)$$

El sistema de ecuaciones anterior representa nuestro principal objeto de estudio. En la siguiente sección se formaliza matemáticamente el concepto de red dinámica. Dicha formalización y la terminología que se introduce, servirán para el estudio de la red (2.37) que se realiza en capítulos posteriores.

2.4 Redes dinámicas

En este trabajo concebimos una red dinámica como un conjunto de sistemas dinámicos que interactúan entre sí a través de *funciones de salida* que dependen de los estados de cada sistema. La noción anterior es muy general y es conveniente acotarla en varios sentidos, esto para manejar un nivel de generalidad adecuado a nuestro problema particular y no introducir complicaciones innecesarias.

Teniendo como motivación lo dicho en el párrafo anterior, a continuación formalizamos matemáticamente el concepto de *red de osciladores con acoplamiento lineal difusivo*.

2.4.1 Red de osciladores con acoplamiento lineal difusivo

Por oscilador nos referimos a cualquier sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que admita un ciclo límite estable [32]. Consideremos un conjunto de N osciladores idénticos. Suponemos que el estado interno del oscilador i queda descrito por $\mathbf{r}_i = (r_{i1}, \dots, r_{in})^T \in \mathfrak{R}^n$, cuya evolución, en ausencia de interacciones, está gobernada por

$$\mathbf{r}'_i = \Phi(\mathbf{r}_i) \quad (2.38)$$

Una vez que los osciladores se conectan unos con otros a través de una cierta red de interacción, la ecuación (2.38) tiene que modificarse, ya que cada oscilador i interactúa con sus vecinos $j \in V(i)$. Un ejemplo simple de interacción es el así llamado *acoplamiento lineal*, en el que cada oscilador es acoplado a una superposición lineal de los estados de sus vecinos, por lo cual las ecuaciones de evolución toman la forma [25]:

$$\mathbf{r}'_i = \Phi(\mathbf{r}_i) + \sigma \sum_{j=1}^N c_{ij} \Gamma \mathbf{r}_j, \quad i=1, 2, \dots, N \quad (2.39)$$

donde $\sigma > 0$ representa la fuerza de acoplamiento y Γ es una *función de salida*, la cual está fija y es lineal, de modo que $\Gamma \in \mathfrak{R}^{n \times n}$; esta función es la que determina la combinación lineal de estados a través de la cual interactúan los osciladores. A la matriz $C = [c_{ij}] \in \mathfrak{R}^{N \times N}$ se le llama *matriz de*

acoplamiento, y no es más que la matriz de adyacencia del grafo que define las conexiones entre osciladores.

Adicionalmente, puede suponerse que la influencia que ejerce el nodo j sobre el nodo i es proporcional a una combinación lineal de la diferencia de sus estados:

$$\mathbf{r}'_i = \Phi(\mathbf{r}_i) + \sigma \sum_{j=1}^N c_{ij} \Gamma(\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i) \quad (2.40)$$

Al tipo de acoplamiento mostrado en (2.40) se le llama *difusivo* [31]. Notar que en un acoplamiento difusivo la conexión entre dos nodos desaparece cuando sus respectivos estados son iguales.

El procedimiento realizado en la sección anterior también es aplicable aquí, de modo que podemos reescribir (2.40) en términos de la matriz Laplaciana:

$$\mathbf{r}'_i = \Phi(\mathbf{r}_i) - \sigma \sum_{j=1}^N l_{ij} \Gamma \mathbf{r}_j \quad (2.41)$$

A una red que tenga la forma (2.40) o bien la forma (2.41) le llamamos *red de osciladores con acoplamiento lineal difusivo*. Observamos que la red (2.37) cae efectivamente en esta descripción.

Teniendo como referencia lo descrito en esta sección, en el siguiente capítulo se discute sobre la sincronizabilidad de la red (2.37) para matrices L correspondientes a los modelos de red ER, NW y BA, para lo cual se usa la metodología de la *Master Stability Function* así como simulaciones numéricas de esta red dinámica.

CAPÍTULO 3

SINCRONIZACIÓN EN MODELOS DE ISLOTES CON CÉLULAS IDÉNTICAS

En este capítulo se presentan resultados referentes a la estabilidad del estado de sincronización en redes dinámicas que representan modelos de islotes pancreáticos con células idénticas conectadas bajo topologías de red generadas por los modelos ER, NW y BA. En la sección 3.1 se define el estado de sincronización de una red dinámica En 3.2 se describe la técnica de la *Master Stability Function (MSF)*, la cual sirve para estudiar la estabilidad del estado de sincronización en redes dinámicas, y se muestra como ejemplo la aplicación de esta metodología a una red cuyos nodos tienen una dinámica gobernada por las ecuaciones de Rössler. En la sección 3.3 se muestra cómo se aplica la metodología MSF a la red dinámica que modela el islote pancreático, mientras que en la sección 3.4 aparecen los resultados de simulaciones numéricas hechas para cada topología. Al final, se hacen algunos comentarios acerca de los resultados del capítulo.

3.1 Sincronización y Sincronizabilidad de Redes Dinámicas

Una vez que contamos con un modelo de red dinámica para un islote pancreático, podemos estudiar la sincronizabilidad para cada tipo de arreglo de los que aquí hemos propuesto, a saber, modelos ER, NW y BA.

En primer lugar, es necesario contar con una definición de estado de sincronización de una red dinámica. Dado que el modelo de red dinámica de nuestro interés es de acoplamiento difusivo, limitaremos nuestra atención a este tipo de acoplamiento.

Notar que debido a la naturaleza difusiva del acoplamiento, si todos los osciladores comienzan con las mismas condiciones iniciales, el término de acoplamiento desaparece. Esto asegura que el estado de sincronización global

$$\mathbf{r}_1(t) = \mathbf{r}_2(t) = \dots = \mathbf{r}_N(t) = \mathbf{s}(t) \quad (3.1)$$

es un estado invariante para cualquier fuerza de acoplamiento σ . En (3.1), $\mathbf{s}(t) \in \mathfrak{R}^n$ es tal que $\mathbf{s}'(t) = \Phi(\mathbf{s}(t))$, siendo Φ el campo vectorial que define la dinámica de un nodo aislado.

Surge entonces la cuestión sobre la estabilidad del estado de sincronización (3.1) en una red dinámica del tipo (2.41); lo primero es contar con una definición para la estabilidad del estado de sincronización.

Se dice que el estado de sincronización (3.1) es *localmente estable* si existe un $\delta > 0$ tal que para cada i y j se cumple $\lim_{t \rightarrow \infty} \|\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_j(t)\| = 0$, siempre que $\|\mathbf{r}_i(0) - \mathbf{r}_j(0)\| < \delta$.

La sincronizabilidad de una red dinámica es la *facilidad* con la que se puede lograr un estado de sincronización estable. Existen varias interpretaciones de sincronizabilidad y en cada estudio se

adopta una elección particular [35]; en la siguiente sección estaremos en condiciones de precisar algunas interpretaciones de esta noción.

Antes de avanzar, presentamos algunas propiedades espectrales de la matriz Laplaciana que serán de utilidad posteriormente.

Propiedades Espectrales de la matriz Laplaciana:

Sea G un grafo no dirigido y L su matriz Laplaciana asociada. Entonces:

- a) $\text{spec}(L) \subset \mathfrak{R}$
- b) 0 es un valor propio de L y un correspondiente vector propio es $\mathbf{1} = [1, 1, \dots, 1]^T$.
- c) L es positiva semidefinida, sus valores propios enumerados en orden creciente y repetidos de acuerdo a su multiplicidad satisfacen:

$$0 = \lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \dots \leq \lambda_N \quad (3.2)$$

- d) La multiplicidad de 0 como valor propio de L es igual al número de componentes conexos de G . Por conexo nos referimos a que para cada par de nodos del componente, existe un camino que los une. En particular, si G es conexo, la multiplicidad de $\lambda_1 = 0$ es 1.

Para revisar la demostración de estos resultados, remitimos al lector a [31].

En la siguiente sección damos una descripción sobre la metodología MFS [22], la cual se usará posteriormente para estudiar la sincronizabilidad del modelo de Islote pancreático.

3.2 Master Stability Function (MSF)

Considérese una red dinámica del tipo de (2.41), en la cual el campo vectorial que define la dinámica de cada nodo es idéntico para todos los nodos, y éstos están acoplados linealmente, teniendo una función lineal de salida H que es la misma para cada nodo.

Para estudiar la estabilidad del estado sincronizado, linealizamos las ecuaciones (2.41) alrededor de la variedad de sincronización definida por (3.1). Sea

$$\delta \mathbf{x}_i(t) = \mathbf{x}_i(t) - \mathbf{s}(t) = [\delta x_{i1}(t) \quad \dots \quad \delta x_{im}(t)] \quad (3.3)$$

la desviación del i -ésimo vector de estado respecto a la variedad de sincronización y consideramos los vectores columna de Nn componentes

$$\mathbf{X} = [\mathbf{x}_1 \quad \mathbf{x}_2 \quad \dots \quad \mathbf{x}_N]^T \quad \text{y} \quad \delta \mathbf{X} = [\delta \mathbf{x}_1 \quad \delta \mathbf{x}_2 \quad \dots \quad \delta \mathbf{x}_N]^T \quad (3.4)$$

Entonces, usando el producto de Kronecker \otimes , la ecuación variacional de toda la red puede expresarse como

$$\delta \mathbf{X}' = [I_N \otimes J\Phi(\mathbf{s}) - \sigma L \otimes JH(\mathbf{s})] \delta \mathbf{X} \quad (3.5)$$

donde J denota el operador Jacobiano.

El primer término en el lado derecho de (3.5) es diagonal por bloques, donde cada bloque es de $n \times n$. El segundo término puede ser tratado diagonalizando L mediante la transformación lineal de coordenadas apropiada, la cual por cierto no afecta al primer término, ya que dicha transformación actúa solamente sobre I_N . Más precisamente, definimos

$$\xi = (P \otimes I_n)^{-1} \delta \mathbf{X} \quad (3.6)$$

donde $P = [\mathbf{v}_1 \ \dots \ \mathbf{v}_N]$ es la matriz cuyas columnas son los vectores propios de L e I_n es la identidad en \mathfrak{R}^n . Operando este cambio de variable en (3.5) y usando propiedades de \otimes se obtiene

$$\xi' = [I_N \otimes J\Phi(\mathbf{s}) - \sigma(D \otimes JH(\mathbf{s}))] \xi \quad (3.7)$$

donde $D = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_N)$. Entonces, si $\xi_j = [\xi_{1j} \ \dots \ \xi_{nj}]^T$, podemos escribir

$$\xi_j' = [J\Phi(\mathbf{s}) - \sigma \lambda_j JH(\mathbf{s})] \xi_j \quad (3.8)$$

para $j = 1, 2, \dots, N$.

Como $\lambda_1 = 0$, para $j = 1$ tenemos:

$$\xi_1' = J\Phi(\mathbf{s}) \xi_1, \quad (3.9)$$

que es la ecuación linealizada alrededor de la trayectoria \mathbf{s} gobernada por $\mathbf{s}' = \Phi(\mathbf{s})$. Esto nos indica que el *eigen-modo* ξ_1 es tangente al estado de sincronización.

Por otro lado, si $\xi_j \rightarrow 0$ para $j \geq 2$, las variaciones transversas al estado de sincronización desaparecen. Dada una fuerza de adoplamiento σ , localizamos el punto $\sigma \lambda_k$ (en general, $\sigma \lambda_k \in \mathbb{C}$). El signo del máximo exponente de Lyapunov de (3.8) en ese punto revelará la estabilidad del *eigen-modo* ξ_k . Una condición necesaria para que el estado de sincronización sea localmente estable es que todos los *eigen-modos* ξ_j , $j \geq 2$ sean estables.

Si ponemos

$$\alpha = \sigma \lambda_j \quad (3.10)$$

entonces, a partir de (3.8), podemos escribir una ecuación general variacional:

$$\zeta' = [J\Phi(\mathbf{s}) - \alpha JH(\mathbf{s})] \zeta \quad (3.11)$$

Notar que en la ecuación anterior, la matriz $[J\Phi(\mathbf{s}) + \alpha JH(\mathbf{s})]$ es diagonal por bloques y en cada bloque las funciones $J\Phi$ y JH son iguales, ya que están evaluadas sobre el estado de sincronización. Dicha matriz puede considerarse como una función de α . Entonces definimos:

$$\Lambda(\alpha) = \text{Máximo Exponente de Lyapunov de } [J\Phi(\mathbf{s}) - \alpha JH(\mathbf{s})] \quad (3.12)$$

La función (3.12), llamada *Master Stability Function* (MSF), da una condición necesaria para la estabilidad local del estado de sincronización. Si $[\alpha_1, \alpha_2]$ es un intervalo tal que $\Lambda(\alpha) < 0$ siempre que $\alpha \in [\alpha_1, \alpha_2]$, entonces es plausible que el estado de sincronización (3.1) sea localmente estable para fuerzas de conexión que den lugar a un valor de α que esté dentro de dicho intervalo.

La MSF depende de la función de salida H y de la dinámica individual de los nodos, mientras que α involucra las propiedades espectrales de la red. Así, con este método es posible distinguir entre los efectos sobre la sincronizabilidad que pueden ser atribuidos a la dinámica de los nodos y aquéllos que provienen de la topología de la red. Para una función de salida H dada, se calcula la MSF una sola vez y después, calculando el espectro del Laplaciano, es posible determinar las condiciones que darán lugar a un estado sincronizado estable.

En general, para sistemas que son susceptibles de alcanzar un estado estable sincronizado, existen dos *formas* que puede mostrar la MSF. Existe una clase de sistemas en la que $\Lambda(\alpha) < 0$ si $\alpha \in (\alpha_1, \infty)$. A esta clase les llamamos de *tipo I*. Un ejemplo de sistema tipo I es una red de sistemas de Lorenz acoplados a través del estado x [35]. Llamamos sistemas *tipo II* a aquellos cuya MSF se comporta de modo que $\Lambda(\alpha) < 0$ si $\alpha \in (\alpha_1, \alpha_2)$. El ejemplo mostrado en 3.2.3 es de tipo II.

La principal ventaja del método MSF es que provee un criterio objetivo de sincronizabilidad sin tener que hacer referencia a los osciladores específicos de la red (λ_2 y λ_N , ver secciones 3.2.1 y 3.2.2). Sin embargo, una desventaja que tiene esta técnica es que solamente nos brinda condiciones necesarias para la estabilidad local del estado de sincronización [20]. Existe evidencia de que en algunos sistemas la condición $\Lambda(\alpha) < 0$ puede no ser suficiente para garantizar la estabilidad del estado sincronizado [22].

Una vez revisada la técnica de MSF, podemos dar precisión a algunas formas de interpretar la sincronizabilidad.

3.2.1 *Eigen-razón* como medida de sincronizabilidad

En algunos sistemas, la MSF toma valores negativos solamente dentro de cierto intervalo (α_1, α_2) . En este caso, la estabilidad del estado de sincronización requiere que $\sigma\lambda_j \in (\alpha_1, \alpha_2)$, $2 \leq j \leq N$. De forma explícita, es necesario que:

$$\alpha_1 < \sigma\lambda_2 \leq \dots \leq \sigma\lambda_N < \alpha_2 \quad (3.13)$$

La condición anterior puede cumplirse para algunos valores de σ solamente si la *eigen-razón* R satisface:

$$R := \frac{\lambda_N}{\lambda_2} < \frac{\alpha_2}{\alpha_1} \quad (3.14)$$

de modo que si (3.14) se cumple, entonces el estado sincronizado es estable para el rango de fuerzas de acoplamiento:

$$\frac{\alpha_1}{\lambda_2} < \sigma < \frac{\alpha_2}{\lambda_N} \quad (3.15)$$

Si R es pequeña, la condición (3.14) es, en general, más fácil de satisfacer. De aquí se sigue que entre más pequeña sea R más sincronizable es la red y viceversa, lo cual proporciona un criterio de sincronizabilidad respecto a R , en el cual no se hace referencia alguna a los osciladores específicos de la red [36].

3.2.2 Conectividad Algebraica λ_2 como medida de sincronizabilidad

En redes tipo II, la estabilidad de estado sincronizado requiere solamente que

$$\alpha_1 < \sigma \lambda_2 \quad (3.16)$$

por lo que λ_N no juega papel alguno en determinar la estabilidad de sincronización de la red. En este caso, al aumentar λ_2 disminuye la fuerza de acoplamiento necesaria para estabilizar el estado sincronizado, lo cual da lugar al criterio de que a mayor valor de λ_2 mayor es la sincronizabilidad de la red.

Cabe mencionar que existen otros criterios de sincronizabilidad, los cuales no discutimos en este trabajo. Una discusión más amplia sobre medidas de sincronizabilidad y la relación entre éstas puede encontrarse en [35].

En la sección 3.3 aplicaremos el método MSF a la red de Islote pancreático, con lo cual haremos una conjetura sobre a qué tipo de red pertenece este modelo. Esto motivará alguna elección adecuada para el criterio de sincronizabilidad. Antes, mostramos un ejemplo de aplicación de MSF.

3.2.3 Ejemplo de MSF: ecuaciones de Rössler.

Como ejemplo de una aplicación de la metodología MSF, considere una red en la que la dinámica de los nodos está dada por las ecuaciones de Rössler [37]:

$$\begin{aligned} x' &= -y - z \\ y' &= x + 0.2y \\ z' &= 0.2 + (x - 5.7)z \end{aligned} \quad (3.17)$$

con una función de salida $H(x, y, z) = [x, 0, 0]^T$, [33]. La MSF correspondiente se calculó numéricamente utilizando la técnica sugerida en [34]. En la figura 3.1 se muestra el comportamiento de MSF para esta red.

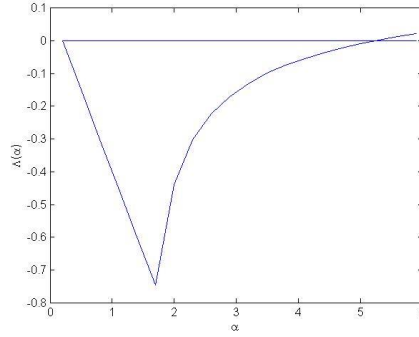


Fig. 3.1 MSF para sistemas de Rössler acoplados a través del estado x .

De acuerdo a lo observado en la Fig. 3.1, existe un intervalo finito de α para el cual es posible la estabilidad del estado de sincronización.

3.3 Análisis de sincronizabilidad para el modelo de Islote Pancreático

A continuación mostramos la aplicación de la metodología MSF a la red dinámica que representa nuestro modelo de Islote Pancreático. Aquí suponemos que todas las células son idénticas y que su dinámica en forma aislada presenta bursting, es decir, cada nodo es un sistema dinámico que obedece las ecuaciones del sistema (2.13) con el conjunto de parámetros (2.14). El campo vectorial que determina la dinámica de cada nodo es:

$$F \begin{pmatrix} u \\ w \\ c \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{12}u^3 + \frac{3}{8}u^2 + \frac{37}{64}u - w - c \\ \frac{11}{12}u^3 + \frac{3}{8}u^2 - \frac{155}{64}u - w - 3 \\ \frac{1}{100}u - 9.54 \times 10^{-3} - \frac{1}{400}c \end{pmatrix} \quad (3.18)$$

Entonces, teniendo en cuenta (2.35), (2.36) y (3.12) definimos nuestra MSF como:

$$\Lambda(\alpha) = \text{Máximo Exponente de Lyapunov de} \begin{pmatrix} -\frac{1}{4}u^2 + \frac{3}{4}u + \frac{37}{64} - \alpha & -1 & -1 \\ \frac{11}{4}u^2 + \frac{3}{4}u - \frac{155}{64} & -1 & 0 \\ \frac{1}{100} & 0 & -\frac{1}{400} \end{pmatrix}_{\mathbf{x}=\mathbf{s}} \quad (3.19)$$

donde \mathbf{x} es el estado de un solo nodo y \mathbf{s} es el ciclo límite que actúa como atractor en el sistema (2.13).

Recordando que $\alpha = \sigma\lambda_j$, $\sigma \geq 0$ y $\lambda_j > 0$ para $j \in \{2, \dots, N\}$, tenemos que $\alpha \geq 0$. La figura 3.2 muestra el comportamiento de $\Lambda(\alpha)$.

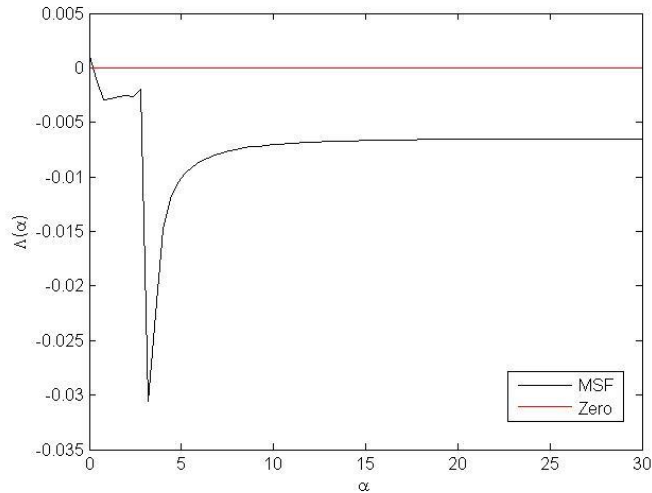


Fig. 3.2 Gráfica de (3.19) para $\alpha \in [0,30]$

En la fig. 3.2 se observa que $\Lambda(0)$ es ligeramente positivo, $\Lambda(\alpha^*) = 0$ para $\alpha^* \approx 0.25$ y a partir de ese punto se mantiene negativo. Esto nos permite conjeturar que el modelo de Islote es un sistema tipo II, por lo cual podemos establecer la sincronizabilidad de esta red a través del valor λ_2 .

El resultado obtenido en esta sección nos sirve para estimar un rango de la fuerza de acoplamiento para el cual sea plausible obtener un estado de sincronización estable, esto para una topología y número de células dados. La siguiente sección está dedicada a realizar dichas estimaciones para topologías ER, NW y BA, así como a las comprobaciones correspondientes mediante simulaciones numéricas de la red dinámica (2.37).

3.4 Simulaciones numéricas

El análisis realizado en la sección 3.3 nos permite ahora estimar un rango de valores de la fuerza de conexión para los cuales la red puede mantener un estado de sincronización. Este rango dependerá de la topología de conexión, en particular, de las propiedades espectrales de la matriz de acoplamiento L .

A partir de los resultados de la sección anterior, fijamos un valor aproximado de $\alpha_1 = 2$, ya que según la gráfica de la Fig. 3.2, aproximadamente en ese valor comienza a alejarse de 0 en dirección negativa, de manera que la relación (3.16) queda como:

$$g\lambda_2 > 2 \tag{3.20}$$

Donde λ_2 es el mínimo valor propio distinto de cero de la matriz L .

A continuación, comparamos la condición (3.20) con los resultados de simulaciones numéricas para topologías ER, NW y BA.

3.4.1 Islotes con topología ER

Consideremos primero el caso en el que la red dinámica (2.37) está conectada bajo una topología de red aleatoria, lo cual significa que la matriz de acoplamiento L es generada con el modelo ER. Presentamos a continuación la simulación de la red dinámica (2.37) para una realización de red ER de 100 nodos con una probabilidad de conexión $p=0.1$. En esta realización particular, resultó $\lambda_2 = 3.73$. Según la condición (3.20), esperamos que la red logre un estado sincronizado cuando $g > 0.54$. La figura 3.3 muestra los resultados de la simulación para dos fuerzas de conexión, $g_1 = 0.4$ y $g_2 = 0.5$, y lo que se observa es una mayor sincronía para la fuerza de conexión de 0.5, lo cual está en concordancia con la relación (3.20); un sustento cuantitativo de nuestra afirmación sobre una *mayor sincronía* para g_2 se muestra en la figura 3.4, en donde aparecen los *errores asintóticos de sincronización* entre el nodo i y el nodo $i+1$:

$$e_i = \|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_{i+1}\|, \quad i = 1, \dots, N-1 \quad (3.14)$$

Estos *errores de sincronización* son utilizados como un criterio de sincronización [27]: en una red que se sincroniza, estos errores de tienden a cero.

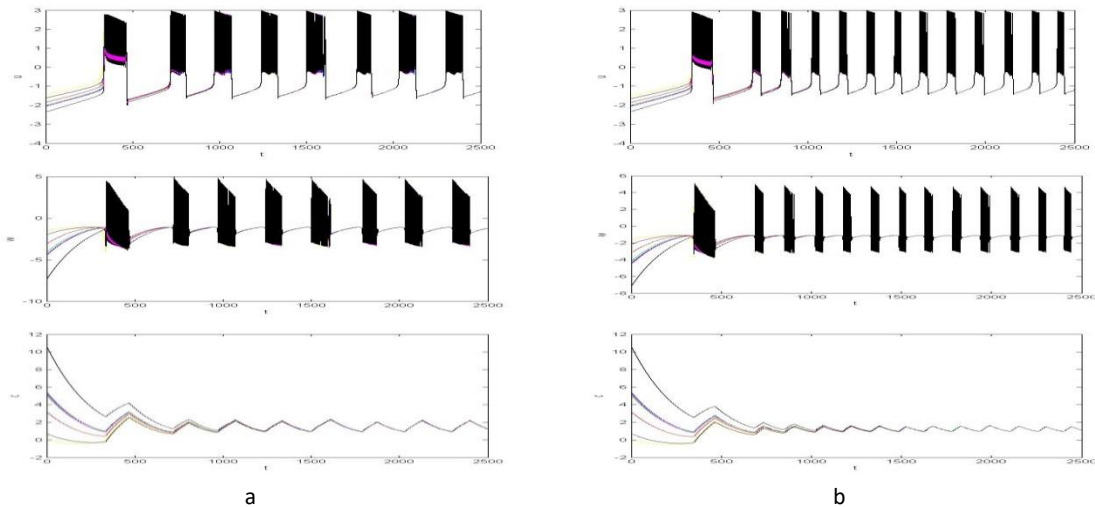


Fig. 3.3 Simulaciones del modelo de Islote Pancreático con topología ER para dos fuerzas de conexión: a) $g_1 = 0.4$ y b) $g_2 = 0.5$. Se muestran los estados de 7 nodos escogidos al azar. En ambos casos $p=0.1$

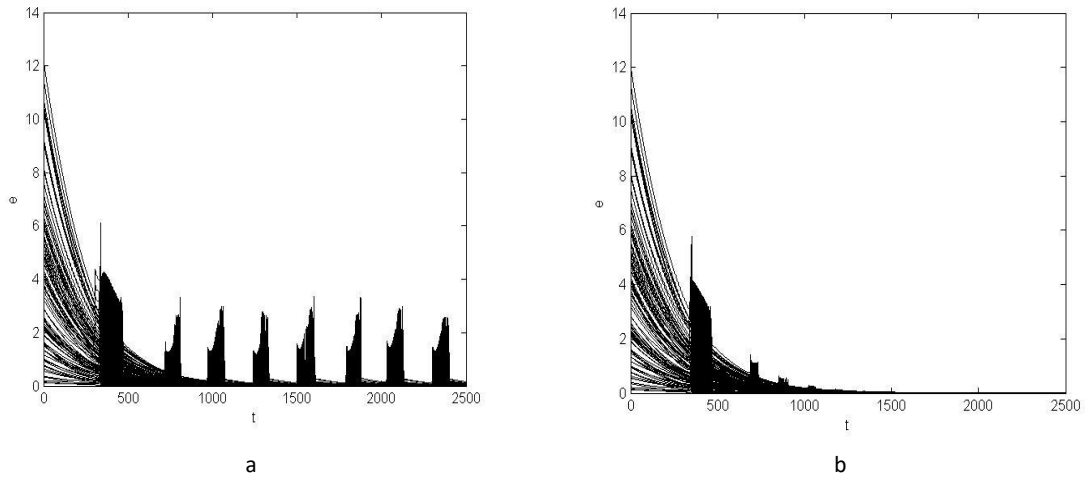


Fig. 3.4 Errores de sincronización e_i correspondientes a las simulaciones presentadas en la figura 3.1

En la fig. 3.4 se observa que los errores asintóticos de sincronización se mantienen constantes para $g_1 = 0.4$, mientras que para $g_2 = 0.5$ los errores se van a 0, lo cual muestra que para esta fuerza de conexión la red tiende a sincronizarse. En la fig. 3.5 se observan los resultados para $g_3 = 1$.

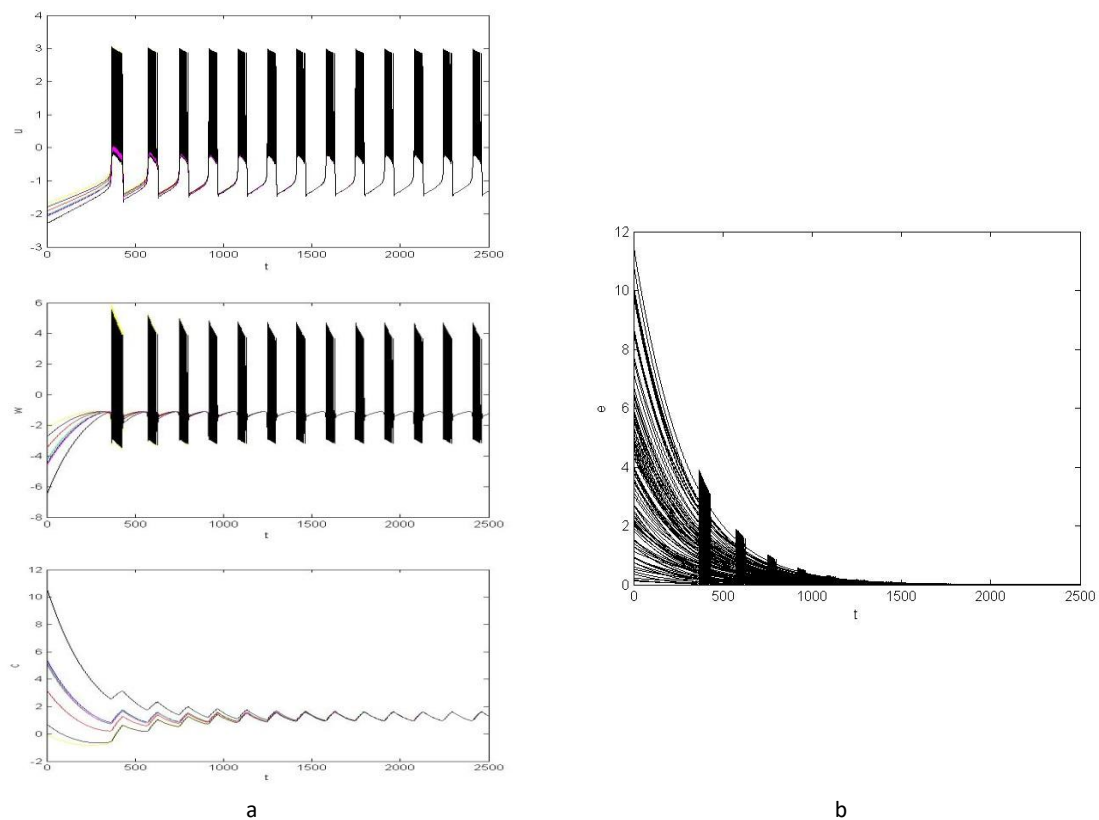


Fig. 3.5 a: Simulación con topología ER, $p=0.1$ con $g_3 = 1$. b: Errores de sincronización

Con el fin de entender cómo la probabilidad de conexión p afecta la sincronizabilidad en redes ER, investigamos numéricamente el comportamiento espectral de las matrices de acoplamiento

generadas con el modelo ER con diferentes valores de p . La figura 3.6 muestra a λ_2 como función de p en una red ER de 100 nodos. Lo que aparece en la gráfica como λ_2 es en realidad el valor promedio de λ_2 sobre 20 realizaciones del grafo para cada valor de p . Se observa que al aumentar p aumenta el valor (promedio) de λ_2 , lo que provoca un aumento en la sincronizabilidad de la red, en el sentido de que se necesita una fuerza de conexión menor para lograr la sincronización.

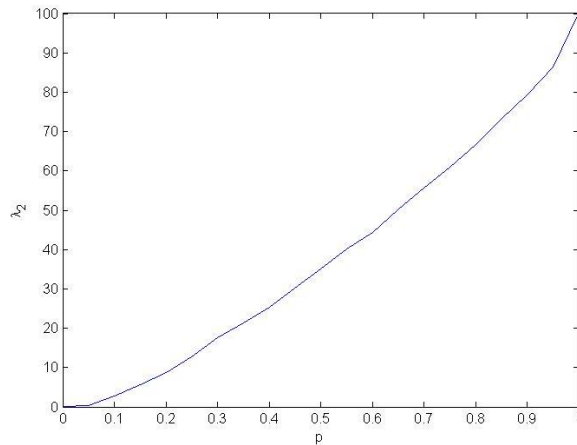


Fig. 3.6 Relación entre λ_2 y p en redes ER

Cabe mencionar que en el modelo ER puede suceder que $\lambda_2 = 0$ para valores pequeños de p , ya que existe la posibilidad de tener más de un componente conexo en el grafo. Una característica importante del modelo ER es un cambio abrupto en la topología una vez que p ha alcanzado un valor crítico $p_c = 1/N$ [38]; cuando p sobrepasa este valor crítico, la red mostrará un componente conexo con una probabilidad que tiende a 1 conforme $N \rightarrow \infty$. Por ejemplo, para la red de 100 osciladores simulada anteriormente, se tiene $p_c = 1 \times 10^{-2}$, de modo que si $p \geq 0.1 = 10p_c$, se tiene *casi seguramente* $\lambda_2 > 0$.

Para contrastar la sincronizabilidad de redes ER con diferente probabilidad de conexión, simulamos el modelo de Islote con 100 células conectadas bajo una topología de red ER con $p=0.6$. De acuerdo a la gráfica de la fig. 3.6, esta vez el valor de λ_2 es significativamente mayor que en el caso anteriormente simulado. Se sigue que la fuerza de acoplamiento necesaria para sincronizar la red es menor. Usando una fuerza de conexión de 0.1 la red logra la sincronización; ver figura 3.7.

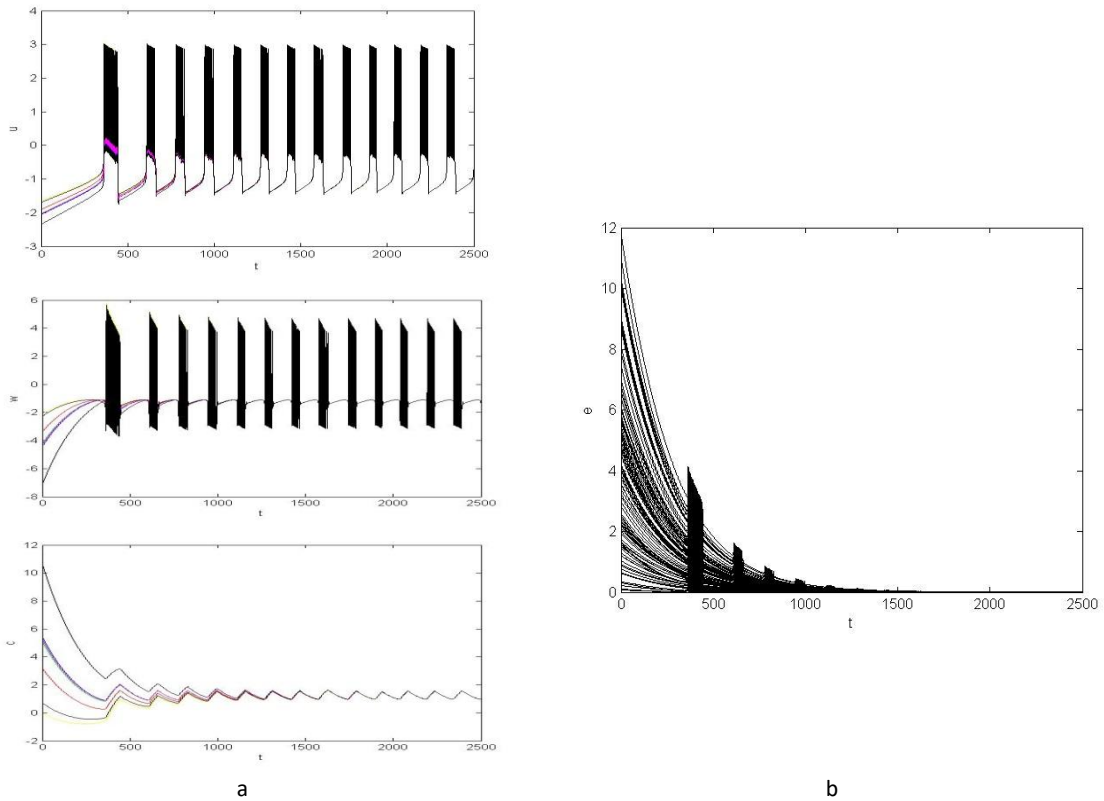


Fig. 3.7 a: Simulación con topología ER, $p=0.6$ con $g = 0.1$. b: Errores de sincronización

3.4.2 Islotes con topología NW

Ahora revisamos el caso en el que un islote se conecta bajo una red generada por el modelo NW. La figura 3.8 muestra el resultado de una simulación de una red de 100 nodos, en la que cada nodo de la red tiene inicialmente 18 vecinos y se agregan conexiones con una probabilidad $p=0.1$. Se muestran los resultados para dos fuerzas de conexión, $g_1 = 0.1$ y $g_2 = 0.2$. Para el primer caso, la red no se sincroniza, (ver los errores de sincronización en fig. 3.8 a), mientras que para $g_2 = 0.2$ la red sí logra sincronizarse.

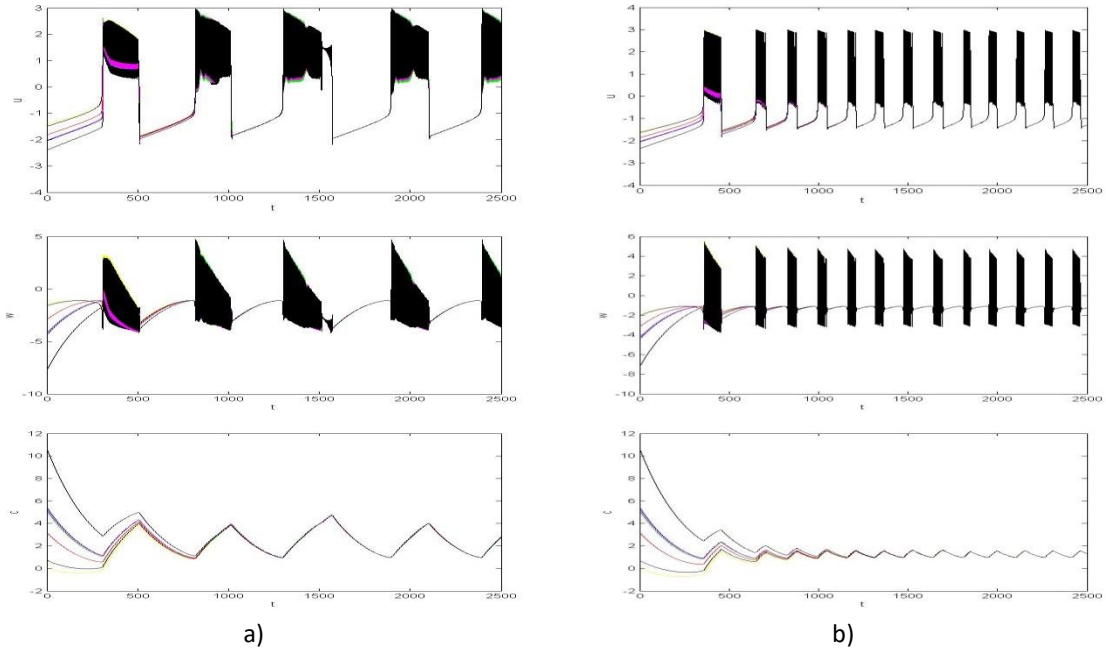


Fig. 3.8. Respuestas del modelo de Islote con topología NW para a) $g_1 = 0.1$ y b) $g_2 = 0.2$. Ambas con $p=0.1$

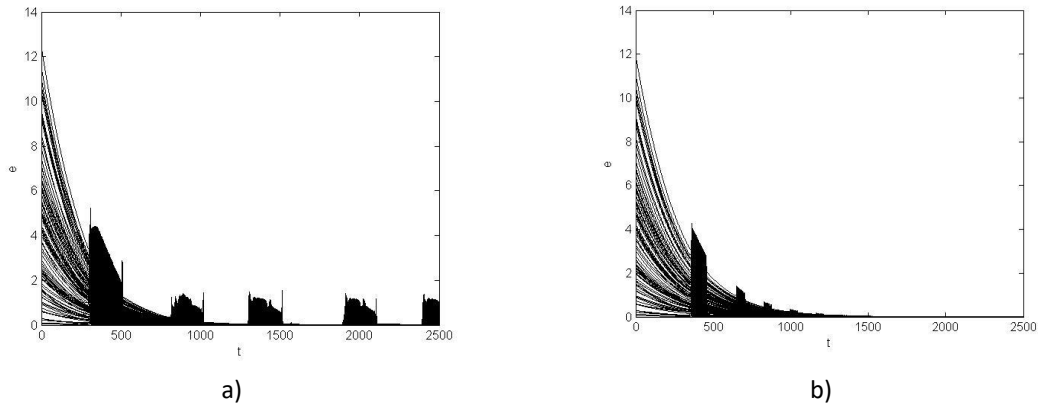


Fig. 3.9 Errores de sincronización de las simulaciones mostradas en fig. 3.8

La probabilidad de conexiones agregadas está relacionada con el espectro de la matriz de acoplamiento de una red de mundo pequeño, por lo que la sincronizabilidad en este tipo de arreglo se ve afectada por ella. La figura 3.10 muestra el valor promedio de λ_2 sobre 20 realizaciones para cada valor de p , mientras que en la figura 3.11 se observa el resultado de la simulación para una probabilidad de 0.6 con una fuerza de conexión de 0.03 y los errores de sincronización.

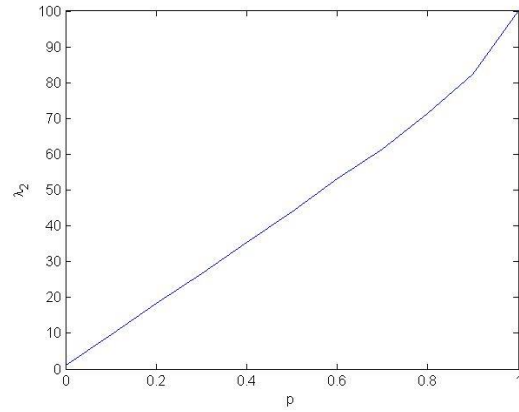


Fig. 3.10 Relación entre λ_2 y p en redes NW

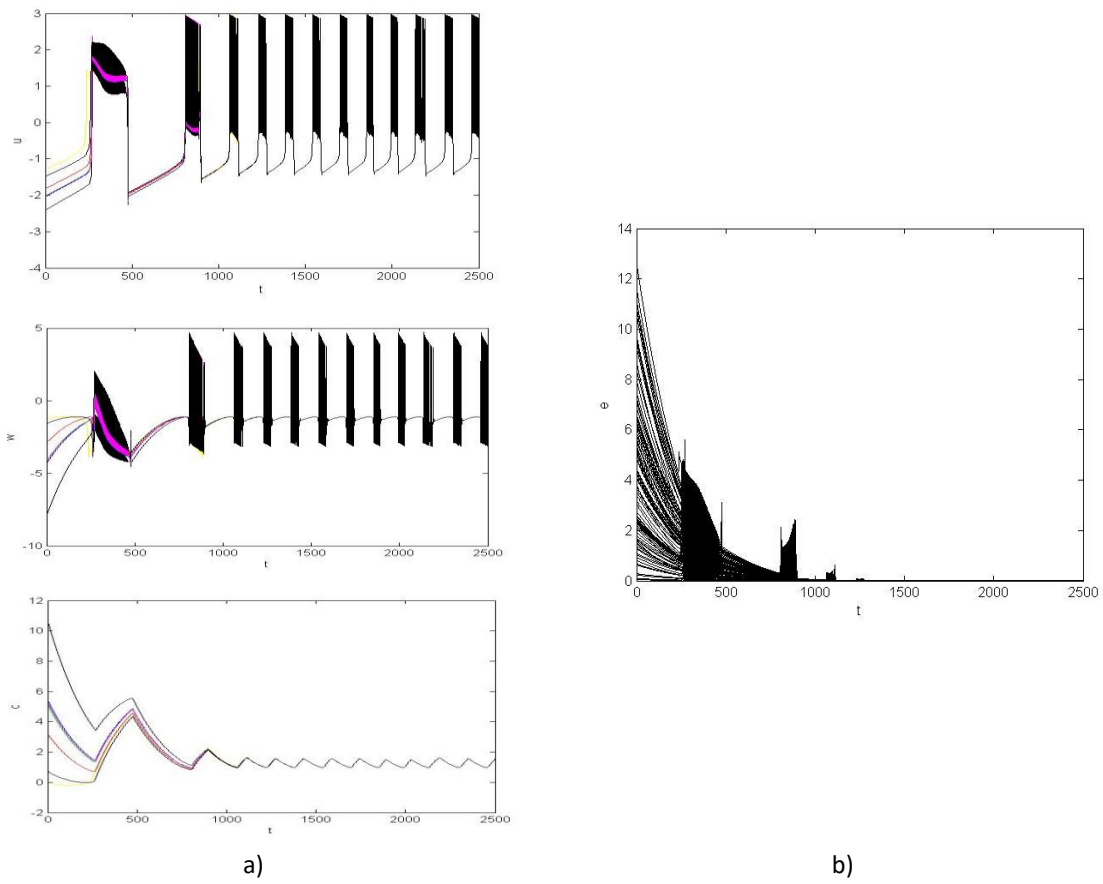


Fig. 3.11 a) Respuesta del modelo del islote bajo topología NW con $p=0.6$ y $g=0.03$. b) Errores de Sincronización

3.4.3 islotes con topología BA

En esta sección mostramos los resultados de simular el islote pancreático con la red dinámica (2.37) cuando se usa un acoplamiento generado por el algoritmo BA. La red tiene 100 nodos, y se construyó usando $m = m_0 = 3$ (Véase cap. 2, sección 2.2.3). Para este grafo se tuvo que $\lambda_2 = 1.19$. En la figura 3.12 aparecen los resultados de dos simulaciones, una para $g_1=1$ y otra para $g_2=1.7$. Según la relación (3.20), g_2 será suficiente para obtener sincronización, no así g_1 , lo cual se comprueba en las simulaciones.

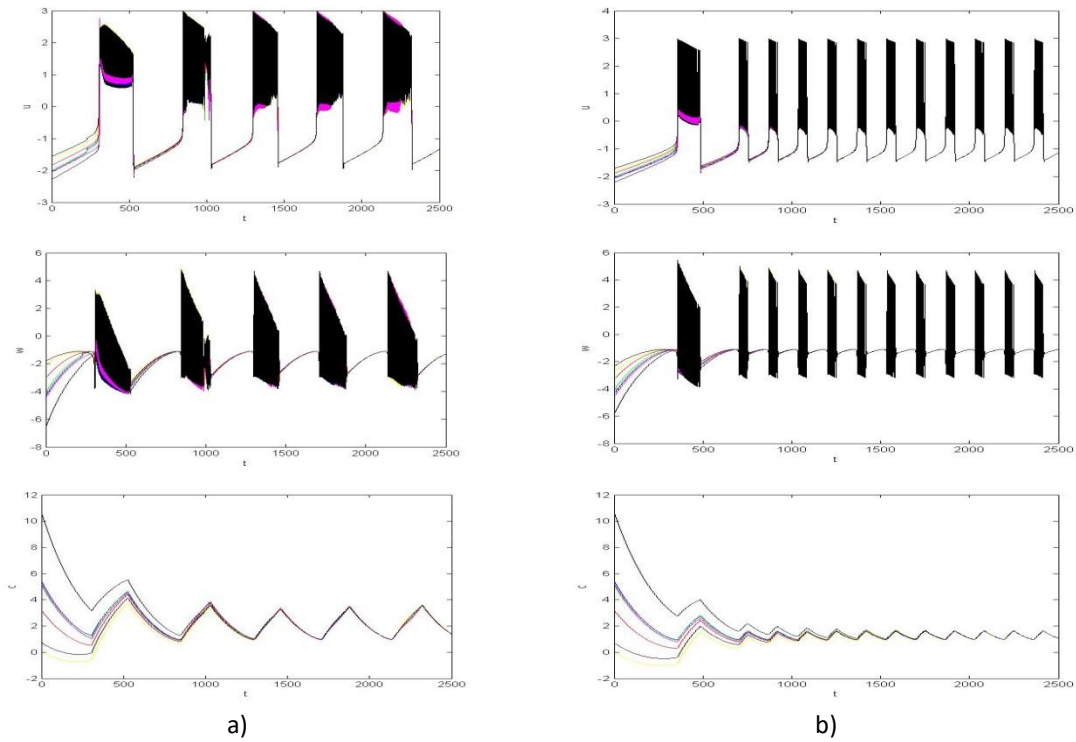


Fig. 3.12 Respuesta del Islote con topología BA para: a) $g_1=1$ y b) $g_2=1.7$

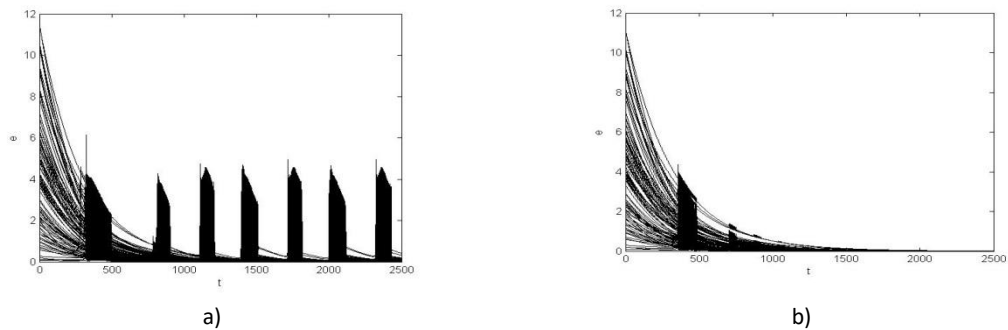


Fig. 3.13 Errores de Sincronización para los casos expuestos en fig. 3.12

En la construcción de redes BA intervienen dos parámetros m_0 y m ; cabe preguntarse si estos parámetros pueden influir significativamente en la sincronizabilidad de la red. Esta pregunta es

respondida de forma negativa en [21]; allí se muestra numéricamente que estos parámetros no impactan considerablemente en las propiedades espectrales de la red. Debido a lo anterior, no consideramos necesario aquí realizar simulaciones de la red dinámica con estructura BA con diferentes valores de m_0 y m .

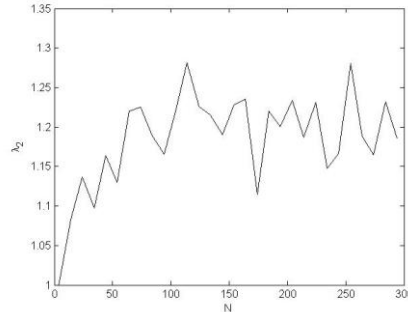


Fig. 3.14 λ_2 en función del número de nodos N en redes BA con $m = m_0 = 3$

Los resultados de las simulaciones numéricas que se muestran en este capítulo, indican que la red dinámica (2.37) presenta una mayor sincronizabilidad para redes ER y NW que para redes BA, en el sentido de que se requiere una mayor fuerza de conexión en esta última para alcanzar un estado sincronizado. La fig. 3.14 muestra el comportamiento de λ_2 en redes BA; este comportamiento explica la diferencia en sincronizabilidad respecto a las redes ER y NW.

En redes NW, un factor importante en la sincronizabilidad es el número de vecinos K que tiene inicialmente cada nodo. A mayor valor de K será menor la probabilidad de reconexión requerida para sincronizar la red, dada una cierta fuerza de conexión. Cuando el valor de K es pequeño, se observa el mismo comportamiento que en redes ER, en cuanto a la relación entre la sincronización y la probabilidad p de conexión. Esto por su puesto se explica por los cambios que produce un diferente valor de K en el espectro de L .

En este capítulo se limitó el estudio a islotes con células idénticas. Además, se consideró que las conexiones tenían peso homogéneo. En el siguiente capítulo se discute la pertinencia de cambiar estas hipótesis y se muestran los resultados de las simulaciones numéricas que toman en cuenta estos cambios.

CAPÍTULO 4

SINCRONIZACIÓN EN MODELOS DE ISLOTE PANCREÁTICO BAJO DISTINTOS ESCENARIOS: CÉLULAS NO IDÉNTICAS Y PESOS NO HOMOGÉNEOS

En el capítulo anterior se centró la atención en modelos de islotes con células idénticas que estaban conectadas con pesos homogéneos. En este capítulo exploramos mediante simulaciones numéricas el comportamiento dinámico de un modelo de islote pancreático en escenarios que surgen al modificar alguna de estas condiciones; estas modificaciones son de interés desde el punto de vista del fenómeno biológico a partir del cual se originó nuestro modelo de red dinámica. En particular, un escenario de interés es el de un islote con una población heterogénea de células β . La primera sección muestra simulaciones de redes con células no idénticas y pesos homogéneos en las conexiones. La sección 4.2 se refiere a redes con células no idénticas y pesos no homogéneos en las conexiones.

4.1 Células no idénticas en redes con peso homogéneo en las conexiones

En la sección 2.2 vimos que el sistema (2.13), con los parámetros definidos en (2.14), puede reproducir el comportamiento en forma de *bursting* que presentan las células β . En adelante a las células que presentan *bursting* las llamaremos *activas*. También se mencionó que al cambiar el valor del parámetro u_β se observa un comportamiento cualitativamente distinto, en el que la variable correspondiente al potencial de membrana se va a un punto fijo. Células con este comportamiento las llamaremos *inactivas*. Es importante recalcar el hecho de que el comportamiento activo o inactivo correspondiente a los dos conjuntos de parámetros ocurre solamente cuando la célula está aislada (ver fig. 4.1). Una vez que una célula se acopla a otras dentro de una red dinámica, su comportamiento puede sufrir cambios cualitativos: una célula que en forma aislada se encuentra activa, puede *desactivarse* cuando se acopla con otras y viceversa. En las figuras 4.2 a 4.11 se muestran los resultados de acoplar dos células, una activa y otra inactiva, con diferentes fuerzas de acoplamiento.

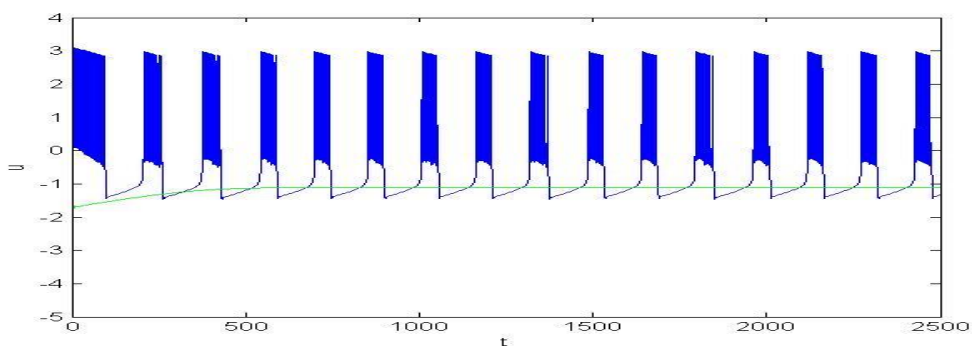


Fig. 4.1 Evolución de u en dos osciladores no acoplados. Activo en azul, inactivo en verde

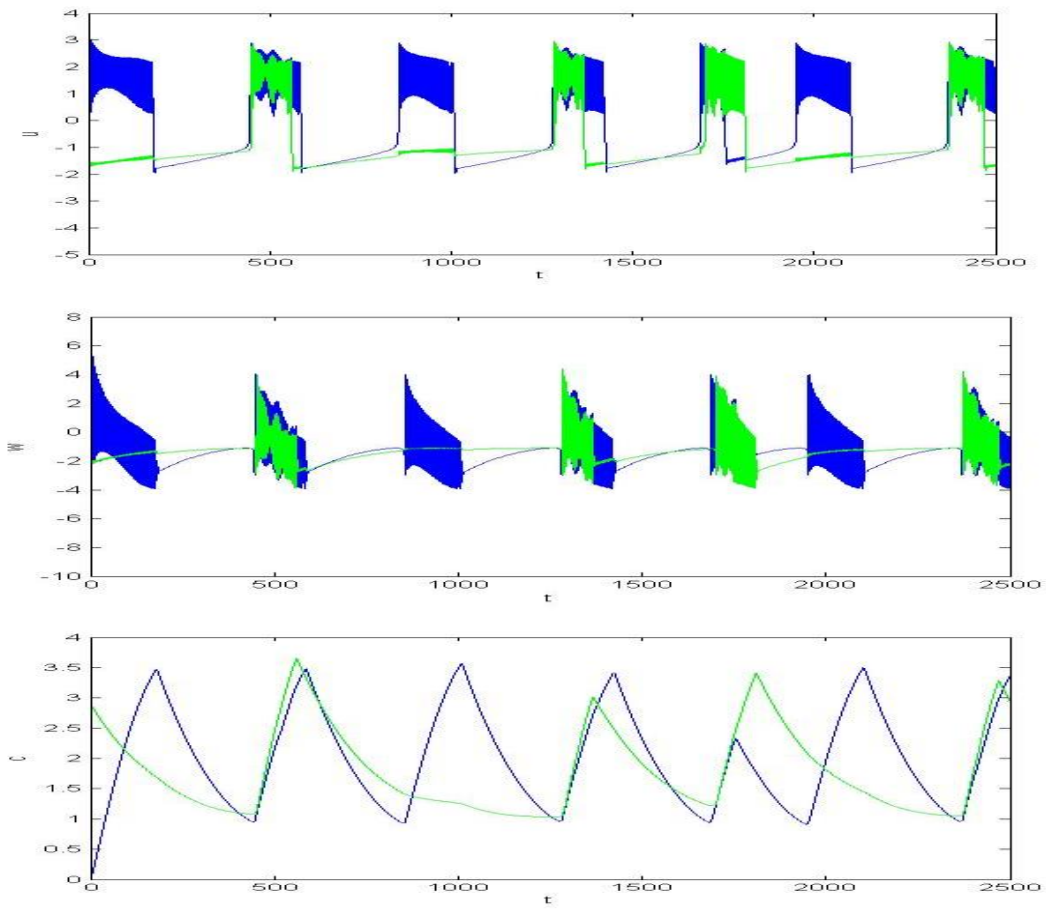


Fig. 4.2 Dos osciladores acoplados, uno activo (azul) y otro inactivo (verde), con $g=0.1$

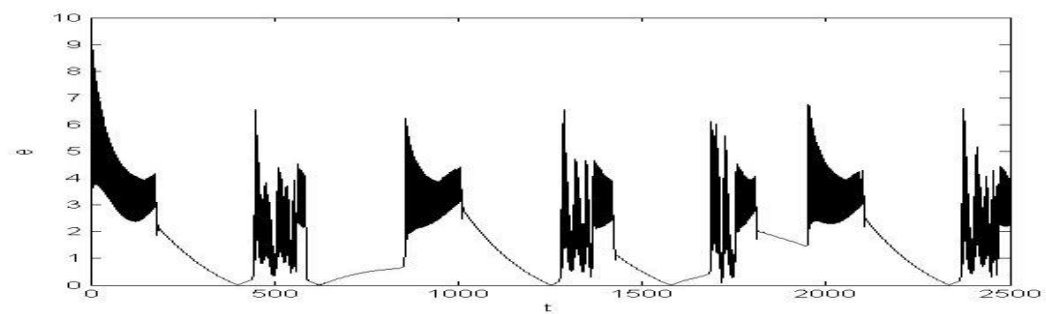


Fig. 4.3 Errores de sincronización correspondientes a la fig. 4.2

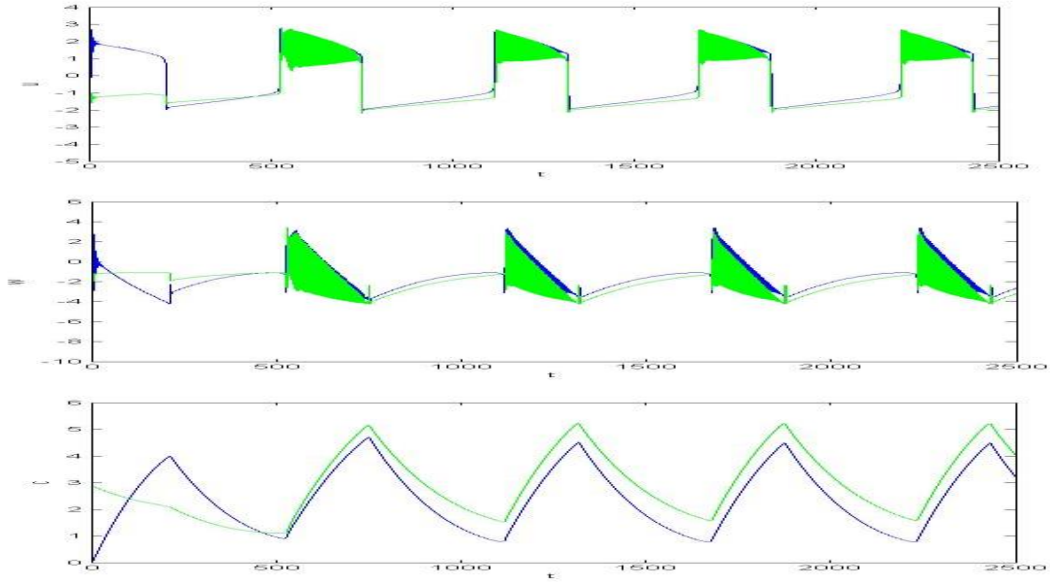


Fig. 4.4 Dos osciladores acoplados, uno activo (azul) y otro inactivo (verde), con $g=0.5$

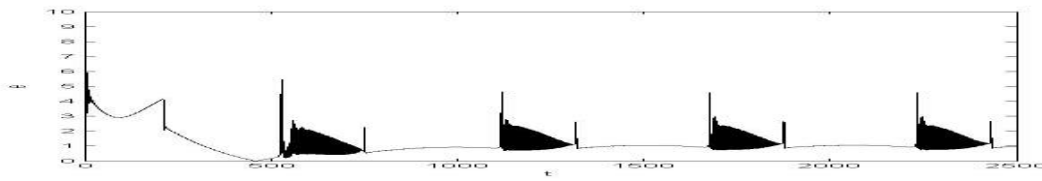


Fig. 4.5 Errores de sincronización correspondientes a la fig. 4.4

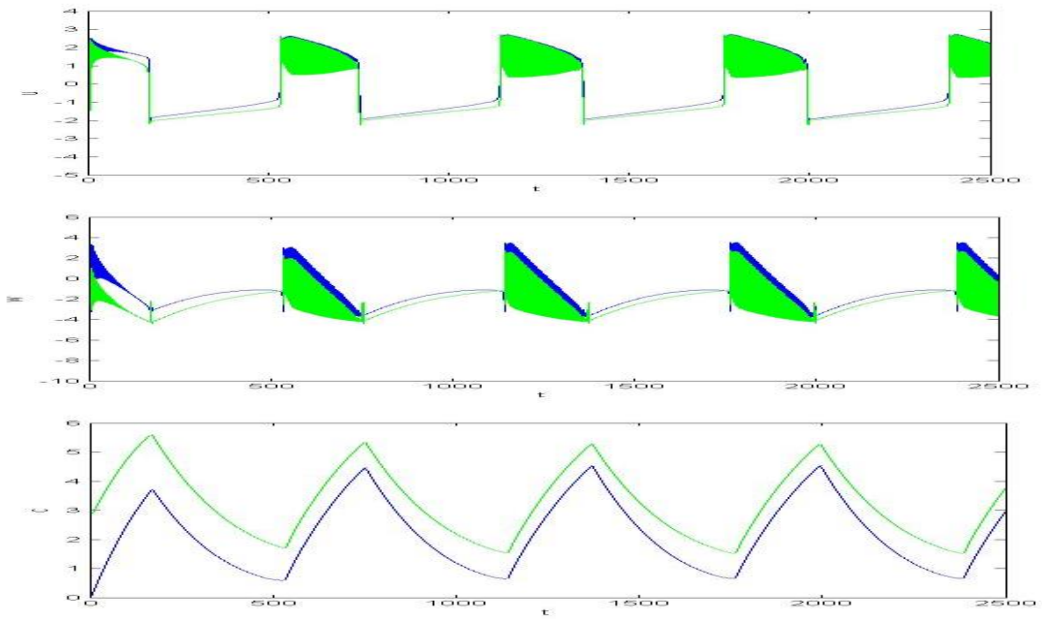


Fig. 4.6 Dos osciladores acoplados, uno activo (azul) y otro inactivo (verde), con $g=1$

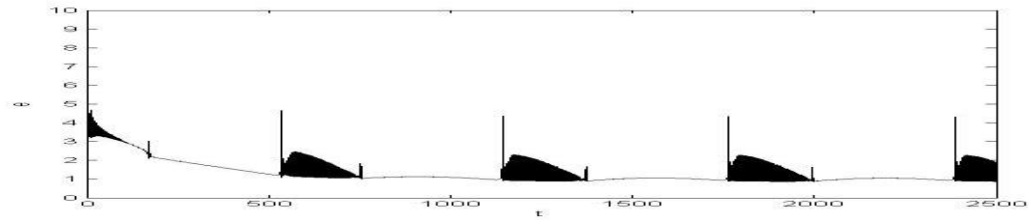


Fig. 4.7 Errores de sincronización correspondientes a la fig. 4.6

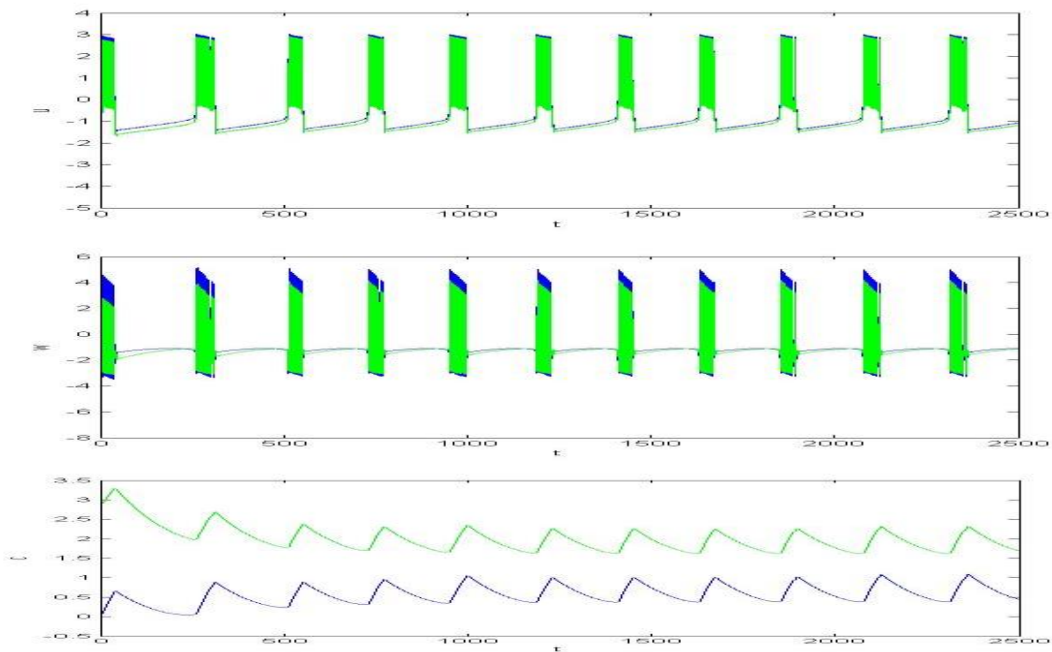


Fig. 4.8 Dos osciladores acoplados, uno activo (azul) y otro inactivo (verde), con $g=5$

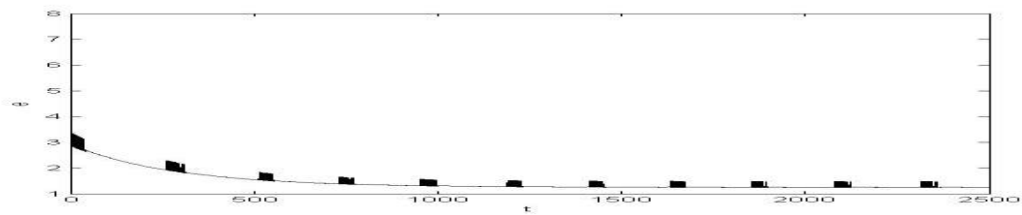


Fig. 4.9 Errores de sincronización correspondientes a la fig. 4.8

Los resultados anteriores nos muestran varios fenómenos interesantes. Notablemente, no se requiere una fuerza de conexión muy grande, apenas $g=0.1$, para que la célula inactiva cambie su dinámica, comportándose de manera más o menos similar a la célula activa (Fig. 4.2). Sin embargo, para valores pequeños de la fuerza de conexión, el bursting se deforma considerablemente respecto a la forma que tiene en una célula activa aislada (compárense las figuras (2.1) y (4.2)). Al aumentar

la fuerza de conexión, el bursting recupera la forma de la fig. (2.1) y los errores de sincronización tienden a disminuir, pero al parecer no se aproximan a 0; se realizaron simulaciones con fuerzas de conexión entre 5 y 100, y al menos en ese rango, los errores de sincronización se mantienen muy similares a los presentados en la fig. 4.9.

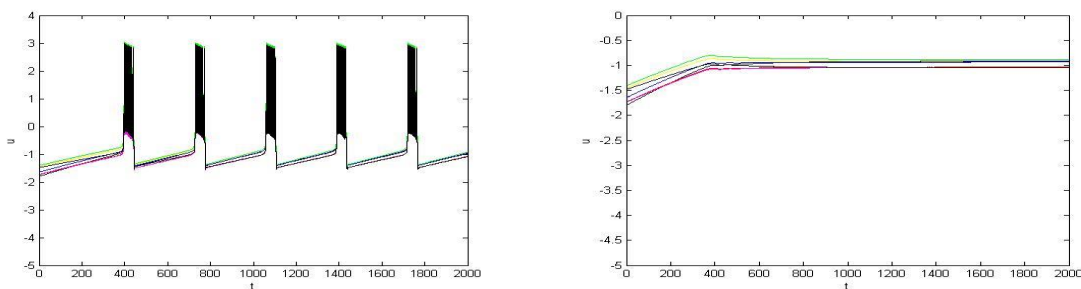
Se observa también que conforme aumenta la fuerza de conexión, las variables u y w tienden a sincronizarse mejor que la variable lenta c . Esta última variable parece sincronizarse en fase pero no en amplitud, ya que el valor de la variable c de la célula inactiva se mantiene por arriba de los valores de la variable c correspondiente a la célula activa.

A continuación se muestran los resultados obtenidos en las simulaciones numéricas de la red dinámica que modela un islote pancreático con células activas e inactivas conectadas en redes tipo ER, NW y BA.

4.1.1 Células no idénticas en redes ER

Realizamos simulaciones en las que se introducen células activas e inactivas conectadas en redes ER con pesos homogéneos en las conexiones. Para las redes dinámicas cuya topología fue generada por los modelo ER y NW, se escogió una probabilidad de conexión de 0.1. Prestamos particular atención a determinar (numéricamente) la cantidad de células activas necesarias dentro de un islote para que todo el conjunto de células mostrara una actividad de tipo bursting; en adelante a este número le llamaremos *número crítico de células* o simplemente *número crítico*. Cuando expresemos esta cantidad en términos de porcentaje respecto al total de nodos de la red, hablaremos de *proporción crítica* o *porcentaje crítico*.

La figura 4.10 muestra el resultado de la simulación de una red ER en la que hay: a) 30 células activas y b) 28 células activas. En la figura se observa que para el primer caso todos los nodos presentan bursting, mientras que en el segundo todos los nodos se van a un punto fijo. La figura 4.11 muestra los errores de sincronización para el caso de 30 células activas. Para mayor claridad en las figuras, las gráficas muestran los estados de 7 células, algunas con parámetros de activas y otras con parámetros de inactivas. No obstante, se verificó que todas las células siguen el mismo comportamiento. Esto aplica para todas las simulaciones presentadas en el capítulo. De la misma forma, el código de color que aparece en algunas figuras es el mismo para todas las gráficas, salvo que se indique lo contrario.



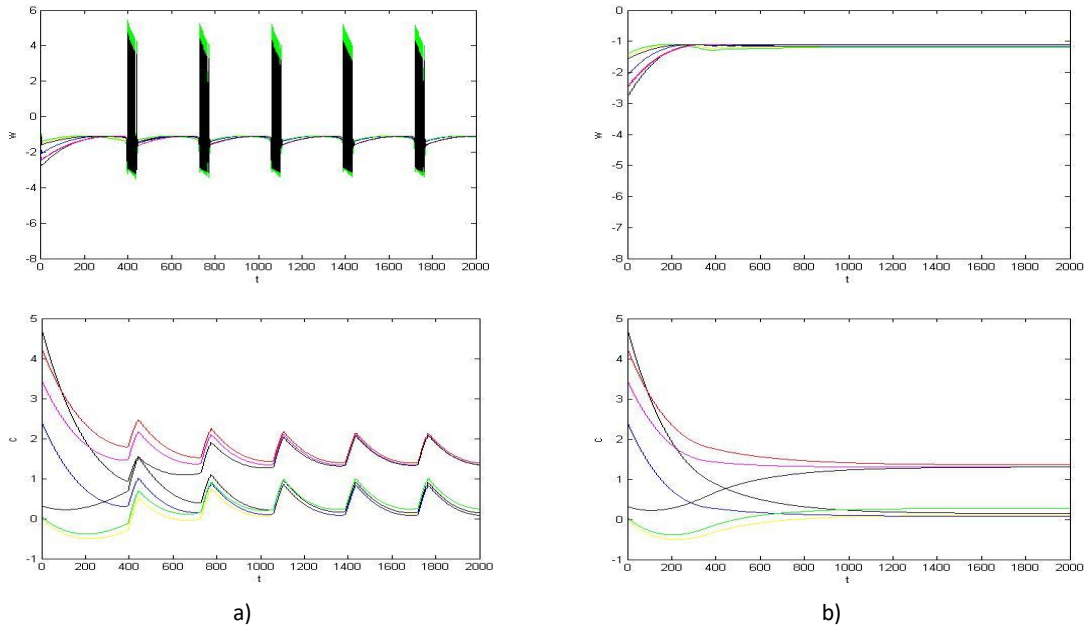


Fig. 4.10 Respuesta de un Islote ER con 100 células y $p=0.1$. a) 30 células activas: todas se activan. b) 28 células inactivas: todas se *apagan*.

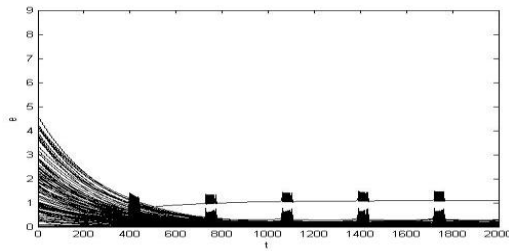
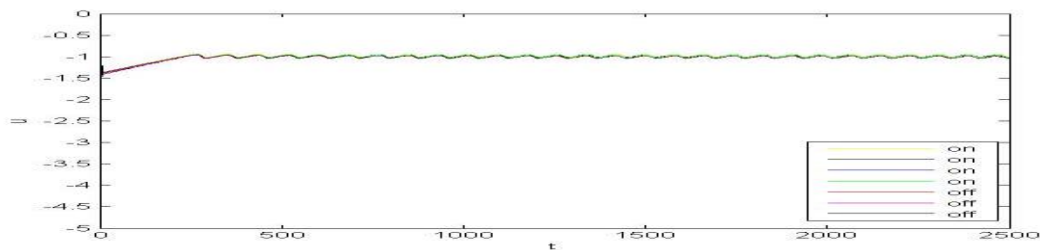


Fig. 4.11 Errores de sincronización correspondiente a fig. 4.10 a

Al aumentar la probabilidad de conexión a $p=0.6$, se observan prácticamente los mismos resultados que se presentaron anteriormente. Con 30 células activas, se tiene una sincronización en los estados u y w , sin embargo, la forma de bursting se pierde, asemejándose más a un estado inactivo en toda la red (Fig. 4.12 y 4.13). En cambio, a partir de 31 células activas, las variables u y w se sincronizan en forma de bursting (Fig. 4.14).



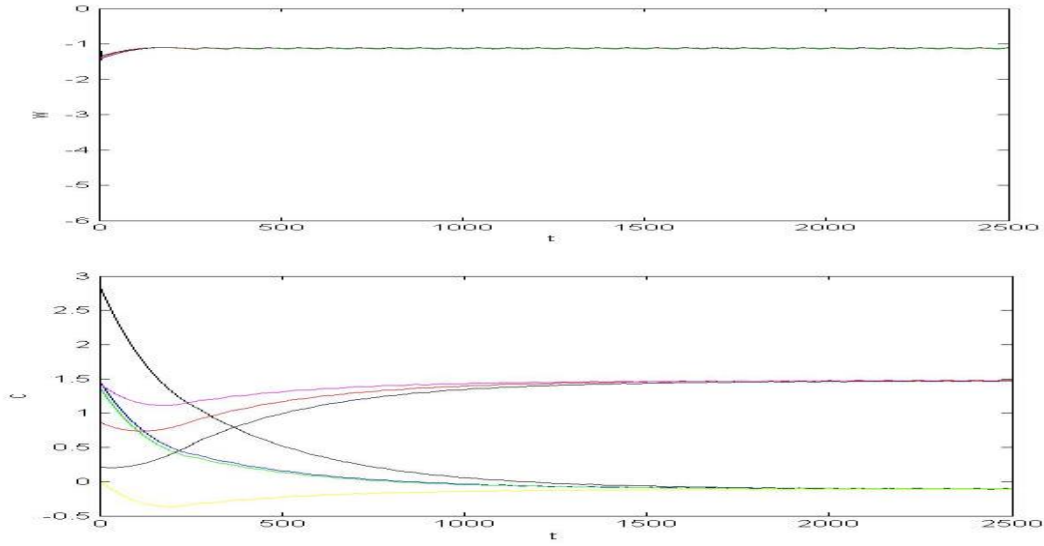


Fig. 4.12 Respuesta de un Islote ER con 100 células, $p=0.6$ y 30 células activas. Hay sincronía en las variables u y w , pero no hay bursting.

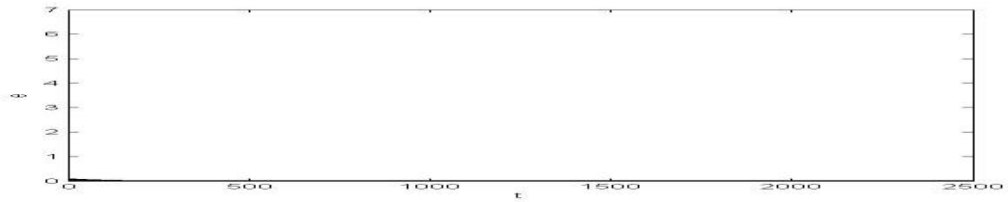
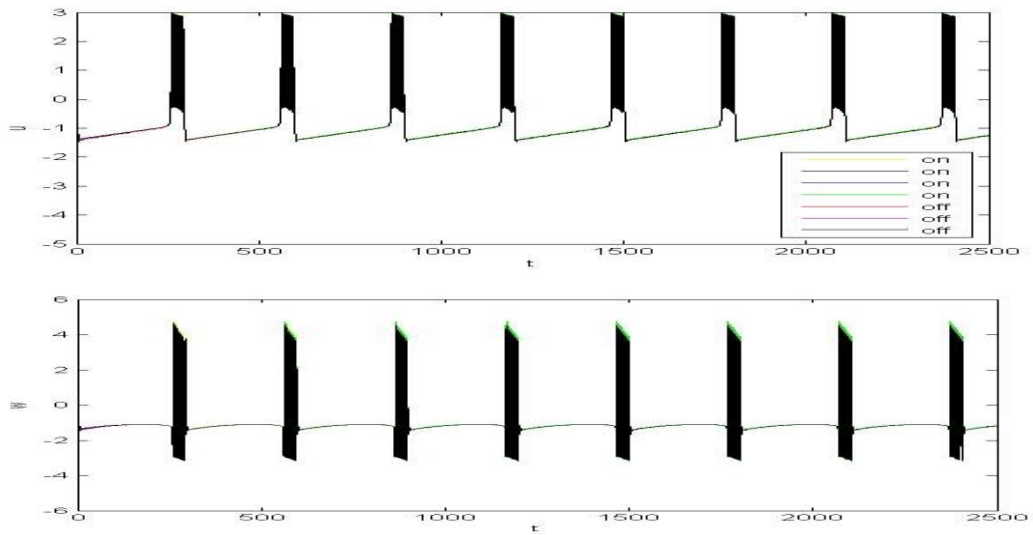


Fig. 4.13 Errores de sincronización correspondientes a Fig. 4.12, pero tomando en cuenta solamente las variables u y w .



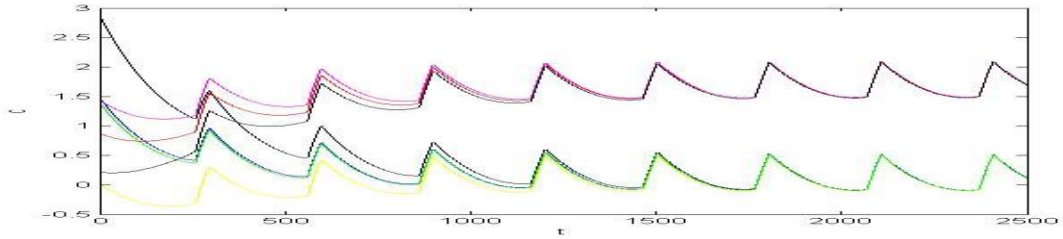


Fig. 4.14 Respuesta de un Islote ER con 100 células, $p=0.6$ y 31 células activas. Hay sincronía en las variables u y w . En la variable u se observa la forma de bursting.

Para investigar la posibilidad de que la proporción crítica dependa del tamaño de la misma, se corrieron simulaciones de redes de diferente tamaño. La fuerza de conexión se mantuvo unitaria y la probabilidad de conexión se escaló en cada caso, de modo que $p = 10p_c$ (véase pag. 36). Se consideraron redes de 30 y 60 células. En la tabla 4.1 se resumen los resultados.

Tamaño de Red (número de nodos)	Número crítico	Porcentaje crítico %
30	9	30
60	18	30
100	30	30

Tabla 4.1 Números y porcentajes críticos en redes ER.

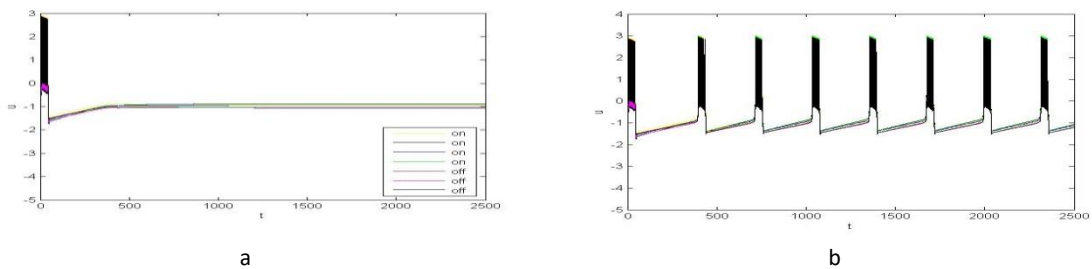


Fig. 4.15 Variable u en una red ER de 30 células con $p=0.3$. a) 8 células activas, b) 9 células activas

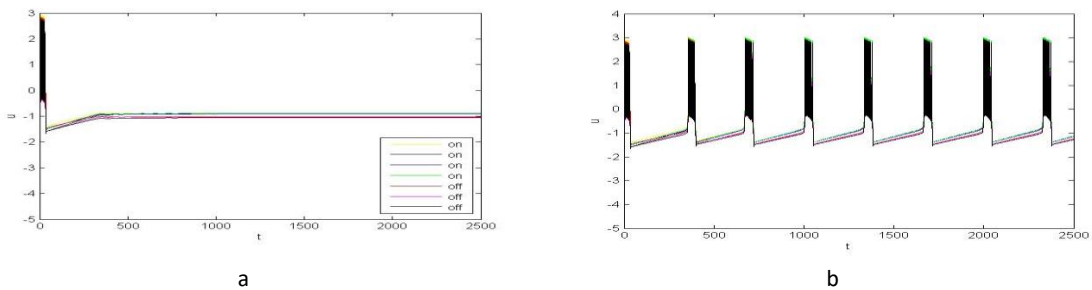


Fig. 4.16 Variable u en una red ER de 60 células con $p=1/6$. a) 17 células activas, b) 18 células activas

Los resultados anteriores sugieren que en redes ER con $p = 10p_c$, el porcentaje crítico es de 30%.

4.1.2 Células no idénticas en redes NW

Resultados similares a los obtenidos en redes ER fueron encontrados al correr simulaciones numéricas de redes NW con células activas e inactivas. Para redes de 100, 60 y 30, el porcentaje crítico se mantuvo en 30%.

En la construcción de un grafo con el algoritmo de NW, intervienen el número de nodos, la cantidad de vecinos iniciales que tiene cada nodo y una cierta probabilidad con la que se agregan nuevas conexiones (véanse pp. 21,22); denotamos esto por $G(N, K, p)$. Para estas simulaciones, hemos escogido K de modo que represente aproximadamente el 20% de N y $p = 10\left(\frac{1}{N}\right)$ (véase tabla 4.2).

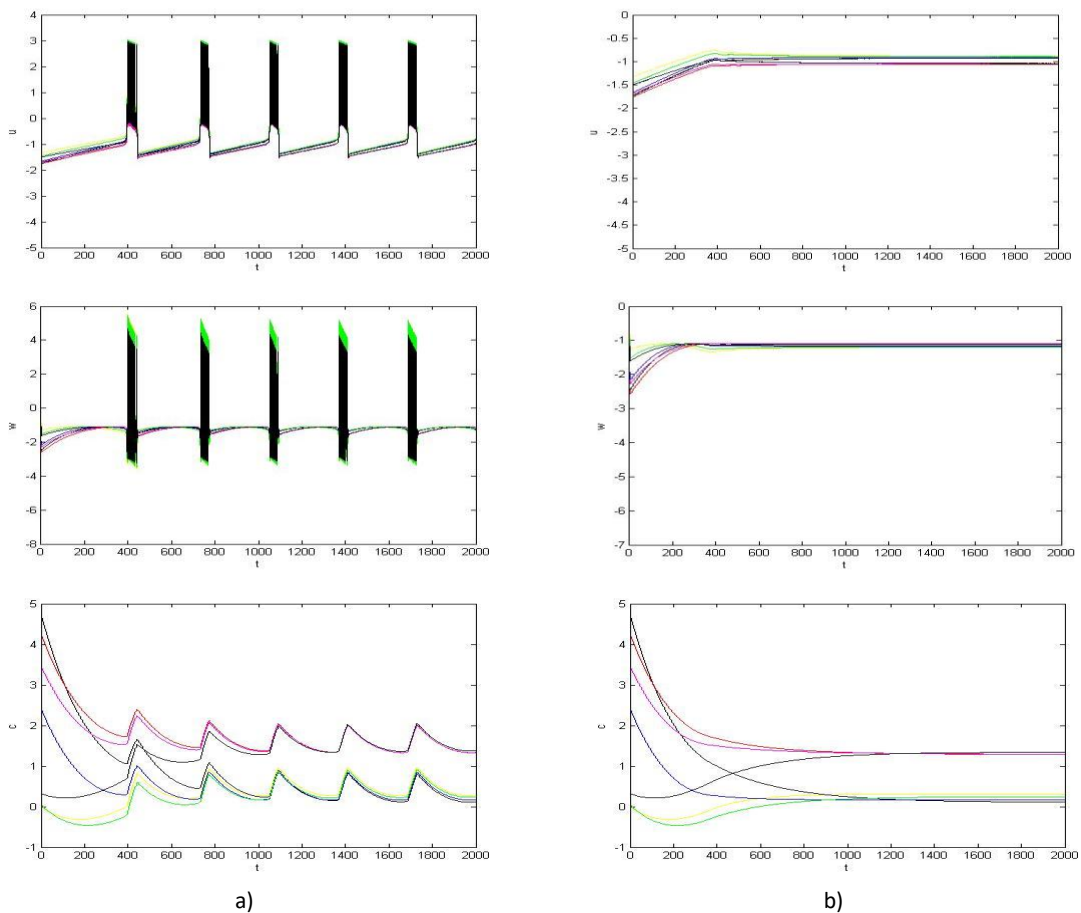


Fig. 4.17 Respuesta de un Isote NW con 100 células. a) 30 células activas: todas se activan. b) 28 células inactivas: todas se *apagan*. Resultados similares se obtuvieron en redes de 60 y 30 células.

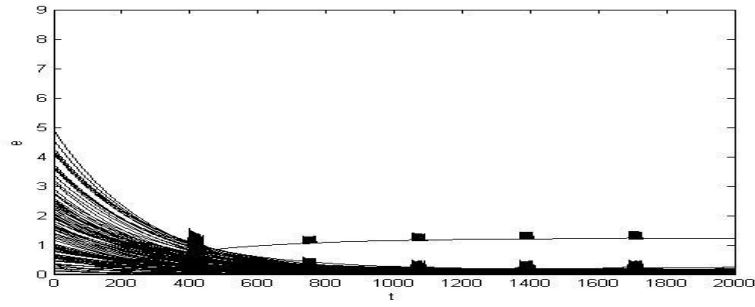


Fig. 4.18 Errores de sincronización respecto a la fig. 4.17 a

Grafo NW	Número crítico	Porcentaje crítico %
$G(30,6,1/3)$	9	30
$G(60,12,1/6)$	18	30
$G(100,18,1/10)$	30	30

Tabla 4.2 Porcentaje de células activas necesario para producir bursting en toda una red NW

Aun para valores más pequeños de K y p se sigue consiguiendo un bursting con 30% de células activas (ver fig. 4.19).

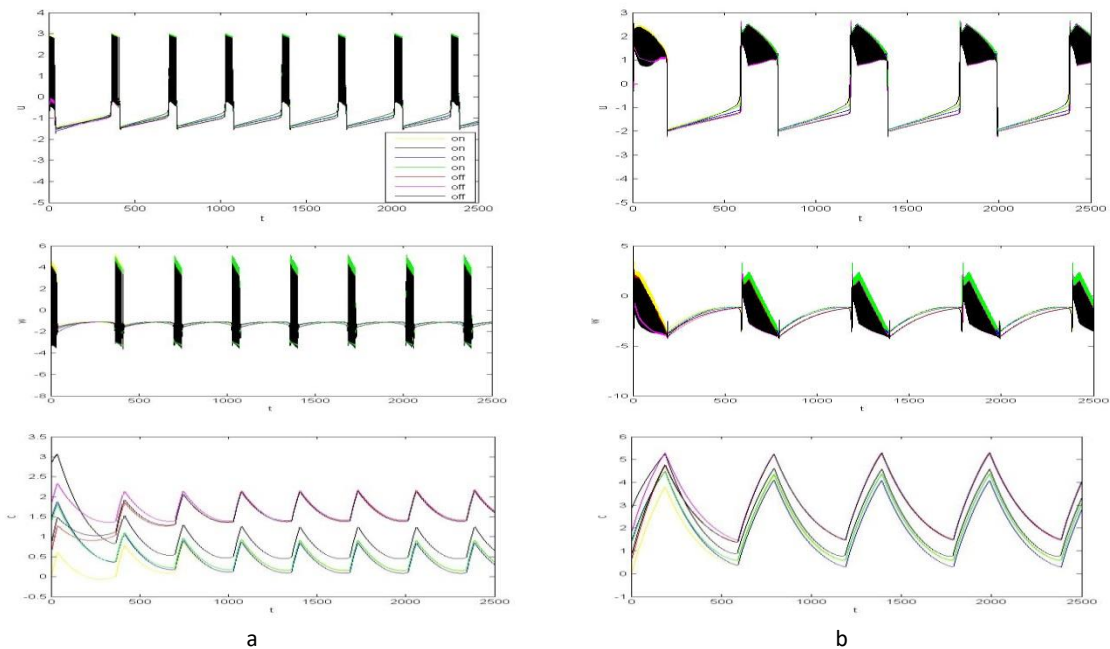


Fig. 4.19 Resultados en red NW con 9 células activas. a) $G(30,2,4/15)$ b) $G(30,2,2/15)$, en este último se deforma el bursting.

4.1.3 Células no idénticas en redes BA

La red generada con el modelo BA se construyó con $m = m_0 = 3$. Siguiendo los resultados del capítulo 3, se escogió una fuerza de conexión de $g=1.7$, la cual fue suficiente para sincronizar la red en el caso de células idénticas. Los resultados sugieren que la proporción crítica se mantiene en el mismo valor que para redes ER y NW. Al igual que como se hizo anteriormente, se simularon redes de diferentes tamaños, comprobándose que la proporción necesaria de células activas no cambia con la escala de la red.

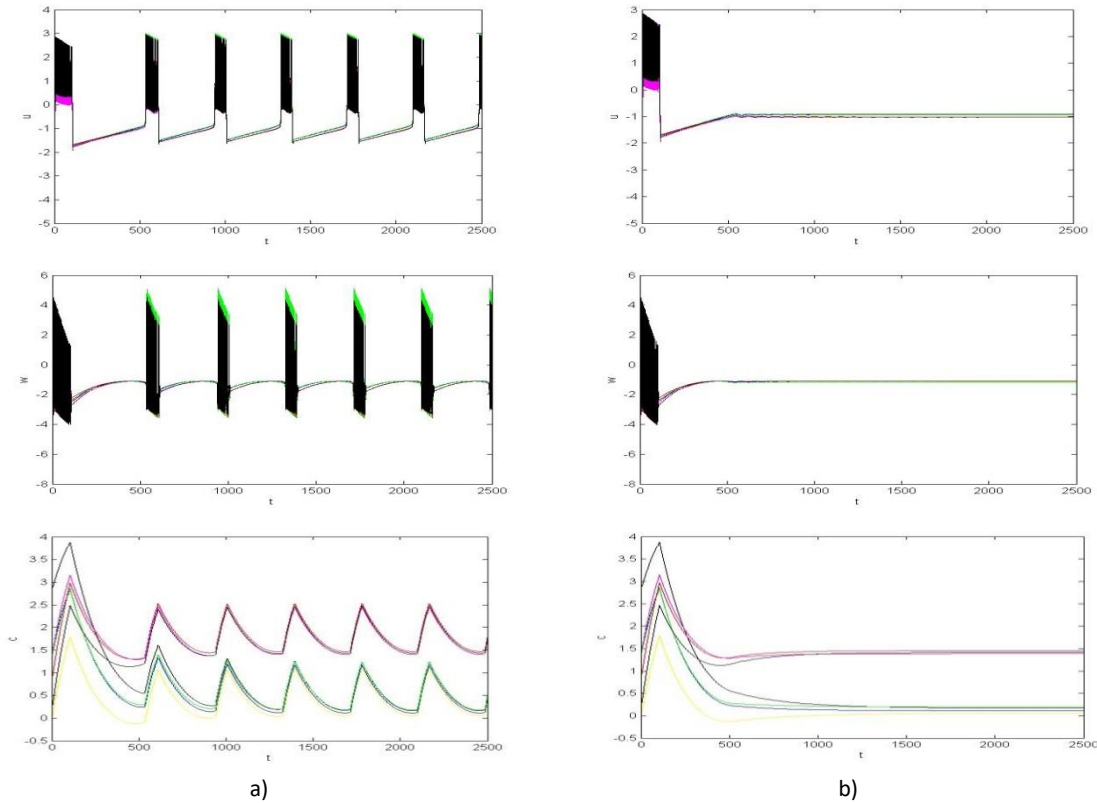


Fig. 4.20 Respuesta de un Islote BA con 100 células con $g=1.7$. a) 30 células activas: todas se activan. b) 29 células activas: todas se apagan. Para redes de 60 y 30 células se obtuvieron resultados similares.

4.2 Células no idénticas en redes con pesos no homogéneos en las conexiones

Otro escenario que resulta de interés es el de redes dinámicas con pesos no homogéneos en las conexiones. Aquí se plantea la hipótesis de que la no homogeneidad en los pesos de la red puede incidir en el número crítico de células.

De manera heurística, se propone un *algoritmo de asignación de pesos*, el cual consiste en lo siguiente:

1. Se construye una red (ER, NW o BA) con pesos homogéneos. (Véase Cap. 2)
2. Las conexiones (x, y) donde x o y son células activas, tendrán un peso $w_1 \in \mathfrak{R}^+$

3. Las conexiones que no son de la forma descrita en 2, tendrán un peso $w_2 \in \mathfrak{R}^+$, $w_2 \neq w_1$

Hemos propuesto este algoritmo como una forma de asignar peso a una conexión en función de la actividad o inactividad de las células que esta conexión une: si al menos una de las dos células conectadas está activa, el arista que las conecta tendrá un peso w_1 ; en cualquier otro caso tendrá peso w_2 . La implementación computacional de este algoritmo es relativamente simple y hacemos notar el hecho de que produce redes simétricas.

4.2.1 Células no idénticas en redes ER con pesos no homogéneos

Diferentes elecciones de w_1 y w_2 dan lugar a diversos comportamientos colectivos del arreglo. Notablemente, si fijamos $w_1 = 0.1$ y $w_2 = 1$, obtenemos una significativa reducción en el número crítico de células. Los errores de sincronización no desaparecen si bien se mantienen acotados. Para una red ER de 30 células con $p = 1/3$ se requirieron 5 células activas para que la toda la red mostrara bursting; esto representa un porcentaje crítico de 16.67%, en comparación con el 30% en la red con pesos homogéneos (ver pp. 49). Una reducción similar se observó en redes con 60 y 100 células con respectivas probabilidades de $p = 1/6$ y $p = 1/10$.

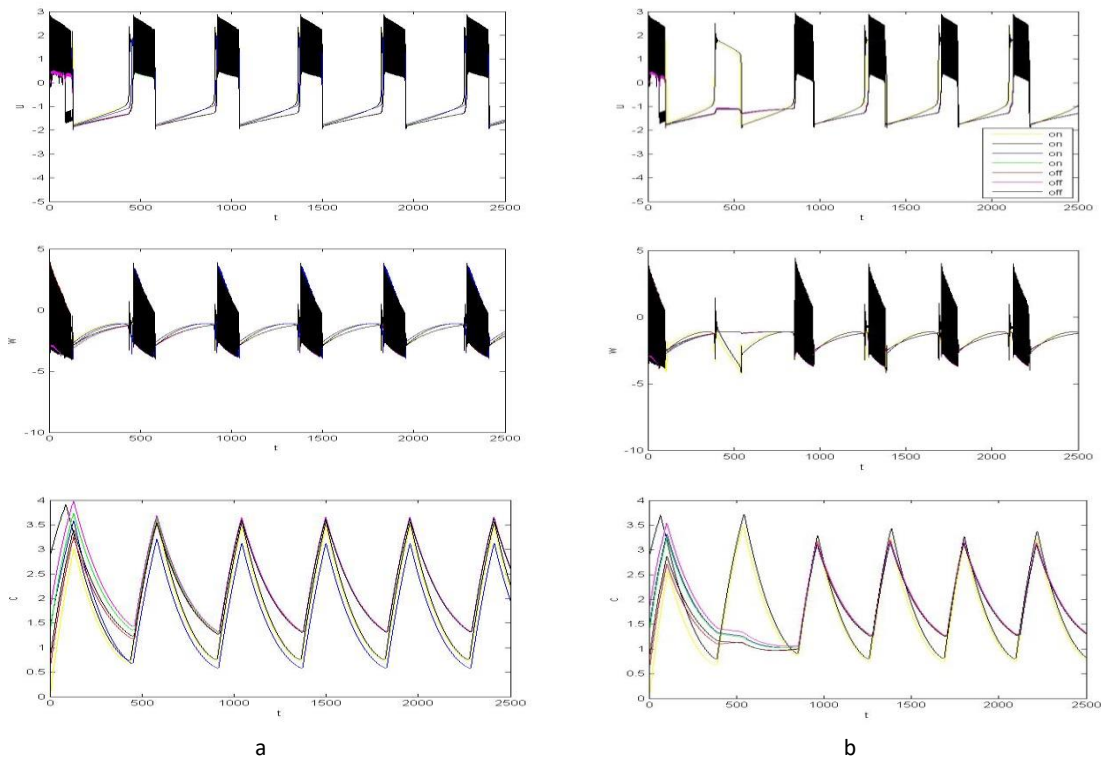


Fig. 4.21 Respuesta de una red ER de 30 nodos con $p = 1/3$, $w_1=0.1$, $w_2=1$. a) 5 células activas. b) 4 células activas.

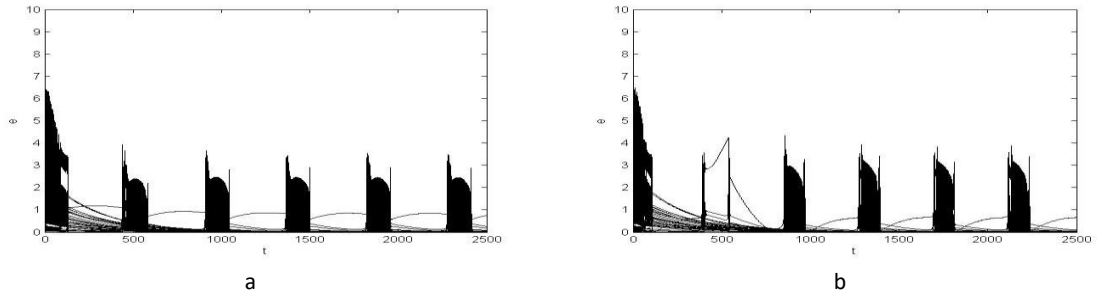


Fig. 4.22 Errores de sincronización correspondientes a Fig. 4.21

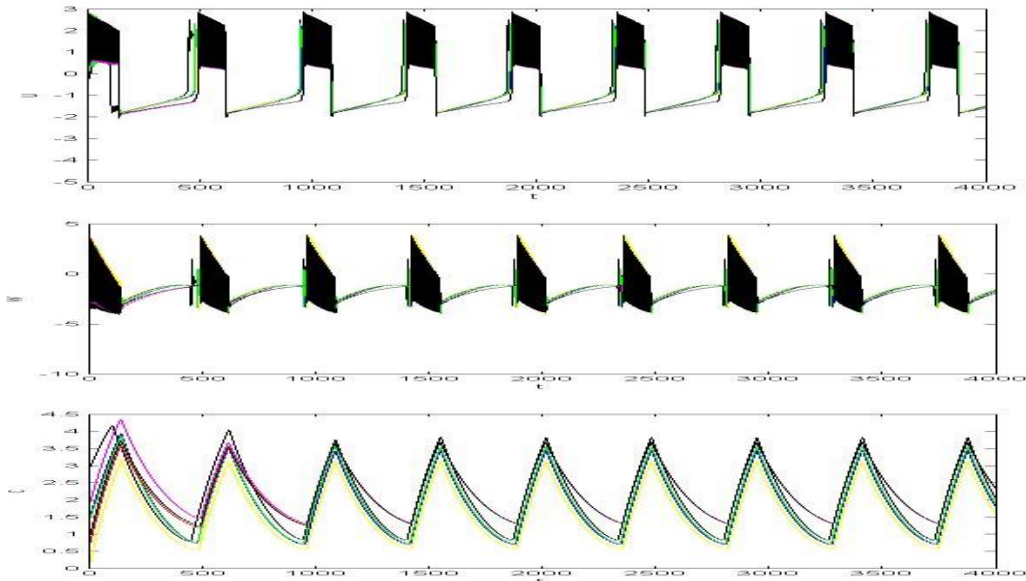
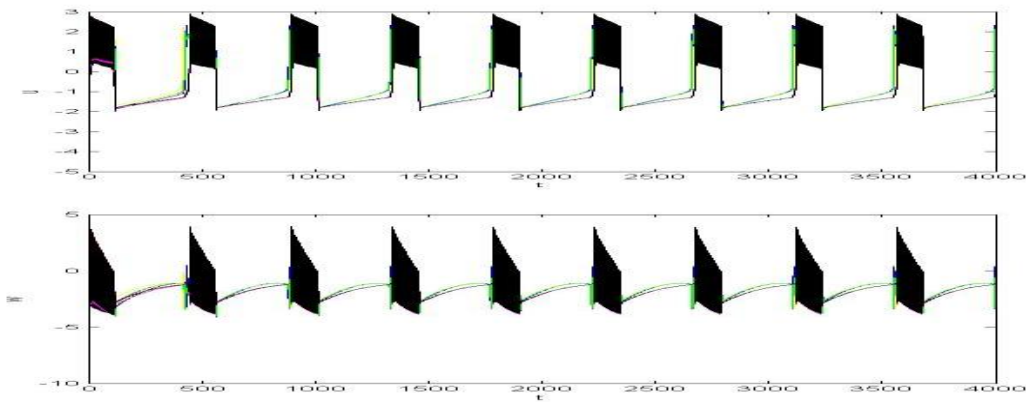


Fig. 4.23 Respuesta de una red ER de 100 nodos con $p = 1/10$, $w_1=0.1$, $w_2=1$ y 17 células activas.



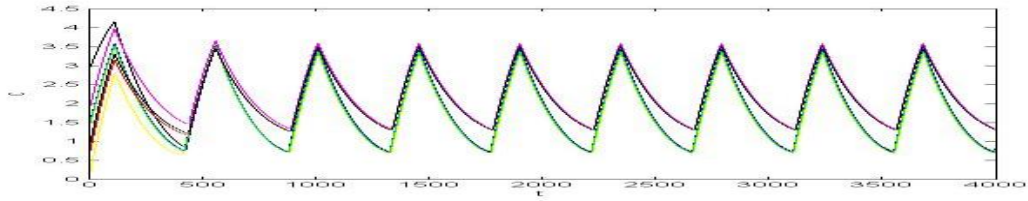


Fig. 4.24 Respuesta de una red ER de 60 nodos con $p = 1/6$, $w_1=0.1$, $w_2=1$ y 10 células activas.

Incluso, en la red de 30 células, una sola célula activa fue necesaria para que todos los nodos presentaran oscilaciones similares al bursting (Fig. 4.25). En este caso se presenta un fenómeno interesante. La gráfica en amarillo muestra la evolución temporal del único nodo activo. Se observa que los demás nodos, que tienen parámetros de células inactivas, evolucionan sincronizadamente en forma de bursting.

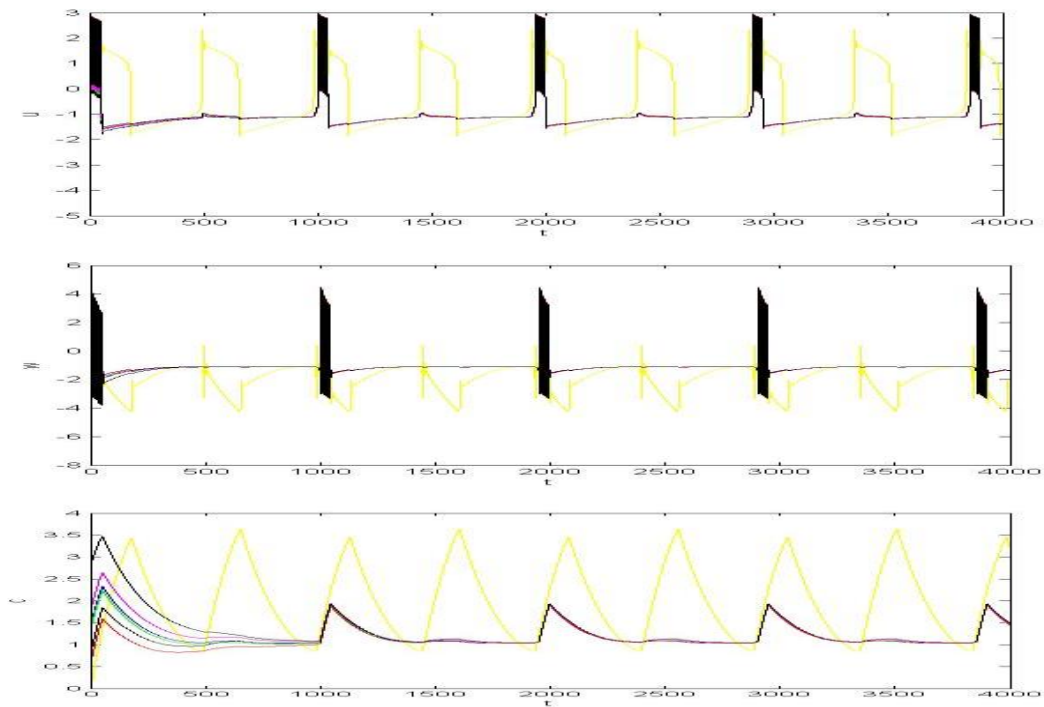


Fig. 4.25 Respuesta de una red ER de 30 nodos con $p = 1/3$, $w_1=0.1$, $w_2=1$ y una célula activa (amarilla): toda la red presenta una actividad similar al bursting.

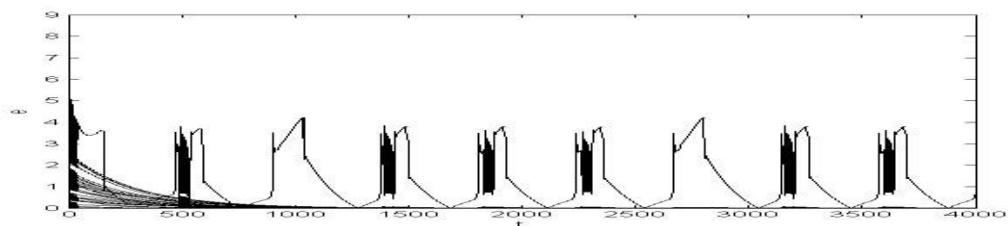


Fig. 4.26 Errores de sincronización correspondientes a fig. 4.25

La tabla 4.3 muestra una comparación entre redes ER con pesos homogéneos y redes de la misma topología pero con pesos heterogéneos.

Tamaño de Red (número de nodos)	Número crítico. (pesos homogéneos)	Número crítico. (pesos heterogéneos)	% crítico. (pesos homogéneos)	% crítico (pesos heterogéneos)
30	9	5	30	16.67
60	18	10	30	17
100	30	17	30	17

Tabla 4.3 Comparación de números y porcentajes críticos en redes ER.

4.2.2 Células no idénticas en redes NW con pesos no homogéneos

Se utilizaron redes NW con los mismos parámetros que en la sección 4.1.2. En esta topología, el algoritmo de asignación de pesos parece tener un mayor impacto en la reducción del número crítico. Se realizaron experimentos numéricos con redes de 30, 60 y 100 nodos. Los resultados se muestran en las figuras 4.27 y 4.28, y se resumen en la tabla 4.4. Al igual que en la sección 4.1.1, se fijaron $w_1 = 0.1$ y $w_2 = 1$.

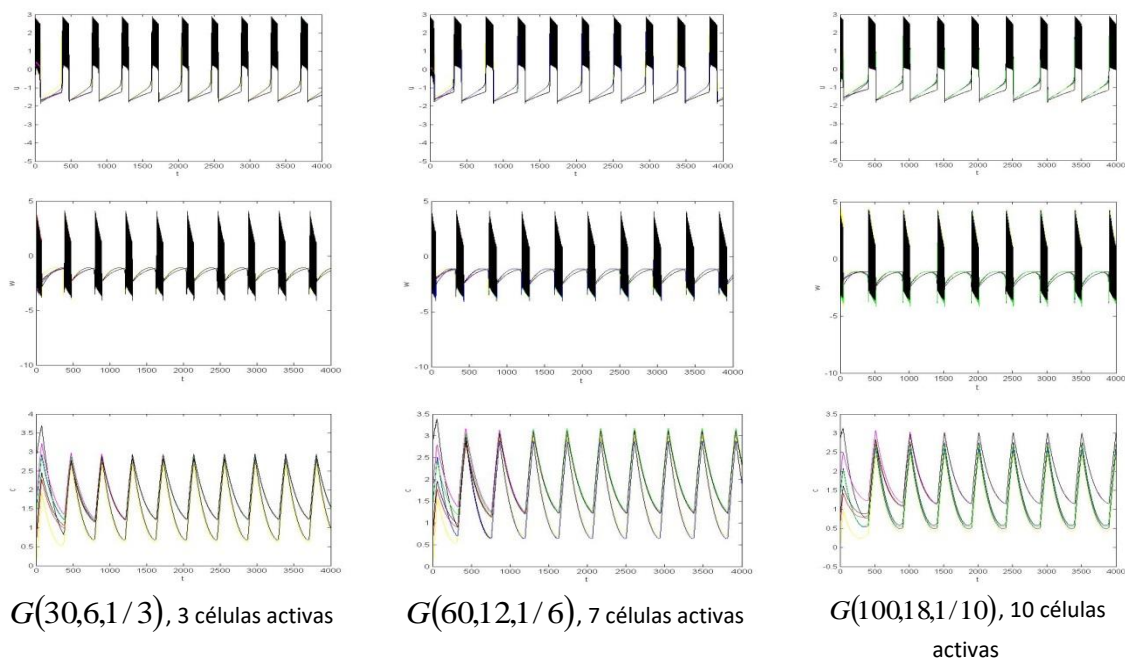


Fig. 4.27 Respuesta en redes NW de diferente tamaño con $w_1=0.1$, $w_2=1$

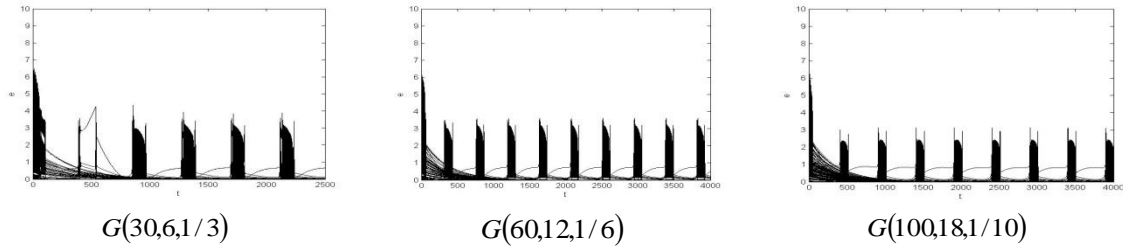


Fig. 4.28 Errores de sincronización correspondientes a fig. 4.27

Grafo NW ($w_1 = 0.1$ y $w_2 = 1$)	Número crítico	% crítico
$G(30,6,1/3)$	3	10
$G(60,12,1/6)$	7	11.66
$G(100,18,1/10)$	10	10

Tabla 4.4 Números y porcentajes críticos en redes NW con pesos heterogéneos. Compárese con tabla 4.2

Al igual que sucedió con las redes ER, es posible que con una sola célula activa, una red NW de 30 nodos pueda entrar en un régimen de bursting colectivo, como lo muestra la fig. 4.30. La figura 4.31 muestra los errores de sincronización para toda la red, excepto para el nodo activo. Estos errores sugieren que la red, a excepción de la célula activa, se encuentra en un estado sincronizado.

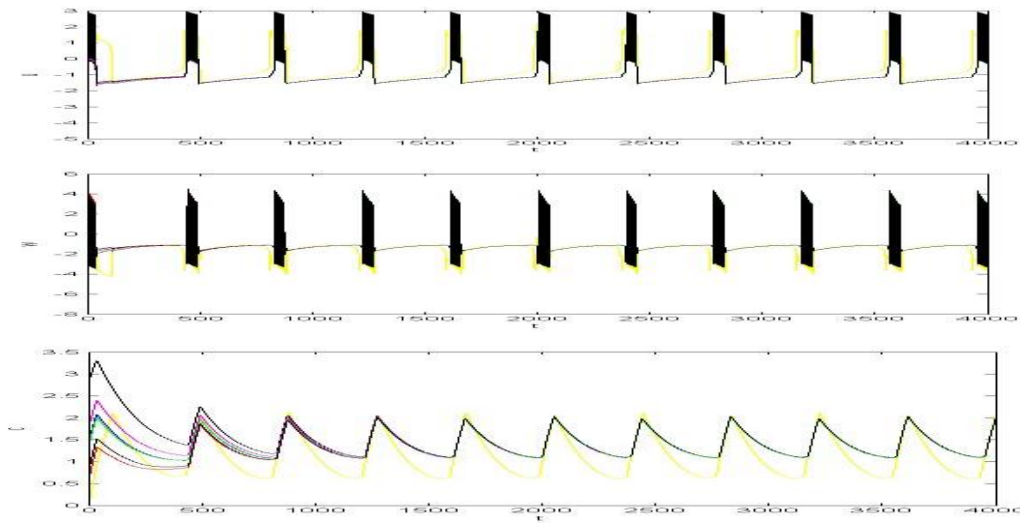


Fig. 4.29 Red NW de 30 nodos con $w_1=0.1$, $w_2=1$ y una sola célula activa (en amarillo).

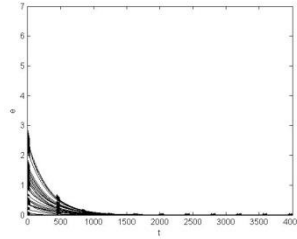
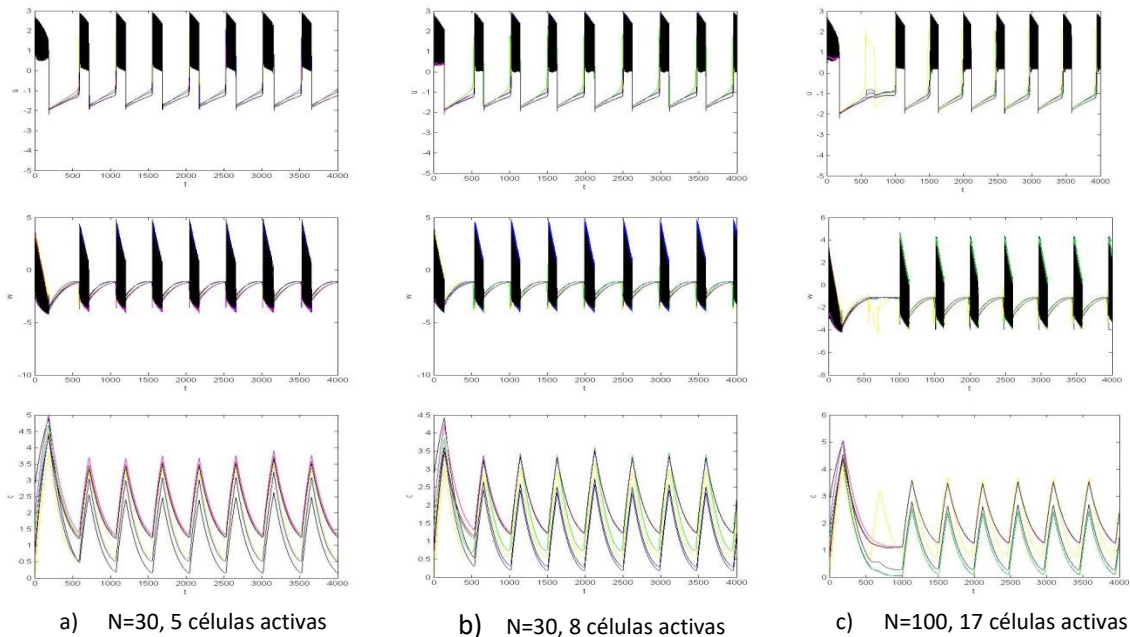


Fig. 4.30 Errores de sincronización de fig. 4.29 sin tomar en cuenta célula activa.

4.2.3 Células no idénticas en redes BA con pesos no homogéneos

Para ciertas asignaciones de pesos en las conexiones, en redes tipo BA también fue posible incidir sobre el número crítico. Tomando como guía los resultados acerca de sincronizabilidad obtenidos en capítulo 3, seleccionamos $w_1 = 0.5$ y $w_2 = 1.7$. Con estos pesos, se redujo considerablemente el número crítico. Se muestran los resultados para redes de 30, 60 y 100 células en la figura 4.31. En la tabla 4.5 vemos que la reducción en los números críticos fue menor en redes BA comparado con redes ER y BA.



a) N=30, 5 células activas

b) N=30, 8 células activas

c) N=100, 17 células activas

Fig. 4.31 Respuesta en redes NW de diferente tamaño con $w_1=0.5$, $w_2=1.7$

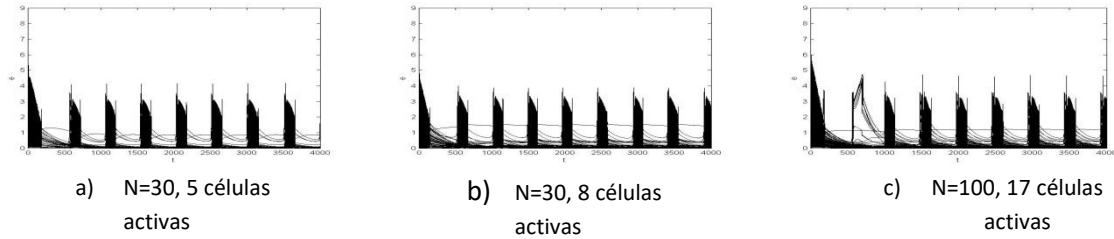


Fig. 4.32 Errores de sincronización correspondientes a fig. 4.31

Tamaño	Número crítico.	% crítico
30	5	16.67
60	8	13.33
100	17	17.00

Tabla 4.5 Porcentaje de células activas necesario para producir bursting en toda una red BA, $m = m_0 = 3$, $w_1 = 0.5$ y $w_2 = 1.7$ con pesos heterogéneos.

Escogiendo pesos $w_1 = 0.1$ y $w_2 = 1.7$ fue posible activar una red de 30 células usando solamente una célula activa (Fig. 4.33).

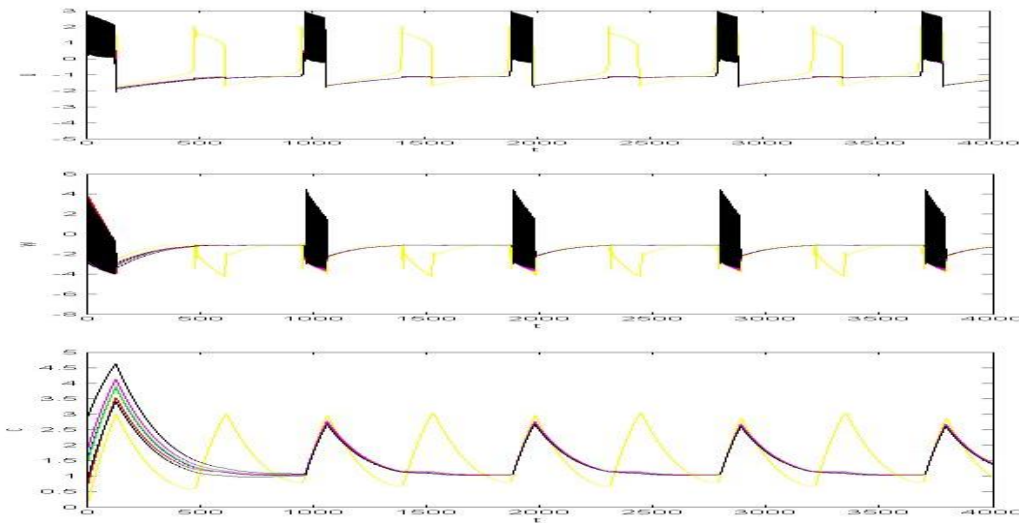


Fig. 4.33 Red BA de 30 nodos con $w_1=0.1$, $w_2=1.7$ y una sola célula activa (en amarillo).

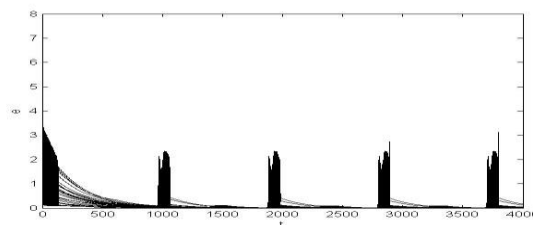


Fig. 4.34 Errores de sincronización de fig. 4.33 sin tomar en cuenta célula activa.

En este capítulo hemos estimado mediante experimentos numéricos, límites en el número de células activas que se requieren en una red de pesos homogéneos para que esta presente un comportamiento colectivo oscilatorio. También indagamos sobre un posible mecanismo de asignación de pesos que pueda impactar en este límite. En el capítulo siguiente resumimos las conclusiones de este trabajo.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

En este trabajo se consideraron las propiedades dinámicas de redes de osciladores conectados bajo diferentes tipos de topologías, a saber, aquellas generadas por los algoritmos de Erdos-Renyi, Newman-Watts y Barabási-Albert. En particular, se prestó atención a la relación entre las propiedades estructurales de la red dinámica y su capacidad de exhibir un comportamiento sincronizado. El oscilador en cuestión es un sistema dinámico que en trabajos previos ha sido utilizado como un modelo análogo de la dinámica electro-fisiológica de una célula β , por lo que las redes dinámicas analizadas en este trabajo pueden considerarse como modelos simplificados de un islote pancreático.

El objetivo de este trabajo fue determinar condiciones para obtener un estado estable de sincronización en un modelo de islote pancreático para las topologías ER, NW y BA, así como proponer posibles mecanismos que puedan promover un comportamiento sincronizado en redes con nodos no idénticos.

Mediante la aplicación de la técnica de la *Master Stability Function* y el estudio numérico del comportamiento espectral del Laplaciano asociado a redes ER, NW y BA, fue posible estimar para cada una de estas topologías un rango de la fuerza de conexión en el cual es plausible que la red dinámica alcance un estado sincronizado estable. Las simulaciones numéricas concuerdan con estas estimaciones. Los resultados indican que el modelo de islote pancreático es susceptible de alcanzar un estado sincronizado para las tres topologías consideradas, aunque existen diferencias en cuanto al valor de la fuerza de conexión necesaria para lograr la sincronización.

En redes tipo ER, el valor de λ_2 aumenta conforme la probabilidad de conexión es mayor, de modo que la fuerza de conexión necesaria para lograr una sincronización estable disminuye con la probabilidad, lo cual se verificó numéricamente. Resultados similares se obtuvieron para redes NW, en las cuales el valor λ_2 aumenta con la probabilidad de conexiones agregadas. Sin embargo, en este caso, el número K de vecinos que cada nodo tiene inicialmente puede hacer que el comportamiento de λ_2 cambie respecto a lo visto en ER para valores pequeños de la probabilidad de conexión. Conforme K es mayor, el valor de λ_2 aumenta respecto a lo observado en redes ER para probabilidades bajas de conexión (Compárense las gráficas 3.6 y 3.10). En ambos casos (ER y NW), se observa que $\lambda_2 \rightarrow N$ conforme $p \rightarrow 1$.

En redes tipo BA el espectro muestra un comportamiento diferente al visto en redes ER y NW. La fig. 3.14 muestra el valor de λ_2 para diferentes tamaños de red con $m = m_0 = 3$. Se observa que, a diferencia de ER y NW, dicho valor no escala con el tamaño de la red, lo cual se reflejó en una menor sincronizabilidad para esta topología, en el sentido de requerir una fuerza de conexión mayor que en los casos anteriores para lograr un estado sincronizado estable.

Eligiendo adecuadamente el valor de los parámetros del sistema (2.13) es posible emular una célula que se encuentra bajo un régimen de bursting (célula activa) o bien una célula cuyos estados tienen un punto de equilibrio (célula inactiva). Se estudiaron numéricamente redes que incluyen

subpoblaciones de células activas e inactivas. Se planteó la cuestión de estimar la proporción de células activas necesarias para que una red presente un comportamiento oscilatorio colectivo, llamado aquí porcentaje crítico.

Para redes ER de la forma $G(N, p = 10(1/N))$ se obtuvieron proporciones críticas constantes de 30%. Esta proporción se mostró insensible a cambios en la probabilidad de conexión, lo cual sugiere que no está relacionada con el coeficiente de agrupamiento (ver ecuación (2.27)). En redes NW de la forma $G(N, K \approx 0.2N, p = 10(1/N))$ y redes BA se obtuvieron resultados similares.

Se planteó la hipótesis de que una posible forma de incidir sobre el porcentaje crítico es a través de la manipulación en los pesos de las conexiones. Se propuso un algoritmo simple de asignación de pesos que depende del tipo de parámetros que tienen los nodos conectados por cada arista. Los resultados obtenidos en el capítulo 4, sección 4.2, nos parecen suficientes para concluir que sí es posible reducir el número crítico en las tres topologías estudiadas. A este respecto, la estrategia que mostró una mayor efectividad fue la de escoger para w_2 un valor similar a la fuerza de conexión necesaria para sincronizar la red en el caso de nodos idénticos; dicho valor fue estimado en el capítulo 3 para cada tipo de red. Mientras que para w_1 , se escoge un valor considerablemente menor que w_2 . Para redes ER y NW funcionó bien la elección $w_1 = 0.1w_2$, mientras que para redes BA la elección que dio mejores resultados fue $w_1 = 0.3w_2$. El impacto que tuvo esta estrategia en la reducción del número crítico fue mayor en redes ER y NW. Un fenómeno que nos pareció notable fue el hecho de que con cierta asignación de pesos es posible activar una red de tamaño considerable usando una sola célula activa. Esto se pudo lograr para las tres topologías.

Como se ha visto, una parte considerable de este trabajo ha sido de carácter exploratorio a nivel de experimentación numérica sobre escenarios que consideramos relevantes en el contexto general de redes dinámicas, y en particular, para un modelo de Islote pancreático. Creemos que los resultados de las exploraciones numéricas realizadas en el capítulo 4 pueden constituir un punto de partida fructífero para trabajos futuros en los que se profundice sobre las razones que subyacen al surgimiento de estos fenómenos. Esto implica el manejo de técnicas matemáticas más sofisticadas de las que aquí se han usado, y en las cuales por ahora no se cuenta con la experiencia suficiente para su uso; estas técnicas provienen de la teoría de sistemas dinámicos, teoría de grafos, mecánica estadística o de teoría ergódica [11], [39], [32]. Esperamos que los resultados aquí expuestos puedan servir de motivación y de referencia para investigaciones futuras sobre el importante fenómeno de sincronización en redes complejas.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. L. HODGKIN y A. F. HUXLEY. *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, J. Physiol. (London), 117 (1952), pp. 500-544.
- [2] L. CORSCADDEN. *Mathematical model of bursting electrical activity of pancreatic beta cells*. M. Sc. Thesis, University of Alberta, Canada. 2000.
- [3] P. M. DEAN y E.K. MATHEWS. *Glucose-induced electrical activity in pancreatic islet cells*. J. Physiol. (1970), 210, pp. 255-264.
- [4] A. SHERMAN, J. RINZEL AND J. KEIZER. *Emergence of organized bursting in clusters of pancreatic beta cells by channel sharing*. Biophys. J. 54, (1998), pp. 411-425.
- [5] P. SMOLEN, J. RINZEL AND A. SHERMAN. *Why pancreatic islets burst but single beta cells do not*. Biophys J. (1993), 64(6), pp. 1668-1680.
- [6] I. ATWATER, C. M. DAWSON, A. SCOTT, G. EDDLESTONE AND E. ROJAS. *The nature of oscillatory behavior in electrical activity from pancreatic beta cell*, en Hormone and Metabolic Research supplement Series No. 10, W. J. Malaise and J. B. Taljedal, eds., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1980, pp. 100-107.
- [7] T. R. CHAY y J. KEIZER. *Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic beta cell*. Biophys. J. Vol. 42, pp. 181-190.
- [8] G. de VRIES. *Analysis of models of bursting electrical activity in pancreatic beta cells*. PhD. Thesis. The University of British Columbia, Canada, 1995.
- [9] M. PERNAROWSKI, *Fast and slow subsystem for a continuum model of bursting activity in the pancreatic islet*. SIAM Journal Applied Mathematics, Vol. 58, No. 5, pp. 1667-1687. 1998
- [10] J. KEIZER y P. SMOLEN. *Bursting electrical activity in pancreatic beta cells caused by Ca^{2+} - and voltage-inactivated Ca^{2+} channels*. Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 88, pp. 3897-3901, Mayo 1991.
- [11] A. PIKOVSKY, M. ROSEMBLUM AND J. KURTHS. *Synchronization. A universal concept in nonlinear sciences*. Cambridge University Press, 2001.
- [12] P. MEDA, I. ATWATER, A. GONCALVES, A. BANGHAM, LELIO ORCI y E. ROJAS. *The topography of electrical synchrony among beta cells in the islet of Langerhans*. Quarterly Journal of Experimental Physiology (1984), Vol. 69, pp. 719-735.
- [13] A. SHERMAN y J. RINZEL. *Model for synchronization of pancreatic β -cells by gap junction coupling*. Biophys. J. Vol. 59, 1991, pp. 547-559.
- [14] M.E.J. NEWMAN y M. GIRVAN. *Finding and evaluating community structure in networks*. Physical Review E 69, 026113 (2004).

- [15] S.H. STROGATZ. *Exploring complex networks*. Nature, Vol. 410, (2001), pp. 268-276.
- [16] P. ERDOS y A. RENYI, *On the evolution of random graphs*. Publ. Math. Inst. Hung. Acad. Sci. 5, 17-60, 1960.
- [17] D. J. WATTS y S. H. STROGATZ. *Collective dynamics of "small-world" networks*. Nature, Vol. 393, 1998, pp. 440-442.
- [18] X. F. WANG. *Complex Networks: topology, dynamics and synchronization*. International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol. 12, No. 5 (2002), pp. 885-916.
- [19] A-L BARABÁSI y R. ALBERT. *Emergence of scaling in random networks*. Science, Vol. 286, (1999), pp. 509-512.
- [20] S. BOCCALETTI, V. LATORA, Y. MORENO, M. CHAVEZ y D.-U. HWANG. *Complex networks: Structure and dynamics*. Physics Reports 424, (2006), pp.175-308.
- [21] X. F. WANG y G. CHEN. *Synchronization in scale-free dynamical networks: robustness and fragility*. IEEE transactions on circuits and systems-I: Fundamental Theory and Applications, Vol. 49, No. 1, (2002), pp. 54-62.
- [22] L. M. PECORA y T. L. CARROLL. *Master stability function for synchronized coupled systems*. American Physical Society, Vol. 80, No. 10, (1998), pp. 2109-2112.
- [23] E. M. IZHKEVICH. *Dynamical systems in neuroscience. The geometry of excitability and bursting*. MIT press, 2007.
- [24] A. BORISYUK, A. FRIEDMAN, B. ERMENTROUT y D. TERMAN. *Tutorials in mathematical biosciences I*. Springer-Verlag, 2005.
- [25] A. BARRAT, M. BARTHÉLEMY y A. VESPIGNANI. *Dynamical processes on complex networks*. Cambridge University Press, 2008.
- [26] M. E. J. NEWMAN y D.J. WATTS. *Renormalization group analysis of the small-world network model*. Phys. Lett. A263, 341-346, 1999.
- [27] Z. LI y G. CHEN. *Global Synchronization and Asymptotic Stability of Complex Dynamical Networks*. IEEE transactions on circuits and systems, Vol. 53, No. 1, 2006.
- [28] Y. BAR-YAM. *Dynamics of Complex Systems*. Addison-Wesley, 1997.
- [29] S. SEINO, G.I. BELL (Eds.). *Pancreatic Beta Cell in Health and Disease*. Springer 2008.
- [30] J. A. BONDY and U. S. R. MURTY. *Graph Theory with Applications*. North-Holland, 1982.
- [31] T. PEREIRA. *Stability of Synchronized Motion in Complex Networks*. Lectures Notes, Summer school at University of Sao Paulo, Brazil, 2011.

- [32] S. C. MANRUBIA, A. S. MIKHAILOV, D. H. ZANETTE. *Emergence of Dynamical Order. Synchronization Phenomena in Complex Systems*. World Scientific Lecture Notes in Complex Systems – Vol. 2, 2004.
- [33] J. SUN. *Networked Networks: Uncovering Hierarchical Scales of Spatial-Temporal Dynamics*. PhD. Dissertation. Clarkson University, 2009.
- [34] A. WOLF, J. B. SWIFT, H. L. SWINNEY and J. A. VASTANO. *Determining Lyapunov Exponents from a Time Series*. Physica, D, Vol. 16, pp 285-317, 1985.
- [35] M. JALILI. *Synchronization in Dynamical Networks: Synchronizability, Neural Network Models and EEG Analysis*. Doctoral Thesis, École Polytechnique Fédérale de Laussane, Suisse 2008.
- [36] A. ARENAS, A DIAZ-GUILERA, J. KURTHS, Y. MORENO and C. ZHOU. *Synchronization in complex networks*. Physics Reports, Volume 469, Issue 3, December 2008, Pages 93-153.
- [37] O. E. RÖSSLER. *An equation for continuous chaos*. Physics Letters, Vol. 57 A, number 5, pp 397-398, 1976.
- [38] J. G. BARAJAS. *Complex Networks: Topology, Dynamics and Synchronization*. Report of Postdoctoral Visit to FernUniversität in Hagen. 2006.
- [39] A. BANERJEE. *The Spectrum of the Graph Laplacian as a Tool for Analyzing Structure and Evolution of Networks*. Dissertation, Universidad de Leipzig, 2008.

APÉNDICE

Todos los programas usados en este trabajo fueron desarrollados en MATLAB. A continuación se presenta el código de los programas realizados.

A.1 Algoritmo de Erdos-Renyi

```
%Programa que Genera una red aleatoria con N nodos y probabilidad de
%conexion p
function [G]=erdosgama(N,p);
%inicializar matriz de orden NxN con entradas a cero
G=zeros(N);
%total de links posibles
teta=N*(N-1)/2;
%numero de links de acuerdo a probabilidad p
l=p*teta;
%vector de permutacion aleatoria
vp=randperm(teta);
for i=1:l
    s=1;
    r=0;
    k=1;
    n=vp(i);
    while n >= s*N-r
        s=s+1;
        k=k+1;
        r=r+k;
    end
    G(s,n-((s-1)*N-(r-k)-1)+s)=1;
    G(n-((s-1)*N-(r-k)-1)+s,s)=1;
end
%Condición de simetría difusiva
% for i=1:N
%     for j=1:N
%         if i~=j
%             G(i,i)=- (abs(G(i,i))+G(i,j));
%         end
%     end
% end
% c_z=0;
% for i=1:N
%     if G(i,i)==0
%         c_z=c_z+1;
%     end
% end
%Calcular y graficar distribución de conectividad
% for k=0:150
%     n_k=0;
%     for i=1:N
%         if G(i,i)==-k
```

```

%           n_k=n_k+1;
%       end
%   end
%   p_k(k+1)=n_k/N;
% end
% x=0:1:150;
% plot(x,p_k,'k*');
% xlabel('k');
% ylabel('P(k)');

```

A.2 Algoritmo de Watts-Strogatz

```

%Programa que genera una red de Watts-Strogatz de N nodos, K vecinos por
%nodo (inicialmente) y probabilidad de reconexión p
function [G]=WS(N,K,p);
G=pre_vecinos(N,K);
%total de links posibles
teta=N*K/2;
%links que se van a reconectar de acuerdo a p
l=p*teta;
vp=randperm(teta);
for k=1:l
    c=0;
    for i=1:N
        for j=i+1:N
            if G(i,j)==1
                c=c+1;
            end
            if c==vp(k)
                G(i,j)=0;
                G(j,i)=0;
                s=randperm(N);
                if s(1)~=i
                    G(i,s(1))=1;
                    G(s(1),i)=1;
                end
            end
        end
    end
end
end
for i=1:N
    for j=1:N
        if i~=j
            G(i,i)--(abs(G(i,i))+G(i,j));
        end
    end
end
end

```

A.3 Algoritmo de Newman-Watts

```
%Programa que genera una red de Newman-Watts
%Este algoritmo genera una red de mundo pequeño pero evita la creación de
%clusters aislados
function [G]=WS_N2(N,K,p);
%Iniciar con una red de vecinos mas cercanos con N nodos y K vecinos por
%nodo
G=pre_vecinos(N,K);
%total de links posibles en una red de N nodos
teta=N*(N-1)/2;
%número de links que se van a agregar de acuerdo a probabilidad p
l=p*teta;
%Escoger aleatoriamente los l pares de nodos y establecer conexión entre
%ellos
vp=randperm(teta);
for i=1:l
    s=1;
    r=0;
    k=1;
    n=vp(i);
    while n >= s*N-r
        s=s+1;
        k=k+1;
        r=r+k;
    end
    G(s,n-((s-1)*N-(r-k)-1)+s)=1;
    G(n-((s-1)*N-(r-k)-1)+s,s)=1;
end
%Condición de simetría difusiva
for i=1:N
    for j=1:N
        if i~=j
            G(i,i)=- (abs(G(i,i))+G(i,j));
        end
    end
end
end
```

A.4 Algoritmo de Barabási-Albert

```
%Algoritmo de Barabasi-Albert para generar una red de escala libre
function [A]=BA(m0,m,t);
G=zeros(m0);
for r=1:t
%Generar vector que contenga el grado de cada nodo de la matriz
%actual (en la entrada i esta el grado del nodo i)
    if r==1
        v_grado=1:m0;
    else
```

```

        for i=1:m0+r-1
            g=G(i,:);
            [f,u]=find(g);
            u=size(u);
            v_grado(i)=u(2);
        end
    end

%Actualizar el tamaño de la matriz(se agrega un renglón y una columna de
%ceros)
b=size(G);
z=zeros(b(1),1);
G=[G,z];
z=zeros(1,b(1)+1);
G=[G;z];
%Generar un vector de probabilidad por grado, vp_grado, el cual
%contiene k(i) veces al nodo i, siendo k(i) el grado de i
if r==1
    vp_grado=v_grado;
else
    a=0;
    vp_grado=[];
    for i=1:m0+r-1
        j=1;
        while j <= v_grado(i)
            vp_grado(j+a)=i;
            j=j+1;
        end
        a=size(vp_grado);
        a=a(2);
    end
end

%Escoger aleatoriamente m entradas de vp_grado
l=size(vp_grado);
v_sorteo=randperm(l(2));
c=size(G);
for i=1:m
    G(c(1),vp_grado(v_sorteo(i)))=1;
    G(vp_grado(v_sorteo(i)),c(1))=1;
end

%Simetria difusiva
% for i=1:c
%     for j=1:c
%         if i~=j
%             G(i,i)=-(abs(G(i,i))+G(i,j));
%         end
%     end
% end
%disp(G)
if r==t
    A=G;

```

```

end
for i=1:c
    G(i,i)=0;
end
end
% N=m0+t;
% for k=0:150
%     n_k=0;
%     for i=1:N
%         if A(i,i)==-k
%             n_k=n_k+1;
%         end
%     end
%     p_k(k+1)=n_k/N;
% end
% x=0:1:150;
% loglog(x,p_k,'k*');
% xlabel('k');
% ylabel('P(k)');

```

A.5 Programa que construye el sistema correspondiente a una célula β

```

function dy = celula_beta(t,y)
u=y(1); w=y(2); c=y(3);
dy = zeros(3,1); % a column vector
%parametros del sistema
a=.25;
eta=.75;
u_gorro=1.5;
beta=4;
u_beta=[-0.954,-1.375] ;
eps=.0025;
tao_gorro=1;
k=2;
%load u1;
%ecuaciones
dy(1)=-a/3*u^3+a*u_gorro*u^2+(1/tao_gorro-a*(u_gorro^2-eta^2))*u-w-
tao_gorro*c;
dy(2)=1/tao_gorro*((tao_gorro-a/3)*u^3+a*u_gorro*u^2+(1/tao_gorro-
a*(u_gorro^2-eta^2)-3*tao_gorro)*u-3*tao_gorro-w);
dy(3)=eps*(beta*(u-u_beta(k))-c);

```


A.6 Programa que integra y grafica las soluciones del sistema A.5

```
function simular_celula_beta
%Condicion inicial del estado
y=[-1,-1,.8];
%Integrar sistema
[T,Y]=ode23s(@celula_beta, [0 600],y);
%Graficar estados
plot(T,Y(:,1),'k');
xlabel('t');
ylabel('u');
pause
plot(T,Y(:,2),'k');
xlabel('t');
ylabel('w');
pause
plot(T,Y(:,3),'k');
xlabel('t');
ylabel('c');
```

A.7 Programa que construye las ecuaciones de la red dinámica

```
%Programa que genera el sistema de ecuaciones de un arreglo de celulas
beta
function out=red_celular(t,y0)

% Numero de nodos
N=100;

% Matriz de estados, cada columna es un nodo
X=zeros(3,N);
for j=1:N
X(:,j)=y0(1+(j-1)*3:3*j);
end
%Cargar la estructura de red deseada
load WSN_100_1e-1;
%%Valor de fuerza de conexión
r=1;
% if t > 100
% r=0.5;
% end

%Matriz de transmisión de estados
H=diag([1,0,0]);

%Parámetros del sistema
a=.25;
eta=.75;
u_gorro=1.5;
```

```

beta=4;
u_beta=[-0.954, -1.375];%Estos dos valores corresponden a dinamicas
diferentes: Bursting y punto fijo
eps=.0025;
tao_gorro=1;

%G=[0,1,1;1,0,1;1,1,0];

%Generar matriz cuya columna j es la dinámica del nodo j
for j=1:N
    u=X(1,j);
    w=X(2,j);
    c=X(3,j);
    acu=0;
    %Generar termino S que aparece en la red dinámica cuando NO es
difusiva
    %     for i=1:N
    %         grad(j)=acu+G(i,j);
    %         acu=grad(j);
    %     end
    % S(:,j)=r*grad(j)*H*[u;w;c];
    %Con el valor de k escogemos el valor del parámetro u_beta que prende
    %la célula (k=1) o que la apaga (k=2)
    k=1;
    if j>30 %Las células con un índice mayor a este numero estarán
apagadas, las demás prendidas
        k=2;
    end
    f1=-a/3*u^3+a*u_gorro*u^2+(1/tao_gorro-a*(u_gorro^2-eta^2))*u-w-
tao_gorro*c;
    f2=1/tao_gorro*((tao_gorro-a/3)*u^3+a*u_gorro*u^2+(1/tao_gorro-
a*(u_gorro^2-eta^2)-3*tao_gorro)*u-3*tao_gorro-w);
    f3=eps*(beta*(u-u_beta(k))-c);
    F(1:3,j)=[f1;f2;f3];

end
%Sistema matricial que determina la dinámica de toda la red
X_punto=F+r*H*X*G';%-S;
out=reshape(X_punto,3*N,1);

```

A.8 Programa que integra y grafica las soluciones de la red dinámica A.7

```
%Programa que integra el sistema que simula la dinamica de una red de
%celulas
clear all
close all
clc

%Número de nodos
N=100;

y01=[-1,-1,1]; %Condiciones iniciales del nodo de referencia
y0(1:3)=y01;
% Condición inicial de toda la red
%y0=zeros(1,N*3);
%y0(1:3)=y01; % el primer nodo es la referencia
% for j=1:N
%     y0a(1:3,j)=[0;0;2.25];
% end
% y0=reshape(y0a,1,3*N);
%y0=[-1,-1,1,-1,-1,1,-1,-1,1];
rand('state',0);
for j=2:N
    y0(1+(j-1)*3:3*j)=y01*rand*5;
end

[T,Y] = ode113(@red_celular,[0, 2000],y0); % Solución de la red de
células
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Esta parte es para graficar los estados de TODOS los nodos de la red
% i=1;
% while i<=N*3
%     plot(T,Y(:,i),'k');
%     hold on;
%     i=i+3;
% end
% hold off;
% pause;
% i=2;
% while i<=N*3
%     plot(T,Y(:,i),'k');
%     hold on;
%     i=i+3;
% end
% hold off;
% pause;
% i=3;
% while i<=N*3
%     %if i<90
%     plot(T,Y(:,i),'k');
```

```

% %     else
% %     plot(T,Y(:,i),'b');
% %     end
%     hold on;
%     i=i+3;
% end
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Con esto se grafican solamente 7 nodos escogidos arbitrariamente
%
plot(T,Y(:,1),'y',T,Y(:,4),'k',T,Y(:,13),'b',T,Y(:,22),'g',T,Y(:,292),'r'
,T,Y(:,295),'m',T,Y(:,298),'k');
% xlabel('t');
% ylabel('u');
% pause;
%
plot(T,Y(:,2),'y',T,Y(:,5),'k',T,Y(:,14),'b',T,Y(:,23),'g',T,Y(:,293),'r'
,T,Y(:,296),'m',T,Y(:,299),'k');
% xlabel('t');
% ylabel('w');
% pause;
%
plot(T,Y(:,3),'y',T,Y(:,6),'k',T,Y(:,15),'b',T,Y(:,24),'g',T,Y(:,294),'r'
,T,Y(:,297),'m',T,Y(:,300),'k');
% xlabel('t');
% ylabel('c');
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%Calcular y graficar los errores de sincronización
s=size(T);
s=s(1);
f=1:3:3*N-5;
tf=size(f);
tf=tf(2);
for i=1:tf
for k=1:s
    h(1)=Y(k,f(i));
    h(2)=Y(k,f(i)+1);
    h(3)=Y(k,f(i)+2);
    q(1)=Y(k,f(i)+3);
    q(2)=Y(k,f(i)+4);
    q(3)=Y(k,f(i)+5);
    error(k)=norm(h-q);
end
plot(T,error,'k');
xlabel('t');
ylabel('e');
hold on;
end

```