
SINCRONIZACIÓN Y ENCARRILAMIENTO DE OSCILADORES EN REDES COMPLEJAS COMO MODELO DEL COMPORTAMIENTO DEL NSQ FRENTE A DIFERENTES TOPOLOGÍAS DE INTERACCIÓN

Trabajo Final de Licenciatura en Física

Autor: Luca Battiston

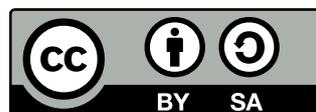
Directores: Dra. Paula S. Nieto y Dr. Juan I. Perotti



Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación

Marzo 2024

Esta obra está bajo una licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)
“Atribución-CompartirIgual 4.0 Internacional”.



Agradecimientos

Quiero dar un agradecimiento especial a la Universidad Nacional de Córdoba, en especial a FaMAF, por haber sido mi segundo hogar durante todos estos años de aprendizaje. Me mantuve en constante formación desde los 11 años en la educación pública y, además de llevarme recuerdos invaluable y experiencias maravillosas, quiero reivindicar la importancia del acceso a una educación de calidad. Mi compromiso como egresado es y será defenderla desde el lugar que me corresponda.

Al CCAD de la UNC por los recursos computacionales brindados para la simulaciones de este trabajo.

A Paula y a Juan por la paciencia, por la calidez en cada reunión, por haberme acompañado en la odisea de todo este ultimo año y por todo lo aprendido no solo a nivel académico si no a nivel humano.

A Nico Vazquez, Flor y Jose, por las horas, las meriendas, la contención, las risas y el ambiente de trabajo y de discusión que compartimos estos últimos meses tan críticos.

A Guada, Facu, Barbi, Sosa, Andres y Nico, mis amigos que tengo desde antes que supiera lo que era una ecuación diferencial. Es difícil imaginar como hubiera sido todo este proceso sin su acompañamiento incondicional, su amor, su empatía y su paciencia cuando me desaparecía en épocas de parciales, espero darles al menos una parte de todo el apoyo que me dieron y me siguen dando porque se merecen eso y mucho más.

A Dioni, Zoe, Juana, Turri, Ampy y Juli. Hay quienes se refieren a sus amigos de la facultad como “compañeros”, yo tengo el gusto de decirles amigos. Las horas de cursado, los mates, las risas, las juntadas, los viajes y la complicidad son solo algunas de las cosas que hicieron que fuera posible haber llegado hasta acá. Podría escribir paginas enteras sobre lo brillantes que son cada uno, gracias por haberme permitido compartir esta etapa con ustedes.

A mi familia: Pa, Ma, Lu, Lucio y Lima. Si hablamos de apoyo y amor incondicional, es a ustedes a quien mas tengo que agradecerles. Ma, Pa, yo soy lo que soy gracias al hogar

que ustedes construyeron y fueron llenando de personas en el camino. Gracias por haberme dado siempre la libertad y la posibilidad de elegir, esa creo que es su enseñanza mas valiosa.

Contenidos

I	Introducción y marco teórico	5
	Introducción	6
1	Aspectos biológicos del NSQ	7
1.1	Ritmos Biológicos y Ritmos Circadianos	7
1.2	Núcleo Supraquiasmático	10
1.2.1	Comunidades en el NSQ	11
1.3	Características y modelado de la red del NSQ	13
2	Osciladores autónomos	15
2.1	Encarrilamiento	17
2.2	Sincronización entre osciladores	19
3	Dinámica de la fase	21
3.1	Modelo de Kuramoto	21
3.1.1	Parámetro de orden	22
3.1.2	Acoplamiento crítico λ_c	24
3.2	Modelo de Kuramoto en presencia de <i>zeitgeber</i>	26
4	Redes Complejas	27
4.1	Representación de Redes	28
4.1.1	Grafos	28
4.1.2	Matriz de Adyacencia	28
4.2	Observables topológicos	29
4.2.1	Grados	29
4.2.2	Caminos y distancias topológicas	30
4.2.3	Ciclos y clustering	30
4.3	Modelos de Redes Complejas	31
4.3.1	Redes aleatorias	31
4.3.2	Redes Regulares	32
4.3.3	Redes Small World	33
4.4	Modelo de Kuramoto en redes complejas	35

Objetivos	36
Motivación del trabajo	36
Objetivos específicos	36
II Metodología y Modelado	38
5 Metodología	39
5.1 Parámetro de orden	40
5.2 Determinación de λ_c	41
5.3 Modelado del NSQ	42
5.3.1 Adaptación a datos experimentales	42
5.3.2 Modelado de ciclos luz-oscuridad	42
5.3.3 Frecuencia media	43
III Resultados y Discusiones	45
6 Modelo de Kuramoto en Redes Complejas	46
6.1 Sincronización en redes completamente conectadas	46
6.2 Redes Aleatorias y Small World	53
7 Adaptación del modelo de Kuramoto al NSQ	56
7.1 Adaptación de modelo a datos experimentales	56
7.2 Kuramoto captura la dinámica de las fases en corrida libre en rebanadas del NSQ	57
7.3 Sincronización en presencia de <i>zeitgeber</i>	59
7.3.1 Red completamente conectada	59
7.3.2 Redes Aleatorias	64
7.3.3 Redes Small World	66
IV Conclusiones y Perspectivas	68
7.4 Conclusiones	69
7.5 Perspectivas futuras	71
V Apéndices	73
7.6 Apéndice A: Simetrías del modelo de Kuramoto	74
7.7 Apéndice B: Detalles analíticos del modelo de Kuramoto en campo medio	75

Parte I

Introducción y marco teórico

Introducción

La mayoría de los organismos en la tierra evolucionaron en un ambiente cíclico debido al movimiento de rotación terrestre, el cual se expresa en diferentes condiciones de luz, temperatura, acceso a la alimentación, etc. Estas condiciones ambientales cíclicas fueron claves para que los organismos desarrollaran mecanismos de temporización endógenos que les permiten adaptarse a cambios periódicos en el ambiente y organizar temporalmente los procesos biológicos internos, produciendo oscilaciones genéticas, metabólicas, fisiológicas, hormonales, conductuales y sociales. Se denominan *ritmos biológicos* a estos procesos rítmicos observados en bacterias, plantas y hasta en los humanos. Los ritmos biológicos pueden ser clasificados de acuerdo a sus periodicidades que van desde segundos hasta años. Los ritmos circadianos son un caso particular de ritmos biológicos, donde las oscilaciones presentan periodos cercanos a las 24 horas. Estos ritmos se manifiestan en los organismos como patrones diarios de alimentación, presión sanguínea, regulación de hormonas y ciertas funciones celulares fundamentales como la expresión génica y la transcripción de proteínas. Los mecanismos de temporización endógenos que generan ritmos circadianos en los organismos son comúnmente denominados relojes circadianos.

Durante mucho tiempo los investigadores se preguntaban como era posible que los mamíferos se anticiparan a la luz del día o la oscuridad de la noche, y en qué parte del organismo se encontraba dicho sistema interno de temporización.

Numerosos experimentos demostraron que los mamíferos poseen estos relojes circadianos en la mayoría de las células constituyentes de tejidos u órganos periféricos como el hígado, riñones, pulmones, etc. Se demostró que existe un conjunto de genes llamados *genes reloj* que interactúan entre sí mediante las proteínas que esos genes codifican, formando circuitos de retroalimentación transcripcionales-traduccionales (TFL por sus siglas en inglés). Estos relojes circadianos moleculares en las células se sincronizan entre sí a nivel de tejido y, a su vez, existe una sincronización entre tejidos y órganos, la cual es orquestada por una región del cerebro, el Núcleo Supraquiasmático (NSQ). El NSQ esta compuesto por cerca de 20000 células (incluyendo neuronas y glías), las cuales exhiben un comportamiento oscilatorio endógeno en la expresión génica, su metabolismo y su actividad eléctrica, entre otros procesos. Estas neuronas sincronizan sus oscilaciones dando lugar a la aparición de ritmos circadianos robustos en el NSQ.

El hecho de que las células del NSQ se sincronicen entre sí sugiere la existencia de una comunicación permanente entre ellas, es decir que, las neuronas y glías se encuentran acopladas entre si formando una red de osciladores circadianos celulares cuya estructura topológica se ha intentado determinar a través de experimentos *in vitro*, sin resultados concluyentes unívocos.

Estas características sobre el NSQ abren la puerta a un estudio del sistema desde el punto de vista de la física a través de modelos de osciladores autónomos acoplados en redes complejas de distinta topología para caracterizar el proceso de sincronización entre osciladores y también con una perturbación externa en función de la topología de la red.

Capítulo 1

Aspectos biológicos del NSQ

1.1 Ritmos Biológicos y Ritmos Circadianos

Los ritmos biológicos son procesos oscilatorios a diferentes escalas de organización del sistema, desde lo molecular (genes), pasando por niveles mesoscópicos (bioquímica, fisiología), hasta niveles macroscópicos (comportamiento o conducta) y de carácter endógeno que puede o no estar influenciado por diferentes agentes externos. Aunque los primeros estudios de estos ritmos endógenos fueron hechos en plantas, hoy se sabe que estos están presentes en otros organismos (insectos, roedores, aves, humanos, etc). Los ritmos biológicos han sido estudiados y caracterizados según sus periodicidades. Se denominan **circadianos** a aquellos ritmos cuya periodicidad se encuentra cercana a las 24 horas, **ultradianos** a aquellos que cuentan con una periodicidad menor a las 24 horas e **infra-dianos** a los que poseen una periodicidad mayor a las 24 horas. [1]

El carácter endógeno de los ritmos circadianos fue ampliamente discutido en la cronobiología antes de ser aceptado, esto se debe a que entraba en conflicto con ideas básicas de la fisiología como el concepto de la homeostasis, el cual sugiere que el cuerpo responde a los estímulos externos de forma tal de mantener las diversas variables del medio interno en niveles aproximadamente constantes [2]. Finalmente, para compatibilizar estos conceptos clásicos con los conceptos cronobiológicos se aceptan dos tipos de homeostasis [1]:

- *Homeostasis reactiva*: Reacción del cuerpo frente a estímulos con mecanismos que tienden a restablecer los niveles de ciertas variables en valores constantes (Al ingerir glucosa el cuerpo genera hormonas para disminuir los niveles de azúcar en sangre).
- *Homeostasis predictiva*: Mecanismos endógenos de variación capaces de predecir cambios antes de que ocurran (Secreción de cortisol, una hormona necesaria para organizar el cuerpo al despertar)

A lo largo de los años se fueron acumulando evidencias empíricas [3] del carácter endógeno de ritmos circadianos en los que se registraron ritmos en la temperatura y en ciclos de actividad-reposo en humanos bajo condiciones de aislamiento absoluto en donde se encontraron ciclos endógenos cuyos periodos eran mayoritariamente cercanos a las 25

horas [1]. A lo largo de los años se detectaron que existen ritmos de este tipo en todos los niveles, desde el nivel celular hasta niveles sociales [4]. La metodología para investigar ritmos biológicos y comprobar su carácter endógeno experimentalmente es muy variada y existen algunas condiciones experimentales que se deben verificar para calificar a un ritmo como endógeno. Una de ellas es realizar experimentos en condiciones constantes en el laboratorio, es decir, bajo oscuridad constante (ciclo DD, del inglés Dark-Dark) comúnmente denominada como "corrida libre" y observar si los ritmos persisten aun en estas condiciones. Si desaparecen, los ritmos con clasificados como **exógenos**, si persisten se los califica como **endógenos**.

Los ritmos circadianos se ajustan a los ciclos ambientales, el mas común corresponde a los ciclos de luz-oscuridad en el día debido a la rotación terrestre. Estos ciclos externos denominados *zeitgebers* (del alemán *zeit* (tiempo) y *geber* (dador)) cumplen el rol de poner en hora los ritmos diarios en un proceso de sincronización denominado *encarrilamiento*. En ausencia del *zeitgeber*, los ritmos endógenos mantienen un carácter circadiano como indica la Figura 1.1, por lo tanto se postula la existencia de un mecanismo de temporización interno llamado reloj biológico.

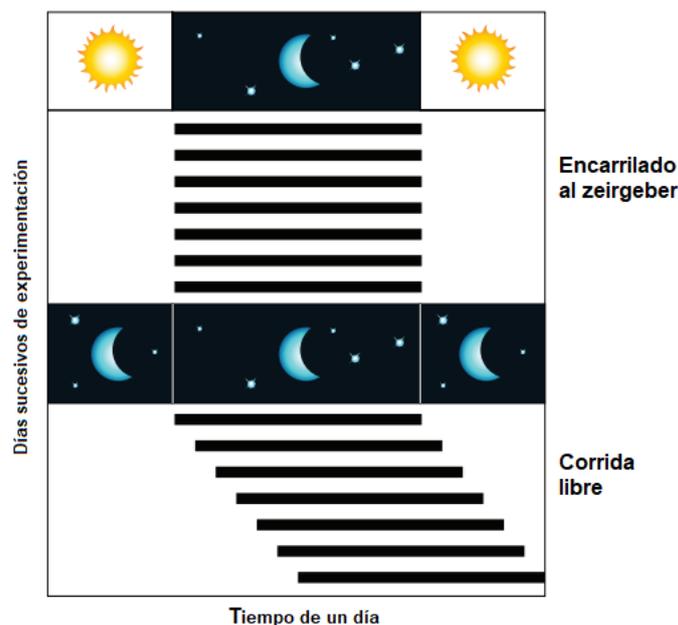


Figura 1.1: Esquema de un actograma. Los actogramas son representaciones usuales en el estudio de los ritmos circadianos. En general se grafican los niveles de actividad (locomotora, metabólica, expresión génica, etc) de un organismo a lo largo de un día, donde cada día se representa en una fila. La actividad en los sucesivos días se grafican en filas subsecuentes. En la Figura se muestra la actividad locomotora de una rata (animal nocturno) en condiciones de luz-oscuridad (LD, esquema superior) durante 7 días sucesivos. En el octavo día se elimina el *zeitgeber* y el animal entra en condiciones de corrida libre (DD, esquema inferior) por otros 7 días. Notese que bajo condiciones de LD, los ritmos ajustan sus periodos endógenos al *zeitgeber*: esto se ve reflejado en el hecho de que día tras día el ritmo de actividad locomotora comienza y finaliza al mismo horario; por lo tanto, el ritmo de actividad locomotora se encuentra encarrilado. En la parte inferior se muestra que bajo condiciones DD, el ritmo endógeno se mantiene, pero como no existe un *zeitgeber* al cual encarrilarse, la actividad locomotora expresa su periodo intrínseco, que no es exactamente 24 h si no un poco mas largo y por lo tanto solo cambia la hora del día en la que comienza y finaliza la fase de actividad (comienza un poco mas tarde cada día). Figura extraída de [5]

De esta manera podemos identificar tres componentes fundamentales dentro del sistema circadiano en mamíferos:

- *Zeitgeber* (componente exógeno)
- *Reloj biológico* (componente endógeno)
- *Ritmos biológicos* (salida o output)

La relación entre estos componentes no es trivial. La función principal del estímulo externo es encarrilar al oscilador pero también es capaz de influenciar directamente a los ritmos biológicos mediante un proceso denominado *enmascaramiento* mientras que los ritmos biológicos son capaces de retroalimentar la actividad del reloj [1, 5]. Esta

interacción entre componentes se puede observar cualitativamente en el esquema de la Figura 1.2.

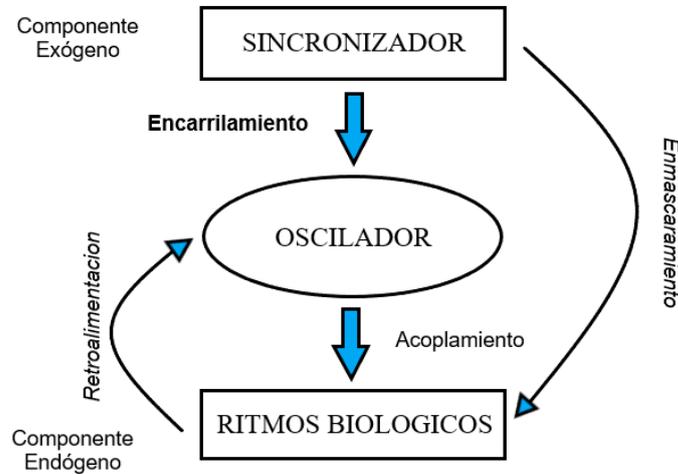


Figura 1.2: Componentes de un sistema cronobiológico en mamíferos, incluyendo relaciones de retroalimentación y de enmascaramiento. Figura extraída de [1].

En mamíferos, los relojes circadianos están ubicados a lo largo de todo el cuerpo, en las células que componen a órganos vitales como el hígado. Cada órgano o tejido funciona como un reloj periférico y se mantienen sincronizados gracias a un reloj maestro [1, 6]. Una de las grandes interrogantes planteadas por la cronobiología fue en que lugar del organismo se encontraba este reloj maestro¹. Mediante una serie de experimentos sobre roedores [1], se llegó a la conclusión de que existían regiones hipotalámicas en el cerebro que podían ser responsables de la ritmicidad circadiana, más precisamente, se determinó que este reloj se encontraba efectivamente en el hipotálamo sobre el quiasma óptico: el *Núcleo Supraquiasmático (NSQ)* [8, 5, 6, 9].

1.2 Núcleo Supraquiasmático

El NSQ tiene dos funciones principales: una, es coordinar los osciladores periféricos: si un animal es removido de todo ciclo LD de 24 horas y se lo coloca en condiciones de corrida libre, el NSQ sigue siendo capaz de sincronizar los ritmos de los relojes del cuerpo con un periodo cercano a las 24 horas (periodo de corrida libre). La otra es actuar como un calibrador, es decir, encargarse de encarrilar a los osciladores periféricos con los ciclos ambientales de 24 horas de luz y oscuridad.

Una diferencia fundamental entre los ritmos en el NSQ y los órganos periféricos es que las oscilaciones a nivel de tejido permanecen por meses en el NSQ, mientras que en

¹Un precursor del camino a seguir fue Julio Cortazar en uno de sus libros donde escribe "el tiempo entra por lo ojos, eso lo sabe cualquiera" [7].

los tejidos de los órganos periféricos se amortiguan después de 2-3 días de cultivarlos *in vitro*. Esto no se debe a que las células individuales pierdan su ritmicidad si no a que la comunicación entre las células en órganos periféricos es diferente a las del NSQ. Es decir, las fuerza de acoplamiento entre células (relojes) del NSQ juegan un rol fundamental en el establecimiento de sus funciones como oscilador maestro y principal en mamíferos.

Los ritmos en el NSQ son robustos y se originan de los comportamientos oscilatorios individuales en la expresión génica de cada una de sus 20000 células. Estos ciclos de expresión génica ocurren gracias a ciclos de retroalimentación de transcripción y traducción de proteínas (TTFL por sus siglas en inglés, "Transcriptional and translational feedback loops") cuyos periodos son de aproximadamente 24 horas [10]. Para que los ritmos del NSQ sean robustos, no basta con que cada neurona presente un comportamiento oscilatorio, también es necesario que sincronicen entre ellas sus actividades para crear ritmos coordinados que tengan un pico durante el día y un valle durante la noche [11]. Sin embargo, dicha funcionalidad surge de interacciones o acoplamientos entre células que no son triviales ya que no todos los relojes se encuentra exactamente a la misma fase. Por el contrario, se ha determinado experimentalmente que existe una onda de fases característica, que recorre todo el NSQ (Figura 1.3). Esto sugiere que las células se comunican entre ellas formando una red compleja.

El acoplamiento celular esta dado en parte a través de neurotransmisores, tales como el ácido aminobutírico γ (GABA), y neuropeptidos como el polipeptido vasoactivo intestinal (VIP) y la arginina vasopresina (AVP). Otro tipo de acoplamiento celular de tipo eléctrico se da a través de uniones gap (del inglés gap-junctions). Existe evidencia que el GABA es capaz tanto de sincronizar como de desincronizar a las neuronas entre si; mientras que los péptidos VIP y AVP estarían involucrados principalmente en la sincronización entre células. Esto nos hace pensar que el NSQ es una red compleja heterogénea de células capaces de sincronizarse entre si [12, 13].

1.2.1 Comunidades en el NSQ

El NSQ se encuentra ubicado en el hipotálamo, sobre el quiasma óptico. Presenta dos lóbulos que guardan cierta simetría entre sus partes: la sección izquierda (lNSQ) y la sección derecha (rNSQ). En la Figura 1.3 se puede ver un esquema de estas secciones

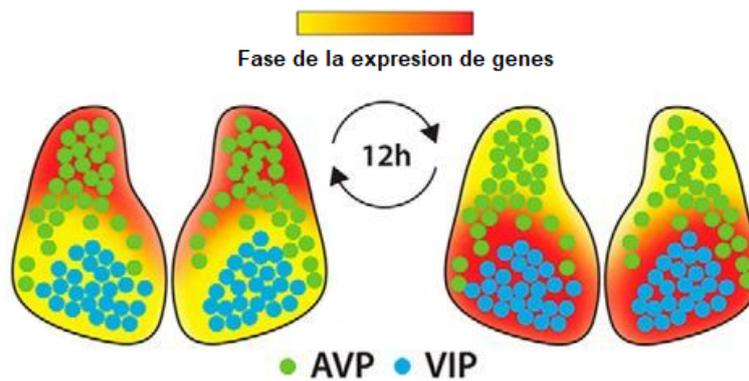


Figura 1.3: Esquema del NSQ y la expresión génica de dos tipos de neuropéptidos: AVP (verdes) que ocupan sobretodo la región ventrolateral y las VIP (azul) que ocupan mayoritariamente la zona del dorsomedial. El color de fondo indica la fase de los osciladores que componen el reloj biológico mostrando un desplazamiento de medio ciclo al cabo de 12 horas. Figura extraída y modificada de [13].

Además, la estructura de cada uno de los lóbulos puede separarse a su vez en 2 regiones anatómicas, con contenidos neuropeptidérgicos diferentes: el núcleo ventral (Core) que expresa el neuropeptido VIP; y la capa dorsomedial (Shell) que expresa el neuropeptido AVP. De la totalidad de neuronas del NSQ, entre un 10% - 25% recibe inervaciones aferentes desde la retina y la mayoría se encuentran en el núcleo ventrolateral (VL). Al recibir los axones de las células de la retina, este grupo es el primero en ser perturbado por las señales químicas que codifican los cambios de iluminación detectados en la retina. Las células de la zona dorsomedial (shell) recibe las conexiones de la región ventrolateral (core) y a través de ellas la información sobre los cambios lumínicos externos. En la Figura 1.4 se puede ver un esquema cualitativo de los grupos y su interacción [12]

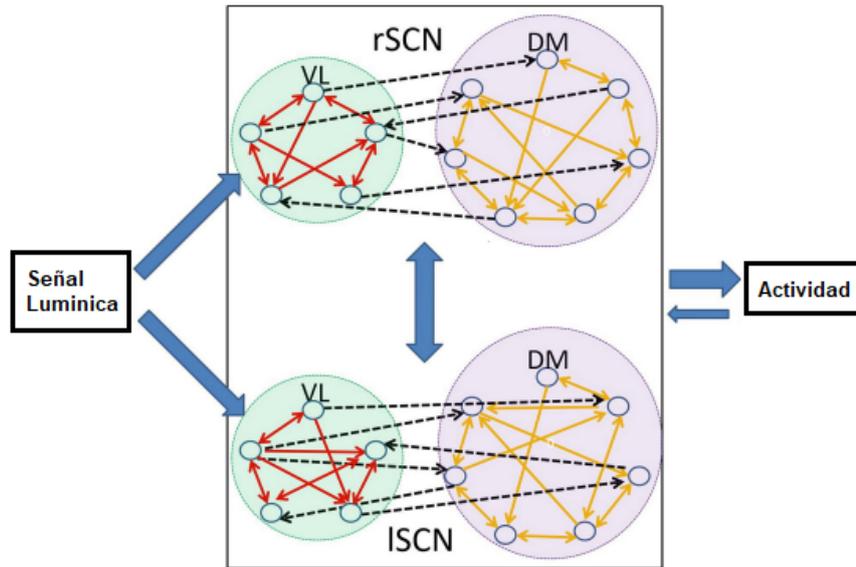


Figura 1.4: Dibujo esquemático de la organización del NSQ. Las secciones izquierda y derecha son relativamente simétricas y constan de una región VL y DM. El VL recibe la información lumínica y la transmite al DM. Las flechas sólidas representan acoplos dirigidos entre neuronas dentro del VL o el DM, y las flechas negras discontinuas representan los acoplos dirigidos entre neuronas en VL y DM. Observar que hay más conexiones desde el VL al DM que viceversa. Así el NSQ regula los ritmos circadianos de actividades locomotoras que a su vez retro alimentan algo de información al NSQ nuevamente. Figura extraída y modificada de [12].

1.3 Características y modelado de la red del NSQ

Al momento de intentar modelar del comportamiento oscilatorio del NSQ con todas sus propiedades a través de simulaciones, se deben establecer ciertas hipótesis de trabajo en función a los resultados y la información proporcionada en las secciones anteriores. Como ya lo hemos mencionado, el NSQ presenta ritmos robustos, por lo tanto una posible estrategia sería intentar modelar su comportamiento como un solo oscilador [14], esta forma macroscópica de modelar al NSQ no permite estudiar el rol de la topología de las conexiones entre células. Dado que el NSQ es distinto a los otros relojes periféricos en términos del acoplamiento entre células y por lo tanto en relación a la estructura interna de conexiones, responsables de la robustez y persistencia de sus oscilaciones celulares, la hipótesis que planteamos es que sus características de reloj maestro son en gran parte consecuencia de la topología del acoplamiento entre células. Dado que cada célula funciona con una cierta ritmicidad, interpretaremos al NSQ como un conjunto de osciladores autónomos distribuidos en una red en donde cada célula corresponde a un nodo y las conexiones entre nodos (los *links* de la red) representan el acoplamiento o interacción de una célula con otra.

Si bien existen estudios al respecto [12], se desconoce como es con exactitud la topología de la red de neuronas del NSQ. En este trabajo exploraremos algunas topologías de

interacción de la red para estudiar como esto afecta tanto en la sincronización de los osciladores como en el encarrilamiento de los mismos con un *zeitgeber*, el cual modelaremos como una perturbación periódica sobre una porción de los nodos de la red. Veremos que características topológicas permiten mantener los ritmos robustos del NSQ de manera estable.

A continuación discutiremos algunas ideas centrales acerca de la sincronización, el encarrilamiento de osciladores autónomos, como vamos a modelar cada oscilador en particular y que topologías implementaremos en las simulaciones.

Capítulo 2

Osciladores autónomos

En el siglo VII, Huygens descubrió que si se colocaban dos péndulos en un soporte en común que no se encuentra fijo si no que tiene la posibilidad de moverse ligeramente, estos se sincronizaban, es decir que, las oscilaciones de los péndulos coincidían perfectamente moviéndose en direcciones opuestas. Entendemos a la sincronización como el **ajuste de los ritmos de objetos oscilantes debido a la interacción entre ellos**. En los años que siguieron se fueron descubriendo fenómenos de sincronización en sistemas acústicos, eléctricos y electrónicos [15]. Todos estos sistemas tienen la propiedad universal de que al separar las partes que los componen, cada una de ellas sigue oscilando a su propio ritmo. Por ejemplo, en el experimento de Huygens, si separamos los osciladores sincronizados, se observa que cada uno de ellos vuelve a oscilar con su respectiva frecuencia. Esos ritmos de cada oscilador están determinados por las propiedades intrínsecas de cada sistema y se mantienen debido a fuentes internas de energía que compensan la disipación en el sistema. A este tipo de osciladores se los denomina *autónomos* y forman parte de una categoría de sistemas dinámicos denominados *osciladores auto-sostenidos*. Esto implica que estamos tratando con sistemas deterministas, i.e., si sabemos las condiciones iniciales del sistema podemos saber como será su evolución temporal [15]. En nuestro modelado del NSQ consideramos a sus células en sus procesos de expresión de genes o disparos neuronales como osciladores autónomos.

Para describir el fenómeno de las oscilaciones auto-sostenidas, supongamos que observamos un oscilador con alguna cantidad oscilante medible $x(t)$ con periodo T . Esta cantidad puede ser el ángulo de un péndulo, corriente eléctrica en una resistencia, intensidad de la luz, etc. Para describir el estado del sistema introducimos una segunda variable $y(t)$ que puede representar por ejemplo la velocidad del péndulo. De esta forma el comportamiento del sistema puede ser descrito por la evolución temporal del par (x, y) en el espacio de fases. Dado que la oscilación es periódica, la curva en el espacio de fases es una curva cerrada denominada *ciclo límite*. Esta curva se puede observar en la Figura 2.1, la forma del ciclo límite depende exclusivamente de los parámetros internos del sistema. Usando esta descripción podremos ver algunas de las propiedades fundamentales que gobiernan a los osciladores auto-sostenidos.

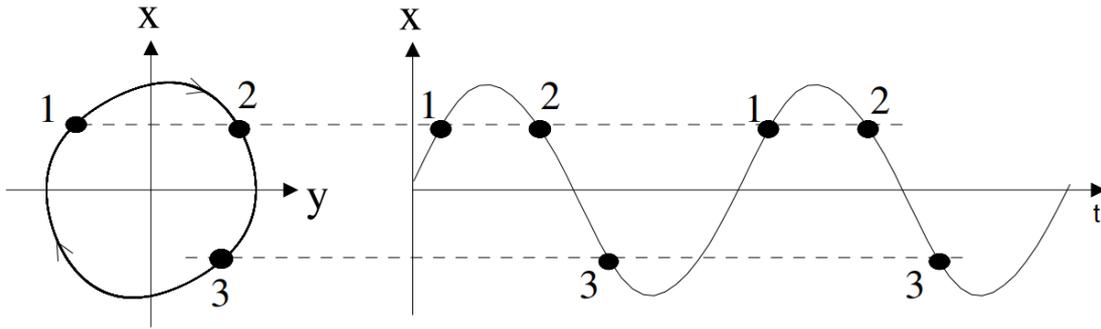


Figura 2.1: Oscilaciones periódicas representadas por una única coordenada en función del tiempo $x(t)$ y el ciclo límite correspondiente al incluir una segunda coordenada $y(t)$. Figura extraída y modificada de [15].

Una de las principales características de este tipo de osciladores es que, si se perturba de alguna manera su movimiento periódico, luego de un tiempo transitorio se establece nuevamente el ritmo original del movimiento, es decir que el punto de fase regresa al ciclo límite. En forma general, cuando perturbamos al sistema lo estamos desplazando del ciclo límite pero, al cabo de un cierto tiempo, el sistema siempre vuelve a esta curva cerrada en el espacio de fases (Figura 2.2). Esta propiedad tiene como consecuencia que este tipo de osciladores no dependen de las condiciones iniciales. En el contexto de los sistemas dinámicos, las curvas en el espacio de fases que tiene esta propiedad se denominan *atractores*.

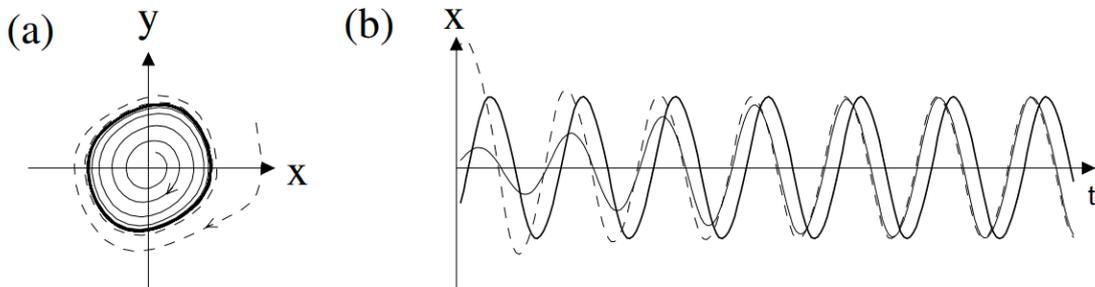


Figura 2.2: (a) El ciclo límite (línea gruesa) atrae las trayectorias cercanas. (b) Gráfico de la variable $x(t)$, notar que las fases de las trayectorias atraídas no coinciden con la fase de la trayectoria dada por el atractor. Figura extraída y modificada de [15].

En la teoría de sincronización, la fase de los osciladores toma un rol fundamental. Para ilustrar su importancia tomaremos como ejemplo un oscilador cuasilineal. Estos osciladores se caracterizan por tener una figura cercana a un círculo como ciclo límite, podemos tomar al oscilador como una onda sinusoidal $x(t) = A \sin(\omega_0 t + \phi_0)$, con frecuencia angular $\omega_0 = 2\pi/T$, amplitud A y fase inicial ϕ_0 .

Describimos el comportamiento desde un sistema de referencia que rota con la misma velocidad ω_0 que el punto de fase en el sistema de coordenadas original [15]. Visto desde este nuevo marco de referencia las oscilaciones corresponden a un punto en reposo cuya

fase es $\phi(t) - \omega_0 t = \phi_0$ y su amplitud A (Figura 2.3a). Al perturbar el sistema, podemos pensar que el punto es expulsado del ciclo limite como se muestra en la Figura 2.3b. Como ya se explicó previamente, la amplitud decae (Figura 2.2b) haciendo que el punto vuelva a posicionarse sobre el ciclo limite, por otro lado se ve modificada la fase gracias a la perturbación, es decir que la fase inicial cambio su valor de ϕ_0 a ϕ_1 y permanece en ese valor mientras el sistema no sea perturbado nuevamente. La principal conclusión que extraemos de esta situación es que la fase puede ser ajustada muy fácilmente por una acción externa y, como consecuencia, el oscilador es capaz de sincronizarse. A continuación revisaremos en detalle el proceso de sincronización que ocurre entre osciladores y perturbaciones externas y entre los osciladores mismos.

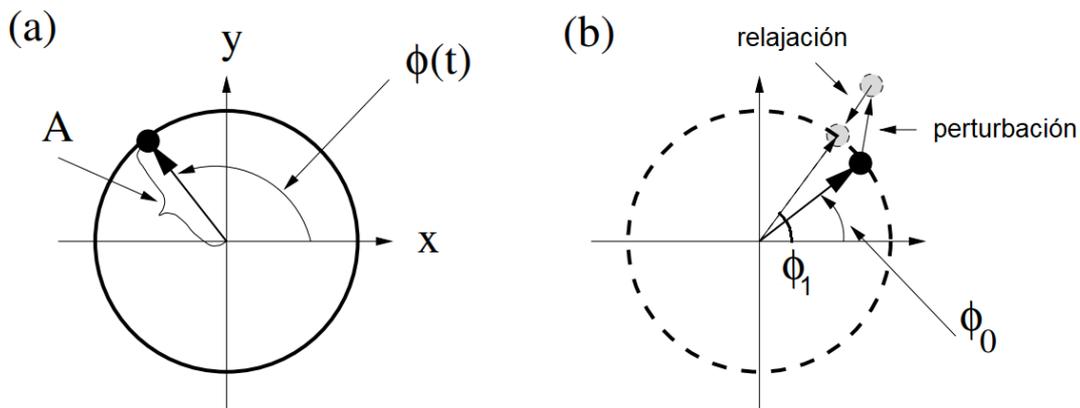


Figura 2.3: (a) Oscilación autónoma descrita por las rotación del punto de fase a lo largo del ciclo limite, las coordenadas polares están dadas por la amplitud A y la fase $\phi(t)$. (b) En el sistema rotante, la el movimiento oscilatorio corresponde a un punto en reposo con amplitud A y fase ϕ_0 . Al perturbar, el punto sale del radio del ciclo limite y, luego de un tiempo transitorio, se vuelve a ubicar sobre el mismo pero con otro ángulo ϕ_1 . Figura extraída y modificada de [15].

2.1 Encarrilamiento

El caso mas simple de sincronización es la interacción de un oscilador auto-sostenido con una fuerza externa débil. En este trabajo denominaremos a este tipo de sincronización como **encarrilamiento** de los osciladores a una fuerza externa, adoptando el lenguaje típico de la cronobiología. (Figura 1.2)

Por simplicidad supondremos un oscilador del tipo sinusoidal $x(t) = A \sin(\omega_0 t + \phi_0)$, con **frecuencia natural** ω_0 y **amplitud** A y suponemos que la fuerza externa es una perturbación armónica $b \cos(\omega t + \tilde{\phi}_e)$ cuya fase es $\phi_e(t) = \omega t + \tilde{\phi}_e$ y su amplitud b . La diferencia entre la frecuencia natural de oscilador y la de la perturbación externa $\omega - \omega_0$ se denomina **desintonía** (del inglés *detuning*). Si describimos el comportamiento desde un sistema de referencia que rota en la misma dirección y con la misma frecuencia ω de la fuerza externa, se tienen dos comportamientos destacables según el *detuning* y la

intensidad de la fuerza externa [15]:

- Si $b = 0$ pero $\omega - \omega_0 \neq 0$, el punto de fase se desplaza sobre el ciclo limite con velocidad angular $\omega_0 - \omega$.
- Si $b \neq 0$ pero $\omega - \omega_0 = 0$, se genera un punto de equilibrio estable y uno de equilibrio inestable en el ciclo limite.

Consideramos ahora la acción conjunta de una fuerza externa con una intensidad $b \neq 0$ y con un detuning $\omega - \omega_0 \neq 0$. Si el *detuning* es pequeño comparado con la intensidad b , sigue existiendo un punto de equilibrio estable en el ciclo limite a un dado valor de la fase. En esta posición de equilibrio, la frecuencia de oscilador autónomo pasa a tener un valor Ω que, al estar encarrilado con la fuerza externa, comparte la misma frecuencia que el *zeitgeber*: $\Omega = \omega$, y la diferencia de fase entre el oscilador encarrilado y la perturbación externa se mantiene constante $\phi = \phi_e$. Esto nos está indicando que se produjo una sincronización del oscilador con el *zeitgeber*. Llamamos **bloqueo de fases** al proceso en el cual la diferencia de fase entre el oscilador y el *zeitgeber* se mantiene constante y **bloqueo de frecuencias** al proceso en el que la frecuencia toma el valor de la frecuencia del *zeitgeber*. Estos dos procesos son característicos de los procesos de sincronización.

El éxito del encarrilamiento con el *zeitgeber* depende tanto de la intensidad b del mismo como del detuning. Para un dado valor de b , existe un rango de valores posibles para el detuning dentro del cual la sincronización es exitosa y, por fuera de él, no se produce el encarrilamiento. El tamaño de esta región depende de b y recibe el nombre de **lengua de Arnold** podemos visualizarla en la Figura 2.4

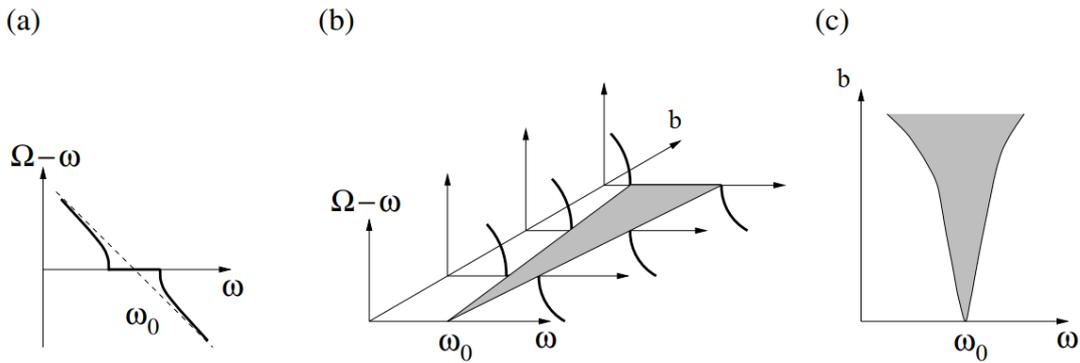


Figura 2.4: (a) Diferencia de frecuencia del oscilador encarrilado Ω y del *zeitgeber* ω para un valor fijo de la intensidad b . En la vecindad de la frecuencia natural ω_0 del oscilador autónomo, la diferencia entre las frecuencias es exactamente cero, en esta región es donde se produce el bloqueo de frecuencias. Por fuera de estos valores de frecuencia se pierde la sincronización y la frecuencia del oscilador es distinta a la del *zeitgeber* dado que la fuerza es muy débil para encarrilar el oscilador. (b) En esta figura se muestra como aumenta el tamaño de la región de sincronización al aumentar la fuerza b del *zeitgeber*. (c) Región de sincronización conocida como lengua de Arnold. Figura extraída y modificada de [15].

Estos conceptos son útiles en nuestro modelado del NSQ dado que, como dijimos en la Sección 1.2, este organismo es capaz de encarrilar sus células con *zeitgebers* cuyos periodos se encontraban cercanos a las 24 hs.

2.2 Sincronización entre osciladores

Al tener dos osciladores autónomos interactuando, el acople entre ellos no siempre es simétrico, si no que puede ocurrir que la influencia de uno sobre el otro sea mayor en esa dirección que en la otra. Este caso puede ser pensado esencialmente como un oscilador bajo la acción de un *zeitgeber* y, por lo tanto, se manifiesta el proceso de sincronización descrito en la Sección 2.1.

Cuando se tienen dos osciladores acoplados de forma tal que la fuerza de la interacción en ambas direcciones es comparable, el proceso de bloqueo de frecuencias lleva a que la frecuencia de ambos osciladores cambien. Consideremos dos osciladores autónomos con frecuencias naturales ω_1 y ω_2 tales que $\omega_1 < \omega_2$. Una vez que interactúan, sus frecuencias comienzan a variar tomando valores variables Ω_1 y Ω_2 . Si el acoplamiento es suficientemente fuerte, ocurre el bloqueo de frecuencias en el cual ambos osciladores terminan con el mismo valor de frecuencia angular $\Omega_1 = \Omega_2 = \Omega$, donde, por lo general, $\omega_1 < \Omega < \omega_2$. (Figura 2.5)

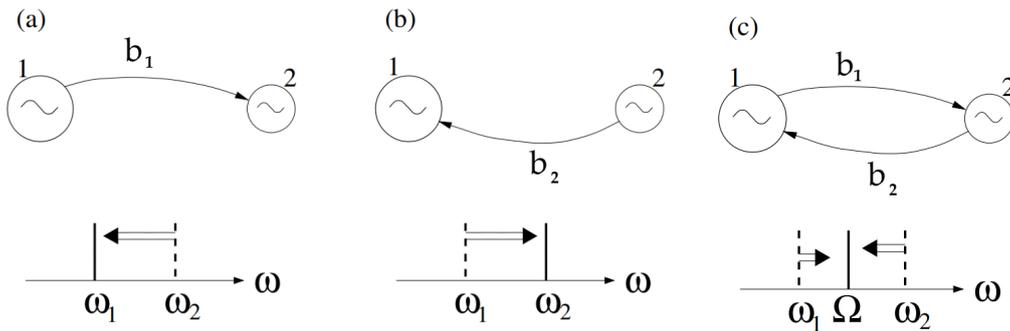


Figura 2.5: Ajuste de las frecuencias de dos osciladores interactuantes con frecuencias naturales ω_1 y ω_2 . En (a) y (b) el acoplamiento es unidireccional, entonces la frecuencia del oscilador que está siendo perturbado tiende a la frecuencia de la perturbación, es decir, a la frecuencia del segundo oscilador. Esto es equivalente al caso de una perturbación externa. En (c) el acoplamiento es bidireccional, por lo que ambas frecuencias toman un valor Ω que típicamente se encuentra entre ω_1 y ω_2 . Figura extraída y modificada de [15].

Es posible extender este análisis a grandes ensambles de osciladores no idénticos y todos acoplados entre sí. En este caso se tiene una determinada cantidad de osciladores cuyas frecuencias ω_i se encuentran distribuidas en un cierto rango de valores provenientes, por ejemplo, de una distribución de probabilidad $g(\omega)$. Entonces siempre habrá al menos dos osciladores con frecuencias muy similares entre sí que se sincronizan muy fácilmente y, al hacerlo, actúan como un gran oscilador que oscila a una frecuencia Ω que se encuentra acoplado a los demás. Esto hace que los demás osciladores con frecuencias cercanas a Ω

también se sincronicen formando un *cluster* cada vez mas grande que oscila a una cierta frecuencia hasta que, eventualmente, lo que se observa es un comportamiento rítmico macroscópico de todo el ensamble de osciladores.

Este proceso es conocido como Transición de sincronización de Kuramoto [16] y se lo caracteriza dentro del marco de la teoría de fenómenos críticos como una transición de fase de un estado des-sincronizado a un estado de sincronización macroscópica. En el siguiente Capítulo veremos en detalle como surge esta transición utilizando el modelo propuesto por Kuramoto [17].

Capítulo 3

Dinámica de la fase

Al estudiar sincronización, es útil implementar la aproximación de la dinámica de fases, la cual consiste en considerar que la interacción de los osciladores (entre ellos o la interacción los mismos con un *zeitgeber*) es débil, de forma que la modificación de la amplitud de oscilación es despreciable comparada al cambio en la fase de la oscilación. Esto nos permite describir la dinámica solo con ecuaciones diferenciales que involucran a la fase.

A continuación describiremos como es el proceso de sincronización en un ensamble de osciladores siguiendo la dinámica de fases propuesta por Kuramoto [18].

3.1 Modelo de Kuramoto

El modelo de Kuramoto fue motivado por el fenómeno de sincronización colectiva, en el cual un sistema compuesto por una gran cantidad de osciladores espontáneamente bloquean sus frecuencias en un valor común a pesar de tener distintas frecuencias naturales entre sí. Algunos sistemas en los que se observa este fenómeno son oscilaciones de microonda, arreglos de láser y en junturas Josephson superconductoras [19]. También es observado en diferentes sistemas biológicos, en particular es un comportamiento presente en las células y neuronas del NSQ. Describiremos el proceso de sincronización en un ensamble de osciladores a través de ecuaciones diferenciales para sus fases. Veremos que la sincronización aparece como una transición de fase en el ensamble.

Kuramoto [17] establece que, para cualquier sistema débilmente acoplado, con N osciladores cuyos ciclos limite son casi idénticos y cuyas frecuencias naturales son ω_i , la dinámica esta dada por ecuaciones de fase de la siguiente forma:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \sum_{j=1}^N \Gamma_{ij}(\theta_j - \theta_i). \quad (3.1)$$

La función de interacción Γ_{ij} tiene en cuenta el tipo de interacción y depende de la topología del sistema. Kuramoto estudió las ecuaciones en una topología de red completamente conectada para el caso de acoplamientos bidireccionales con intensidad de

acople $\lambda \geq 0$, sinusoidales y considerando que todos los osciladores interactúan entre sí. Dentro del marco de la teoría de los osciladores autónomos, esto corresponde al caso donde el ciclo límite de los osciladores puede representarse aproximadamente en forma gráfica como un círculo. Bajo estas suposiciones, las funciones de interacción toman la siguiente forma explícita:

$$\Gamma_{ij}(\theta_j - \theta_i) = \frac{\lambda}{N} \sin(\theta_j - \theta_i). \quad (3.2)$$

El factor $1/N$ asegura que el modelo se comporte adecuadamente en el límite $N \rightarrow \infty$ y las frecuencias naturales ω_i provienen de una cierta distribución de probabilidad $g(\omega)$. De esta forma, las ecuaciones diferenciales que gobiernan la dinámica del sistema quedan dadas por:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \frac{\lambda}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i), \quad i = 1, 2, \dots, N. \quad (3.3)$$

3.1.1 Parámetro de orden

El concepto del **parámetro de orden** es fundamental en la descripción de las transiciones de fase en sistemas físicos. Es una cantidad que nos permite cuantificar el comportamiento macroscópico de alguna cantidad que se relaciona con los parámetros internos del sistema. El ejemplo más común es el de la magnetización en un ferromagneto, la cual se hace cero a partir de algún valor en particular T_c de la temperatura.

En el modelo de Kuramoto es conveniente imaginar las fases θ_i como un gran conjunto de puntos que se mueven sobre la circunferencia unitaria en el plano complejo. De esta manera se define el parámetro de orden complejo para este sistema como:

$$r e^{i\psi} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\theta_j}. \quad (3.4)$$

Podemos interpretar a esta cantidad macroscópica que cuantifica los ritmos colectivos producidos en toda la población de osciladores, donde $r(t)$ muestra que tan coherentes son las fases entre sí y $\psi(t)$ es la fase promedio de los osciladores. Ver Figura 3.1

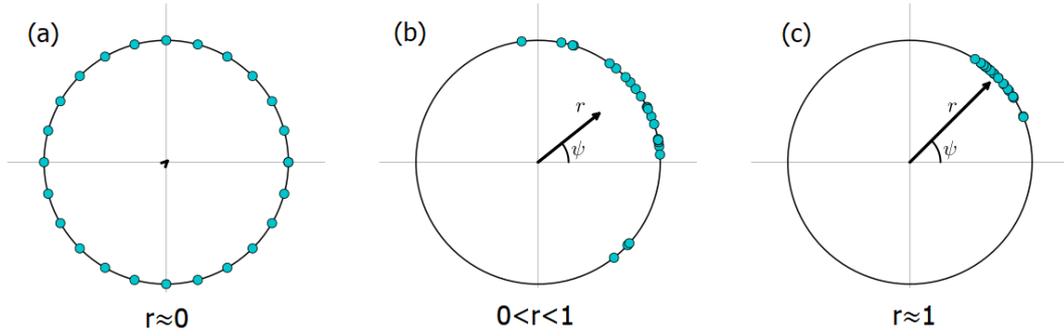


Figura 3.1: Representación esquemática del parámetro de orden complejo. (a) Las fases se encuentran distribuidas sobre toda la circunferencia haciendo que el parámetro r tome un valor prácticamente nulo. (b) Hay una acumulación de fases en el primer cuadrante haciendo que r tome un valor entre 0 y 1. En este caso diremos que el sistema se encuentra parcialmente sincronizado. (c) Acumulación de las fases al rededor de $\theta = \pi/4$ provocando que r tome un valor cercano a 1 y generando un comportamiento de oscilación macroscópica. En este caso diremos que el sistema se encuentra sincronizado.

Kuramoto logró reescribir las ecuaciones que gobiernan la dinámica de las fases en términos del parámetro de orden. Para ello, multiplicamos ambos lados en la Ec. (3.4) por $e^{-i\theta_i}$, [19]:

$$r e^{i(\psi - \theta_i)} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i(\theta_j - \theta_i)}. \quad (3.5)$$

Luego, igualando las partes imaginarias llegamos a:

$$r \sin(\psi - \theta_i) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i). \quad (3.6)$$

Por ultimo, reemplazando en la ecuación 3.3 se obtiene:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \lambda r \sin(\psi - \theta_i), \quad i = 1, 2, \dots, N. \quad (3.7)$$

Con las ecuaciones escritas de esta manera, podemos ver el carácter de campo medio del modelo siendo que los osciladores interactúan entre ellos solo a través de las cantidades r y ψ , donde la fase θ_i de cada oscilador es atraída hacia el valor medio ψ de la fase global. Por otro lado, el acoplamiento efectivo es proporcional a r , lo cual genera un ciclo de retroalimentación positiva ya que un aumento en la coherencia de fases equivale a un aumento del acoplamiento efectivo de los osciladores que, a sus vez, implica una mayor coherencia de fases [19]. Denominamos este fenómeno como **proceso de auto-sincronización**.

Por lo discutido en la Sección 2.1, sabemos que la sincronización depende, entre otros factores, de la fuerza de acoplamiento. En particular, recordando la lengua de Arnold en la Figura 2.4, cuando la fuerza es demasiado débil, solo es posible que se sincronicen

osciladores con frecuencias naturales ω_i muy cercanas entre sí. Para poder llegar al proceso de auto-sincronización, es necesario que la fuerza de acoplamiento sea lo suficientemente intensa para que haya mas osciladores capaces de sincronizarse para que logren dar inicio a la sincronización colectiva y que el acople efectivo comience a aumentar.

3.1.2 Acoplamiento crítico λ_c

Kuramoto dedujo, a través de consideraciones de simetría, como debía ser el valor de la fuerza de acoplamiento para que sea capaz de dar comienzo a la sincronización.

Al buscar soluciones estables, Kuramoto consideró que $r(t)$ tomaba un valor constante y que $\psi(t)$ rota uniformemente con velocidad angular Ω . Si tomamos un nuevo marco de referencia que rota con velocidad Ω y elegimos el origen adecuadamente podemos tomar $\psi = 0$ sin pérdida de generalidad. De esta manera las Ec. (3.7) (Ver Apéndice 7.6) pueden ser escritas como:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i - \lambda r \sin \theta_i, \quad i = 1, 2, \dots, N. \quad (3.8)$$

La estrategia es aplicar condiciones auto-consistentes. Suponiendo r constante, se buscan soluciones a las ecuaciones de movimiento (3.8) (las cuales dependerán de r como parámetro). A su vez, estos valores de r deben ser consistentes con la definición del parámetro de orden. Dependiendo del valor de ω_i , las Ec. (3.8) exhiben dos tipos de comportamiento:

- Si $|\omega_i| \leq \lambda r$, los osciladores bloquean su frecuencia al valor Ω en el sistema original provocando que los osciladores se acerquen a un punto fijo estable definido por:

$$\theta_i = \sin^{-1}(\omega_i/\lambda r) \quad (3.9)$$

Llamaremos a estos, osciladores "*bloqueados*" (*locked*).

- Si $|\omega_i| > \lambda r$, los osciladores se mueven de manera no uniforme en la circunferencia unitaria. Llamaremos a estos, osciladores "*a la deriva*" (*drift*).

Para respetar la hipótesis impuesta para el parámetro r ($r = cte$), suponemos que los osciladores a la deriva forman una distribución estacionaria en la circunferencia unitaria definiendo $\rho(\theta, \omega)d\theta$ como la fracción de osciladores con frecuencia natural ω que se encuentran entre θ y $\theta + d\theta$.

Luego imponemos la condición de auto consistencia pidiendo que el valor constante del parámetro de orden sea consistente con la definición dada por (3.4) y, usando propiedades y simetrías de $g(\omega)$ y $\rho(\theta, \omega)$, en el limite termodinámico se obtiene la siguiente ecuación implícita para r en función de λ :

$$r = \lambda r \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \cos^2(\theta) g(\lambda r \sin \theta) d\theta \quad (3.10)$$

Para $r > 0$ tenemos una rama de soluciones posibles que corresponden a estados parcialmente sincronizados. En este caso podemos cancelar r en ambos miembros y obtener:

$$1 = \lambda \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \cos^2(\theta) g(\lambda r \sin \theta) d\theta \quad (3.11)$$

Por ultimo, si tomamos $r \rightarrow 0^+$, nos acercamos al umbral de sincronización en donde la fuerza de acoplamiento toma el valor crítico $\lambda = \lambda_c$. Resolviendo la integral y despejando λ_c :

$$\lambda_c = \frac{2}{\pi g(0)} \quad (3.12)$$

Este es el valor crítico de la fuerza de acoplamiento, encontrado por Kuramoto, necesario para el comienzo de la sincronización colectiva en el ensamble. (Ver Apéndices 7.6 y 7.7 para mas detalles analíticos).

Tomando el caso particular de una distribución de frecuencias corresponde a una distribución de Cauchy:

$$g(\omega) = \frac{\gamma}{\pi(\gamma^2 + \omega^2)} \quad (3.13)$$

Es posible integrar exactamente la Ec. (3.11) para $\lambda \geq \lambda_c$ y obtener:

$$r = \sqrt{1 - \frac{\lambda_c}{\lambda}} \quad (3.14)$$

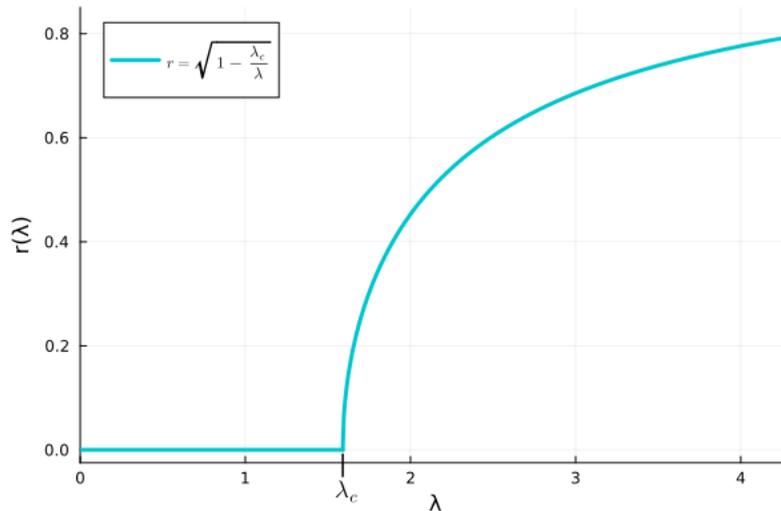


Figura 3.2: Gráfico de la dependencia analítica del parámetro r con la fuerza de acoplamiento λ en el limite termodinámico. Se puede ver que, para $\lambda < \lambda_c$, el parámetro r se anula y, por lo tanto, no hay sincronización en el sistema. Cuando la fuerza de acoplamiento excede el valor crítico λ_c , existe una sincronización colectiva macroscópica, la cual es cada vez mayor a medida que la fuerza de acoplamiento crece.

De la Ec. (3.14) podemos ver que la transición a un estado sincronizado se asemeja a una transición de fase de segundo orden y esta caracterizada por el exponente crítico $\beta = 1/2$: $r \sim (\lambda - \lambda_c)^{1/2}$. Este resultado es válido también para cualquier distribución $g(\omega)$ unimodal [15].

3.2 Modelo de Kuramoto en presencia de *zeitgeber*

Introducir perturbaciones externas en el sistema de osciladores nos permite estudiar más en detalle el proceso de encarrilamiento de los mismos con el *zeitgeber* externo. En particular, veremos como afecta una perturbación externa periódica de tipo sinusoidal a la dinámica de la fase. Podemos modelar este comportamiento agregando un termino oscilatorio a las ecuaciones de Kuramoto cuya amplitud de oscilación es b y frecuencia ω_z cercana a la frecuencia media de la distribución $g(\omega)$ (recordando el concepto de la lengua de Arnold de la Sección 2, esta es una condición necesaria para que ocurra el encarrilamiento) [20]:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \frac{\lambda}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i) + b \sin(\omega_z t - \theta_i). \quad (3.15)$$

Si $\lambda = 0$, los osciladores se vuelven mutuamente independientes:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + b \sin(\omega_z t - \theta_i). \quad (3.16)$$

Cambiando a un sistema de coordenadas rotante con frecuencia ω_z , es decir $\theta_i = \psi_i + \omega_z t$, tenemos:

$$\dot{\psi}_i = \omega_i - \omega_z - b \sin \psi_i. \quad (3.17)$$

La Ec. (3.17) tiene una solución estacionaria para $|\omega_i - \omega_z| < b$, en donde el oscilador i -ésimo pasa a tener la frecuencia ω_z , es decir que, se encarrila con el *zeitgeber*. Si $b = 0$ y $\lambda > \lambda_c$, tenemos al sistema en un estado de sincronización macroscópica como se describió en la anterior. Por lo tanto, cuando $b \neq 0$ y $\lambda \neq 0$, el comportamiento del sistema dependerá de la competencia entre la sincronización mutua entre osciladores y el encarrilamiento con el *zeitgeber*.

Capítulo 4

Redes Complejas

El campo de las redes complejas surgió a fines de los '90 [21]. Se centra en el estudio de las estructuras y las funciones de las redes o grafos que representan las interacciones entre componentes de los sistemas complejos [22]. Las redes complejas suelen clasificarse en redes sociales, económicas, tecnológicas, biológicas, lingüísticas, etc. Por ejemplo encontramos redes sociales como facebook, u otras mas tradicionales como las diplomáticas. También encontramos redes tecnológicas de rutas aéreas, cableado de internet o la WWW, o redes biológicas como las tróficas, de senderos químicos de hormigas, circuitos circulatorios y endocrinológicos, y el entramado de neuronas que forman el sistema nervioso de un mamífero. Alguna descripción de muchas de estas redes han sido digitalizas y se las puede encontrar online en distintas bases de datos, como por ejemplo:

- <https://icon.colorado.edu/>
- <https://networkrepository.com/>
- <https://snap.stanford.edu/data/>
- <http://www.princeton.edu/~ina/data/index.html>

La estructura o topología de una red compleja es típicamente muy distinta a la que se observa en redes regulares como las que se usan para modelar arreglos cristalinos de los átomos en los cuerpos sólidos. A simple vista, una red compleja aparenta ser un arreglo desordenado de nodos y conexiones. Sin embargo, muchas redes complejas exhiben patrones estadísticos que las diferencian significativamente de las redes completamente aleatorias [22]. Por ejemplo, algunas redes complejas se caracterizan por la existencia de *hubs*; i.e nodos con una conectividad significativamente mayor a la conectividad media, algo que no ocurre en redes aleatorias.

4.1 Representación de Redes

4.1.1 Grafos

A la estructura de una red, y en particular de una red compleja, se la puede representar matemáticamente haciendo uso de la Teoría de Grafos [18]. Un grafo $G = (V, E)$ esta compuesto por un conjunto V de vértices (los nodos de la red) y un conjunto E correspondiente a un subconjunto de pares ordenados de distintos elementos de V que representan los *links* o conexiones entre pares de nodos [23]. Estas conexiones pueden ser dirigidas o no dirigidas. Se suele denotar $N := |V|$ y $M := |E|$ al numero de nodos y links de un grafo G , respectivamente.

Una de las formas mas simples de representar algebraicamente un grafo es etiquetar cada nodo con un único numero como se muestra en la Figura 4.1.

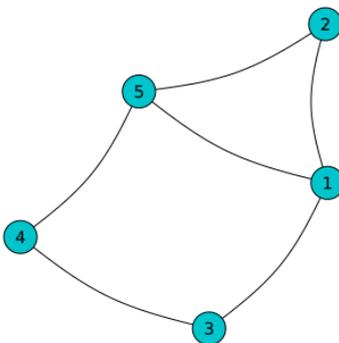


Figura 4.1: Representación de un grafo de $N = 5$ nodos con $M = 6$ conexiones no dirigidas. El conjunto de nodos es $V = \{1, 2, 3, 4, 5\}$ y el conjunto de conexiones es $E = \{\{1, 2\}, \{1, 3\}, \{1, 5\}, \{2, 5\}, \{3, 4\}, \{4, 5\}\}$

La noción de grafo puede generalizarse reemplazando E por un multiconjunto¹, permitiendo así la existencia de un numero arbitrario de links entre un mismo par de nodos. A este tipo de grafos se los denomina multigrafos. Notemos que los grafos son casos particulares de los multigrafos.

4.1.2 Matriz de Adyacencia

Dada una enumeración del conjunto de nodos V , se puede utilizar una matriz $A \in \mathbb{Z}^{N \times N}$ para representar un multigrafo dirigido $G = (V, E)$ de N nodos. La **matriz de adyacencia** \mathbf{A} describe las conexiones entre nodos según sus elementos de matriz A_{ij} . Si existen m conexiones dirigidas entre el nodo i y el nodo j , entonces $A_{ij} = m$, si no hay conexión entre el nodo i y el nodo j , el elemento de matriz toma el valor $A_{ij} = 0$. Es decir que, el elemento de matriz A_{ij} representa la cantidad de links que existen entre

¹Un multiconjunto es un conjunto que admite elementos repetidos. Por ejemplo, $1, 1, 2$ y $1, 2$ son el mismo conjunto pero son diferentes multiconjuntos.

el nodo i y el nodo j . Las redes no dirigidas pueden representarse por una red dirigida de links recíprocos, cuya matriz de adyacencia \mathbf{A} es simétrica. Por ejemplo, la matriz de adyacencia correspondiente al grafo de la Figura 4.1 es:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (4.1)$$

Las matrices de adyacencia resultan una forma conveniente de representar grafos y multigrafos. En particular, resulta conveniente desde el punto de vista computacional, ya que las computadoras modernas son capaces de procesar matrices de forma eficiente.

4.2 Observables topológicos

4.2.1 Grados

Se define el **grado** k_i del nodo i como la cantidad de conexiones que existen sobre el nodo i . Para redes no dirigidas, el grado se calcula en términos de la matriz de adyacencia de la siguiente manera:

$$k_i = \sum_j A_{ij} = \sum_j A_{ji} \quad (4.2)$$

Por ejemplo, en la red de la Figura 4.1 los grados de cada nodo son: $k_1 = k_5 = 3$, $k_2 = k_3 = k_4 = 2$.

En el caso de redes dirigidas se define el grado de entrada

$$k_i^{(in)} := \sum_j A_{ij}$$

y el grado de salida

$$k_i^{(out)} := \sum_j A_{ji}$$

Es posible caracterizar la organización a gran escala de la red no dirigida definiendo la **distribución de grado** $P(k)$ de la siguiente manera:

$$P(k) := \frac{1}{N} \sum_i \delta_{k,k_i}$$

donde $\delta_{k,k'}$ es la delta de Kronecker. La distribución de grado determina la probabilidad de que un dado nodo elegido al azar presente un grado k .

En redes no dirigidas, es posible cuantificar la densidad de conexiones de la red a través del **grado medio**, el cual se calcula como:

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_i k_i = \frac{1}{N} \sum_{ij} A_{ij} \quad (4.3)$$

En particular, en redes dirigidas se cumple que $\langle k^{in} \rangle = \langle k^{out} \rangle$. Por la tanto, la Ec. 4.3 se satisface de igual manera en este tipo de redes.

4.2.2 Caminos y distancias topológicas

Una secuencia de nodos $i_0, i_1, \dots, i_\ell \in V$ define un camino en una red $G = (V, E)$ si $\{i_{t-1}, i_t\} \in E$ para todo $t = 1, 2, \dots, \ell$. La **longitud de camino** es el número ℓ de links en el mismo.

La distancia topológica ℓ_{ij} entre nodos i y j es igual a la longitud del camino más corto que los conecta, o es infinita si no existe un camino tal. Por ejemplo, en la red de la Figura 4.1 encontramos que $\ell_{2,3} = 2$.

Definimos la distancia topológica promedio como

$$\langle \ell \rangle = \frac{1}{N^2} \sum_{ij} \ell_{ij} \quad (4.4)$$

Esta distancia resulta infinita cuando existen pares de nodos que no pueden conectarse a través de algún camino. Por ello, se suele utilizar alternativamente el promedio armónico.

$$\langle \hat{\ell} \rangle = \left(\frac{1}{N^2} \sum_{ij} \frac{1}{\ell_{ij}} \right)^{-1} \quad (4.5)$$

4.2.3 Ciclos y clustering

Un camino en una red forma un **ciclo** cuando su primer y último nodo son el mismo. En redes no dirigidas, los **triángulos** son los ciclos no triviales más cortos posibles. Por lo tanto, para estudiar y cuantificar la presencia de ciclos en una red se define la densidad de triángulos cerrados o el **coeficientes de clustering**. En redes no dirigidas, si e_i es el número de links entre primeros vecinos del nodo i cuyo grado es k_i , entonces el coeficiente de clustering del nodo i se calcula como [23]

$$C_i := \frac{e_i}{\frac{k_i(k_i-1)}{2}} \quad (4.6)$$

Es decir, el número e_i de links entre los vecinos de i dividido por el máximo número posible de links entre los mismos $k_i(k_i - 1)/2$.

Utilizando la Ec. (4.6), se define el coeficiente de clustering de la red como

$$\langle C \rangle := \frac{1}{N} \sum_i C_i \quad (4.7)$$

4.3 Modelos de Redes Complejas

Aquellos sistemas que admiten un modelado a través de redes siguen distintos tipos de reglas o estructuras organizacionales que determinan como serán las conexiones entre los nodos. Dado que distintas reglas de conexiones resultan en diferentes topologías de red, se desarrollaron algunos modelos básicos para generar redes con distintas propiedades topológicas.

En este trabajo se estudia la sincronización de osciladores autónomos acoplados no sólo en una red completamente conectada, si no en dos de los modelos más simples de redes complejas que suelen implementarse: redes aleatorias Erdős-Rényi (ER) [24], y redes mundo pequeño (SW, por su nombre en inglés: Small World) [21]. A continuación presentamos algunas definiciones y características de estos tipos de redes.

4.3.1 Redes aleatorias

Las *redes aleatorias* (ER) son unos de los modelos más sencillos a nivel estructural de redes. Se definen como un ensamble probabilístico $P(G|N, p)$ parametrizado por un número de nodos N y una probabilidad de conexión p . En 1959, Paul Erdős y Alfred Rényi [24] propusieron un algoritmo estocástico básico para generar una red del ensamble. Una red aleatoria se genera empezando con N nodos desconectados, luego se recorren todas las $N(N - 1)/2$ potenciales conexiones entre nodos y, según una probabilidad p , se establece la conexión.

En una red ER la cantidad de links en promedio está dado por $\langle M \rangle = pN(N - 1)/2$, el grado medio es $\langle k \rangle = p(N - 1)$ y la distribución de grado es de tipo binomial. El doble promedio en el grado medio indica un promedio sobre los nodos de la red como indica la Ec. (4.3), y un promedio sobre el ensamble de redes. En particular, en el caso en el que $\langle k \rangle = \mathcal{O}(1)$ y $N \gg 1$, el valor esperado de la distribución binomial de grado sobre los ensambles tiende hacia una distribución de Poisson

$$\langle P(k) \rangle = \frac{N!}{(N - k)!k!} p^k (1 - p)^{N - k} \simeq \frac{e^{-\langle k \rangle} \langle k \rangle^k}{k!} \quad (4.8)$$

A modo de ilustración, en la Figura 4.2 se muestra un esquema de redes aleatorias generadas con distintos valores para la probabilidad de conexión p . En particular, es interesante observar que para valores pequeños de p , la red suele fragmentarse, dando lugar al fenómeno de percolación [22].

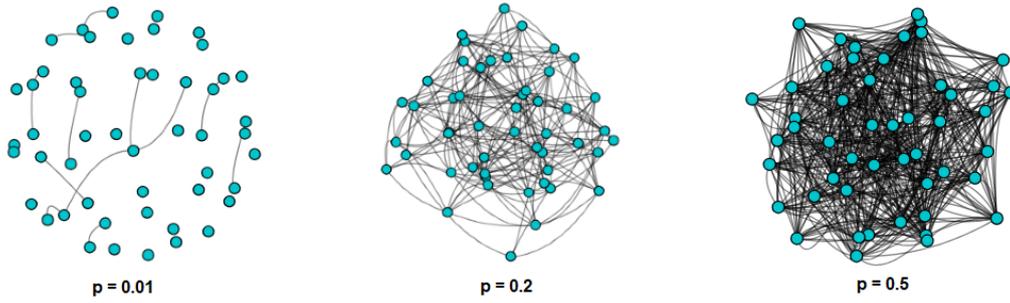


Figura 4.2: Redes aleatorias de $N = 50$ nodos generadas a partir del algoritmo propuesto por Erdős-Rényi para tres valores distintos de probabilidad de conexión $p = 0.01$, $p = 0.2$ y $p = 0.5$.

En el régimen $\langle k \rangle = \mathcal{O}(1)$ y $N \gg 1$, las ER se caracterizan por tener, en promedio, una distancia topológica promedio relativamente corta, $\langle \ell \rangle \approx \langle k \rangle \ln N$, y un clustering pequeño $\langle C \rangle = p = \langle k \rangle / (N - 1) \sim 1/N$ [22]. El primer resultado puede estimarse notando que, en una red ER, el número de vecinos de un nodo arbitrario alcanzados luego de ℓ pasos es aproximadamente igual a $\langle k \rangle^\ell$. Aquí, remarcamos nuevamente que se toman promedios tanto entre los nodos de la red como entre distintas redes del ensamble.

4.3.2 Redes Regulares

Los nodos de una **red regular** poseen todos el mismo grado k . Si consideramos un caso unidimensional ($d=1$) periódico, podemos pensar en un anillo de nodos en donde cada uno de ellos se encuentra conectado a sus κ primeros vecinos. En la Figura 4.4 se muestra un esquema de un anillo regular.

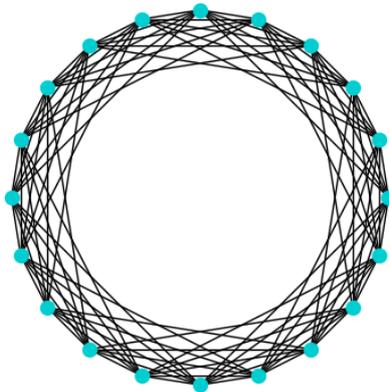


Figura 4.3: Representación de un anillo regular de $N = 20$ nodos conectados hasta sus quintos vecinos.

Como se puede ver, este tipo de redes presenta una estructura topológica ordenada en comparación con la estructura de las redes aleatorias. En este tipo de redes, la distancia topológica promedio escala con el tamaño según $\langle \ell \rangle \sim N^{1/d}$, donde d es la dimensión

del espacio subyacente a la red. Además, tienen un coeficiente de clustering promedio $\langle C \rangle$ que resulta independiente de N [22]. Esto nos muestra una gran diferencia en el comportamiento de estas cantidades respecto al caso de redes aleatorias.

4.3.3 Redes Small World

El modelo de *redes mundo pequeño* fue introducido en uno de los artículos seminales del campo de las redes complejas por Watts y Strogatz a fines de los '90 [21]. Watts y Strogatz encontraron que las redes complejas reales exhiben típicamente una estructura desordenada, tal como ocurre en redes aleatorias, y sin embargo también manifiestan propiedades comunes a las redes regulares. Mas precisamente, a pesar del desorden, observaron que las redes complejas comúnmente manifiestan un coeficiente de clustering significativamente mayor al de las redes aleatorias de conectividades y tamaños similares. Esto los motivó a desarrollar un modelo de redes que manifiesten propiedades similares a las observadas.

El modelo de mundo pequeño o SW (del ingles Small World) de Watts y Strogatz posee 4 parámetros: el numero de nodos N , la dimensión del espacio en que subyacen las redes d , el numero de vecinos κ a los que se conecta cada nodo y una probabilidad de reconexión q . Al especificar estos parámetros, se genera la red a través de un algoritmo. En particular, para $d = 1$ y N arbitrario, el algoritmo propuesto por Watts y Strogatz es el siguiente [23]:

1. Construir un anillo regular con N nodos en el que cada nodo i se encuentre conectado a sus κ vecinos mas cercano en cada dirección. Es decir que habrá 2κ conexiones por nodo.
2. Se elige un nodo al azar en el anillo, se recorren cada una de sus conexiones y, con probabilidad q (probabilidad de reconexión), se elimina una conexión y se lo conecta con otro nodo de la red elegido al azar. El proceso se repite recorriendo todas las conexiones de todos los nodos del anillo. De esta manera, una fracción q de los links de la red original son reconectados preservando el grado de los nodos.

En la Figura 4.4 se puede ver esquemáticamente como son las redes para distintas probabilidades de reconexión. Para q pequeños, las redes generadas se parecen mucho a las redes regulares originales. Por otro lado, para q relativamente grandes, las redes generadas tienden a parecerse a redes aleatorias. Esencialmente, el paso de reconectar links agrega "atajos" a la red. Cada vez que se cambia una conexión, es factible que se conecten dos nodos que antes se encontraban muy separados entre si [25]. Este algoritmo de generación de redes SW nos permite transicionar desde una red regular ($q \approx 0$) a una red con propiedades de una ER ($q \approx 1$).

Si denotamos $\langle\langle C \rangle\rangle_q$ y $\langle\langle \ell \rangle\rangle_q$ a los valores esperados del coeficiente de clustering y la distancia topológica promedio de las redes SW generadas con una probabilidad de

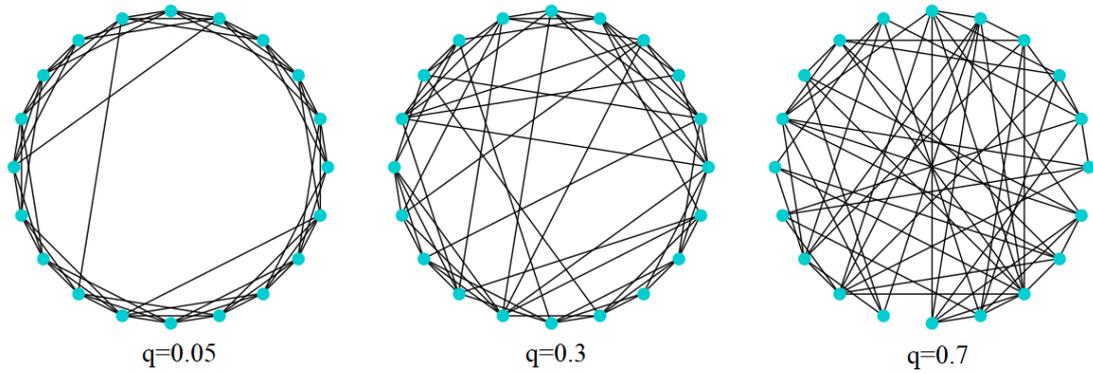


Figura 4.4: Representación en forma de grafos de redes Small World de $N = 20$ nodos construidas a partir de una red regular periódica en la que cada nodo está conectado hasta terceros vecinos y para probabilidades de reconexión $q = 0.05$, $q = 0.3$ y $q = 0.7$.

reconexión q , existe un rango de valores de q en donde $\langle\langle C \rangle\rangle_q / \langle\langle C \rangle\rangle_0 \approx 1$ y $\langle\langle \ell \rangle\rangle_q / \langle\langle \ell \rangle\rangle_0 \approx 0$ (Ver Figura 4.5).

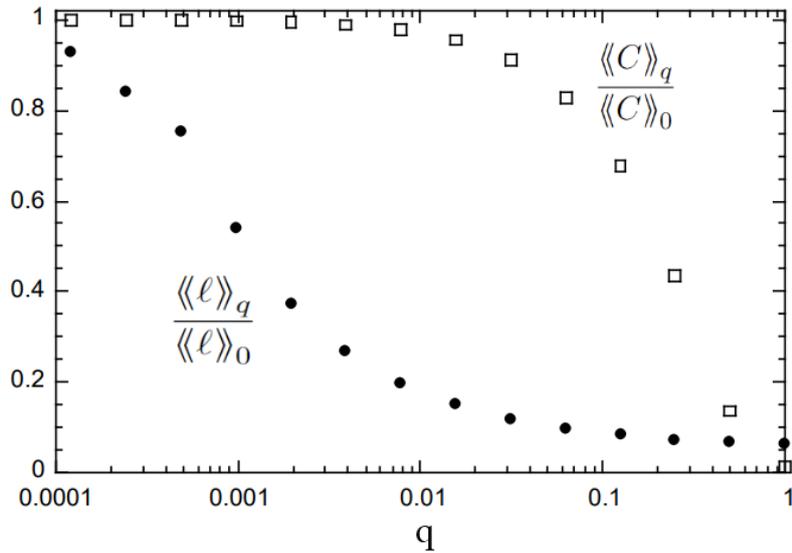


Figura 4.5: Coeficiente de clustering $\langle\langle C \rangle\rangle_q$ y distancia topológica $\langle\langle \ell \rangle\rangle_q$ en función de la probabilidad de reconexión q . Los datos de la figura fueron promediados sobre 20 redes SW con $\langle k \rangle = 10$ y con $N = 1000$ nodos cada una y normalizados con los valores $\langle\langle C \rangle\rangle_0$, $\langle\langle \ell \rangle\rangle_0$ correspondientes a redes regulares. Figura extraída y adaptada para este trabajo de [21]

Argumentos numéricos indican que [25]:

$$\frac{\langle\langle C \rangle\rangle_q}{\langle\langle C \rangle\rangle_0} \approx (1 - q)^3 \quad \text{y} \quad \frac{\langle\langle \ell \rangle\rangle_q}{\langle\langle \ell \rangle\rangle_0} \approx f(qkN) \quad (4.9)$$

donde

$$f(u) \approx \begin{cases} \text{const.} & \text{si } u \ll 1, \\ u^{-1} \ln u & \text{si } u \gg 1. \end{cases} \quad (4.10)$$

De acuerdo con la Figura 4.5 y las Ecuaciones (4.9) y (4.10), existe un rango de valores de q donde las redes SW presentan un coeficiente de clustering alto (como en las redes regulares) y una distancia topológica promedio pequeña (como en redes aleatorias). Estas características son las que se observan en una gran variedad de redes reales y, por lo tanto, es en este rango de valores de q en los que las redes SW resultan de interés como modelos de redes complejas.

4.4 Modelo de Kuramoto en redes complejas

El análisis de Kuramoto mostrado en la Sección 3.1 asume que todos los osciladores estaban conectados entre si, es decir que, se trata de una red completamente conectada. Es posible adaptar el modelo de Kuramoto estudiar la sincronización de los osciladores interactuantes sobre redes complejas. Para esto es conveniente introducir la matriz de adyacencia de la red correspondiente al sistema de ecuaciones y renormalizar la constante de acoplamiento λ del modelo original utilizando el grado medio $\langle k \rangle$ de la red que corresponda [26]. En particular, cuando los grados de los nodos de la red son aproximadamente los mismos, i.e. $k_i \approx \langle k \rangle$ para todo i , es posible generalizar las ecuaciones del modelo de Kuramoto de la siguiente manera [26, 27]:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \frac{\lambda}{\langle k \rangle} \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i), \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (4.11)$$

Cuando se estudia numéricamente el modelo de Kuramoto o alguna de sus variantes, los resultados obtenidos se suelen promediar sobre un ensamble de condiciones iniciales aleatorias de las EDO. De manera similar, cuando se trabaja con un ensamble de redes, los resultados que se obtienen a partir de la Ec. 4.11 se promedian sobre el ensamble de redes. En este caso, la condición $k_i \approx \langle k \rangle$ para todo i se formaliza pidiendo que la varianza de los grados $\langle N^{-1} \sum_i (k_i - \langle k \rangle)^2 \rangle$ permanezca finita aún en el límite termodinámico $N \rightarrow \infty$. Aquí, el promedio interior es $\langle k \rangle = N^{-1} \sum_i k_i$ mientras que el exterior es sobre el ensamble de redes.

Objetivos

Motivación del trabajo

En trabajos previos del grupo [28] se ha utilizado el modelo de Kuramoto para estudiar procesos de sincronización y encarrilamiento de osciladores bajo la idea de intentar modelar el comportamiento del NSQ. Allí se le asoció un oscilador Kuramoto a cada célula del NSQ considerando la hipótesis más sencilla: que la red está completamente conectada. Sin embargo, sabemos que las redes de células son un sistema heterogéneo, es decir que, los tipos de acoplamiento que existen entre neuronas no son necesariamente del mismo tipo ni la misma intensidad y tampoco existen conexiones entre todas las células. Esto nos inspira a explorar si es posible utilizar otras topologías de red en el modelo de Kuramoto para agregar un grado más de complejidad a las simulaciones del comportamiento del NSQ. Esto genera algunas preguntas a las que intentaremos dar respuesta:

- ¿Siguiendo surgiendo el fenómeno de sincronización en otras topologías? ¿Bajo que condiciones?
- ¿Existen topologías que favorecen más el proceso que otras?
- ¿Es realmente el modelo de Kuramoto adecuado para modelar el comportamiento del NSQ? ¿Hay alguna topología más adecuada que otras?
- ¿Afecta de alguna manera el cambio de topología al encarrilamiento de los osciladores con una señal externa?

Objetivos

El objetivo general de este trabajo es generar un modelo, a través de las ecuaciones propuestas por Kuramoto, que permita estudiar los fenómenos de sincronización y encarrilamiento en redes complejas y asociar los resultados *in silico* con observaciones experimentales del NSQ *in vitro*. Nos proponemos dar respuestas a estas preguntas introduciendo diferentes topologías de red para modelar la evolución temporal del sistema de osciladores y estudiar la sincronización a través del parámetro de orden para encontrar similitudes y/o diferencias en el proceso según la topología elegida. Para esto nos proponemos los siguientes objetivos específicos:

- Reproducir los resultados previos del grupo [28] y extender sus alcances realizando un análisis de escala de tamaño finito de dicho sistema.
- Introducir diferentes topologías de red para modelar la evolución temporal del sistema de osciladores y estudiar la sincronización a través del parámetro de orden. De esta forma se extenderá el trabajo previamente desarrollado en el grupo [28]
- Encontrar similitudes y/o diferencias en el proceso de sincronización según la topología elegida.
- Adaptar los modelos generados a datos experimentales obtenidos de experimentos del NSQ *in vitro*
- Introducir una perturbación externa periódica en el modelo para simular el proceso de encarrilamiento del sistema de osciladores del NSQ a los ciclos de luz-oscuridad.
- Estudiar la dependencia del fenómeno de encarrilamiento con la fuerza de acoplamiento entre osciladores

Parte II

Metodología y Modelado

Capítulo 5

Metodología

A partir del marco teórico desarrollado en las secciones previas, nos proponemos aplicar los conceptos de sincronización y encarrilamiento entre osciladores autónomos a través de un estudio de la dinámica de sus fases haciendo uso del modelo propuesto por Kuramoto. Intentaremos modelar con estos conceptos las oscilaciones presentes en las células y neuronas del NSQ a través de la construcción de redes totalmente conectadas, redes aleatorias y redes mundo pequeño. Exploraremos los procesos de sincronización y encarrilamiento de las redes de osciladores haciendo simulaciones del sistema no solo para un rango de valores de la fuerza de acoplamiento λ entre nodos de la red, si no también para distintas cantidades de osciladores presentes con el objetivo de identificar efectos de tamaño finito del sistema. Recordemos que el tratamiento analítico del modelo de Kuramoto en la Sección 3.1 supone un sistema en el límite termodinámico para $N \rightarrow \infty$. Sin embargo, es claro que es imposible contar con simulaciones en este límite dado que eso implicaría la resolución numérica de infinitas ecuaciones diferenciales. Además, el sistema que se busca simular es un sistema con una cantidad finita de componentes. Por lo tanto se incluyen en el estudio técnicas de análisis de escala de tamaño finito del sistema. Las simulaciones fueron realizadas utilizando el lenguaje de programación Julia. Aquellas simulaciones que requerían un extenso tiempo de cómputo fueron ejecutadas en el clúster Serafín, perteneciente al Centro de Cómputos de Alto Desempeño (CCAD).

Las redes con N nodos a simular implican la resolución de N ecuaciones diferenciales, es decir, a cada nodo le corresponde una ecuación diferencial de primer orden dada por el modelo de Kuramoto. Esta resolución se llevara a cabo mediante integraciones numéricas a través del método de Runge-Kutta de orden 4. Como resultado de la integración tendremos los valores de la fase de cada uno de los osciladores para distintos instantes de su evolución temporal, para distintos valores de la fuerza de acoplamiento λ y para distintos N . A su vez se conservan los datos de las frecuencias naturales intrínsecas a cada oscilador para posterior análisis.

A continuación describiremos las técnicas y las simulaciones numéricas realizadas para estudiar los fenómenos de sincronización y de encarrilamiento en distintas topologías de red.

5.1 Parámetro de orden

La principal herramienta que utilizaremos para estudiar la sincronización en todas las topologías sera el modulo r del parámetro de orden complejo 3.4. Esta cantidad nos permite visualizar la coherencia de fases entre osciladores:

$$r(t) = \frac{1}{N} \sqrt{\left(\sum_{i=1}^N \cos(\theta_i(t))\right)^2 + \left(\sum_{i=1}^N \sin(\theta_i(t))\right)^2}. \quad (5.1)$$

En primer lugar obtendremos, a partir de las simulaciones, como es el comportamiento de r en el tiempo y para un rango de valores de λ . De esta manera, podremos estimar cuanto demora el sistema en atravesar su estado transitorio hasta llegar a un estado estacionario en función del tamaño N . Buscamos también caracterizar como se comporta r en función de λ . Para esto debemos elegir r para un tiempo determinado, este tiempo debe ser tal que el sistema ya haya alcanzado un cierto estado estacionario (para esto estimamos previamente el tiempo transitorio). Tomamos siempre el tiempo final de integración t_f para evaluar el parámetro de orden $r(t_f)$ [28]. Debemos tener en cuenta que la evolución temporal de $r(t)$ no es siempre la misma debido a que estamos tratando con un sistema fuera del equilibrio termodinámico y la aleatoriedad de las condiciones iniciales y de las frecuencias naturales generan fluctuaciones en el parámetro r , si dejamos fijo λ y simulamos muchas veces el mismo sistema, se observa que la evolución de $r(t)$ para las distintas muestras no es la misma individualmente pero si representan un comportamiento similar entre ellas. Al momento de simular el modelo de Kuramoto sobre redes ER y SW, debemos tener en cuenta que el algoritmo través del cual se generan estas topologías de red involucran un proceso estocástico al momento de designar conexiones entre nodos, i.e. dos redes ER construidas con una misma probabilidad de conexión p no son iguales en el sentido de que no tienen exactamente las mismas conexiones. Esta estocasticidad debe ser tenida en cuenta en las simulaciones al momento de calcular el parámetro $r(\lambda)$, por lo tanto se tomará un doble promedio sorteando 10 redes con una misma p (o q si hablamos de redes SW) y para cada red en particular se simulan 90 muestras estadísticamente independientes por red. Por lo tanto, en redes complejas, el parámetro de orden r en función de λ será calculado mediante un promedio sobre muestras y también sobre redes indicados por una llave doble $\langle\langle \cdot \cdot \rangle\rangle$:

$$r(\lambda) = \langle\langle r(t_f) \rangle\rangle. \quad (5.2)$$

En particular, cuando se trate de una red completamente conectada, el promedio será calculado solo sobre una determinada cantidad de muestras de la evolución del sistema.

5.2 Determinación de λ_c

Recordemos que el modelo de Kuramoto exhibe en el límite termodinámico una transición espontánea de sincronización macroscópica que se asemeja a una transición de fase de segundo orden, con lo cual las fluctuaciones del parámetro de orden se maximizan en las cercanías del punto crítico y son del orden del tamaño del sistema. Por lo tanto, a partir de los datos de $r(\lambda)$, buscaremos estimar el valor crítico de la fuerza de acoplamiento λ_c a través de sus fluctuaciones haciendo uso de la **susceptibilidad de la red** propuesta por Daido [29]:

$$\chi(\lambda, N) = N(\langle r^2 \rangle - \langle r \rangle^2). \quad (5.3)$$

Los promedios interiores son tomados sobre muestras en una misma red, mientras que el promedio exterior se realiza sobre el ensamble de redes. Nuevamente, cuando trabajemos con una red completamente conectada, solo nos ocuparemos de calcular el promedio sobre muestras en la red. Dado que la susceptibilidad es proporcional a la varianza del parámetro r , podremos analizar para que valor de λ se produce el máximo de la susceptibilidad (el máximo de las fluctuaciones) para cada tamaño del sistema. Analizando la tendencia de los picos podemos tener una idea del orden de magnitud de λ_c antes de calcularlo.

Una forma de estimar numéricamente un valor concreto de λ_c es hacer un análisis de los observables del sistema para distintos tamaños N del mismo. El análisis propuesto por Hong [26], parte de la base de que, en el límite termodinámico, el parámetro de orden exhibe un comportamiento crítico dado por:

$$r(\lambda) \sim (\lambda - \lambda_c)^\beta. \quad (5.4)$$

Donde β es el exponente crítico y, en el caso de una red completamente conectada, tenemos que $\beta = 1/2$ y que la transición corresponde a una transición continua. Sin embargo, en un sistema de tamaño finito N , se espera que el parámetro de orden no se comporte de esta manera.

Para sistemas finitos, las transiciones continuas suelen caracterizarse a través de la hipótesis de escala, cuya validez puede justificarse en última instancia a través de la teoría de Grupos de Renormalización [30]. En particular, para transiciones de fase continuas, las hipótesis de escala permiten aproximar la energía libre con una función homogénea. El parámetro de orden para el sistema de N osciladores fuera del equilibrio puede expresarse como [26]:

$$r(\lambda) = N^{-\beta/\bar{\nu}} F((\lambda - \lambda_c)N^{1/\bar{\nu}}). \quad (5.5)$$

Donde el exponente crítico $\bar{\nu}$ describe la divergencia de la longitud de correlación ξ en torno al punto crítico:

$$\xi \sim |\lambda - \lambda_c|^{-\bar{\nu}}. \quad (5.6)$$

Dado que en $\lambda = \lambda_c$, la función F en la Ec. (5.5) toma valores independientes de N ,

es posible determinar el valor crítico λ_c a través de un estudio a tamaño finito del sistema. El mismo consiste en graficar $rN^{\beta/\bar{\nu}}$ vs λ para distintos tamaños de sistema y buscar el valor del cociente de exponentes $\beta/\bar{\nu}$ que hace que las curvas se corten en un valor bien definido de λ . Este valor de λ en el cual se intersectan las curvas es λ_c , tal como puede deducirse de la Ec. (5.5)

5.3 Modelado del NSQ

5.3.1 Adaptación a datos experimentales

Hasta ahora no hemos hecho una conexión explícita entre el modelo de Kuramoto y los ritmos presentes en el NSQ. Primero recordemos la expresión general del modelo de Kuramoto:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \frac{\lambda}{\langle k \rangle} \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i). \quad (5.7)$$

Aquí asociaremos el término ω_i a la frecuencia natural de una célula en particular del NSQ. El término de la derecha representa el tipo de interacción existente entre células y la matriz de adyacencia determina cuales son las células que interactúan entre sí.

En experimentos recientes [11] fue posible medir los periodos de entre 100 y 200 células y hasta 3 experimentos independientes en rebanadas *in-vitro* del NSQ en roedores. Los experimentos consistieron en un monitoreo continuo en tiempo real de la dinámica de cientos de neuronas individuales en rebanadas del NSQ a través de métodos bioluminiscentes que permiten la detección de transcripción celular periódica. Por lo tanto, tomaremos una cantidad de $N = 100$ osciladores y 3 muestras para generar una serie de datos que permitan confeccionar un histograma con la distribución de periodos. Estos datos pueden ser transformados al dominio de las frecuencias a través de $\omega = 2\pi/T$ para lograr determinar la distribución de frecuencias $g(\omega)$ a partir de la cual se sortean las frecuencias ω_i de los osciladores.

5.3.2 Modelado de ciclos luz-oscuridad

Una vez adaptado el modelo de Kuramoto a condiciones experimentales reales, estamos en condiciones de agregar más ingredientes a nuestro sistema para ampliar las fronteras del modelado. Incorporamos en las simulaciones un término extra a las ecuaciones de Kuramoto (Ec. (3.15)). Este *zeitgeber* externo cumplirá el rol de simular ciclos de luz-oscuridad con periodos de 24h. Es decir que el término extra será una perturbación periódica con una dada amplitud b y frecuencia $\omega_z = 0.262$ 1/h:

$$b \sin(\omega_z t - \theta_i) \quad (5.8)$$

Sabiendo que solo una porción del total de células de NSQ son capaces de recibir información lumínica a través de tracto retino hipotalámico [12, 31], perturbaremos solo un 10% de los osciladores de la red elegidos al azar. Es decir que, la dinámica de la fase

de ese 10% esta gobernada por las Ec. (3.15) que la dinámica del resto estará gobernada por las Ec. (4.11)

Estudiaremos como afecta la presencia de este tipo de perturbación a la sincronización de los osciladores a través de la misma técnica usada para el modelo en ausencia de *zeitgeber*. Con el fin de asegurarnos de que el parámetro se anule en la fase desordenada, definimos un parámetro de orden sobre aquellos osciladores que no están sometidos a la perturbación externa

$$\tilde{r}(t) = \frac{1}{N_p} \sqrt{\left(\sum_{\theta_i \in \Theta} \cos(\theta_i(t)) \right)^2 + \left(\sum_{\theta_i \in \Theta} \sin(\theta_i(t)) \right)^2} \quad (5.9)$$

donde Θ es el conjunto de N_p osciladores sin perturbar.

Para un sistema de $N = 1024$ osciladores elegimos distintos valores de b para estudiar el comportamiento del parámetro \tilde{r} en función de λ en una red completamente conectada, redes SW y redes ER. Para el caso de una red completamente conectada construimos un diagrama de fase b vs λ para estados sincronizados y desincronizados del sistema estimando el valor λ_c a través de la determinación de los picos de la susceptibilidad para tamaños grandes del sistema.

5.3.3 Frecuencia media

Una vez que introducimos la perturbación periódica, estamos en condiciones de analizar el fenómeno de encarrilamiento de los osciladores con el *zeitgeber*. Como explicamos en las secciones anteriores, al principio de cada simulación se determinan las frecuencias naturales ω_i de los osciladores, las condiciones iniciales de la ecuaciones de Kuramoto y se genera una red usando el algoritmo generador correspondiente a la topología deseada. A este proceso ahora le sumamos la elección al azar de un 10% de los osciladores a los cuales se les agrega el termino perturbativo. En cada muestra que simulemos para un b fijo, tendremos identificadas a ambas poblaciones de osciladores (los que fueron perturbados y los que no) para analizar como evolucionan sus frecuencias al tomar distintos valores de λ . Para esto mediremos la frecuencia media de cada uno de ellos usando [32]:

$$\Omega_i = \frac{1}{t_f - t_1} \int_{t_1}^{t_f} \dot{\theta}_i(t) dt \quad (5.10)$$

$$\Omega_i = \frac{\theta_i(t_f) - \theta_i(t_1)}{t_f - t_1} \quad (5.11)$$

Donde t_f es el tiempo final de integración numérica y t_1 es algún tiempo necesariamente mayor al tiempo transitorio del sistema.

La frecuencia media nos permitirá identificar la formación de clusters con la misma frecuencia en la red. Cabe destacar que la estimación del tiempo transitorio se realiza de una manera análoga a la que se explico en la Sección 5.1. Para cada valor de λ , estimaremos por un lado la frecuencia media promedio de los osciladores perturbados y,

por otro lado, la de los osciladores sin perturbar.

Parte III

Resultados y Discusiones

Capítulo 6

Modelo de Kuramoto en Redes Complejas

A continuación presentamos los resultados de las simulaciones numéricas realizadas y discusiones al respecto.

6.1 Sincronización en redes completamente conectadas

Las primeras simulaciones fueron hechas sobre el modelo de Kuramoto en una red completamente conectada. Para asegurarnos que las ecuaciones fueron implementadas correctamente, hacemos una prueba con $N = 20$ osciladores. A las 20 ecuaciones diferenciales se les imponen condiciones iniciales generadas a partir de una distribución normal con media π y varianza 2, de forma tal que las fases iniciales se encuentren en el intervalo $[0, 2\pi)$. Las frecuencias naturales fueron elegidas según una distribución Gaussiana con media $\mu_\omega = 0$ y varianza $\sigma_\omega = 1$:

$$g(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_\omega} e^{-\frac{(\omega-\mu_\omega)^2}{2\sigma_\omega^2}} \quad (6.1)$$

Con esta configuración y fijando el valor de la fuerza de acoplamiento en $\lambda = 2.5$ se integran las ecuaciones diferenciales y se obtienen los datos de la fase de los 20 osciladores para inspeccionar como es el comportamiento de la fase acumulada a lo largo del tiempo (Ver Figura 6.1).

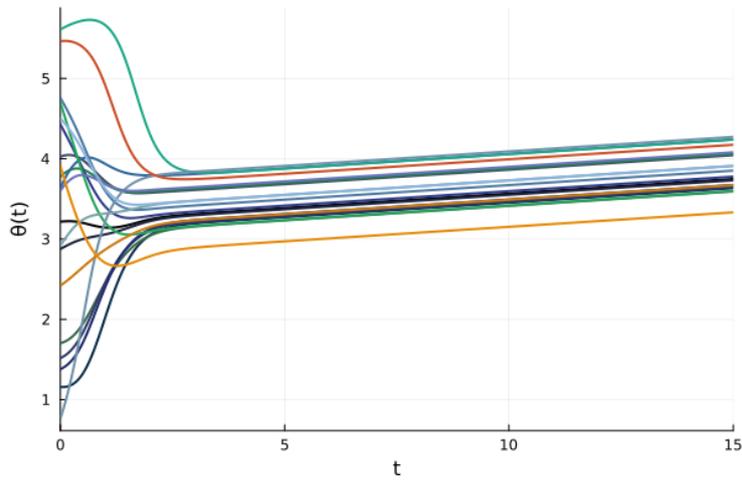


Figura 6.1: Fase acumulada para $N = 20$ osciladores y para $\lambda = 2.5$. Cada curva representa la fase de un oscilador en el tiempo. Se puede ver como inicialmente están distribuidas en el intervalo correspondiente y con el tiempo comienzan a mantener una relación estable entre ellas.

Como se puede ver, las fases de los osciladores para esta configuración establecen una relación de fases constante entre sí luego de un tiempo transitorio. Por lo detallado en la Sección 2.2, sabemos que una de los principales indicadores de la sincronización es la coherencia de fases.

Con esta misma configuración, se aumenta el número de osciladores a $N = 128$ y se vuelve a simular el sistema pero para distintos valores de la fuerza de acoplamiento λ de forma tal de recorrer un intervalo de valores desde $\lambda = 1.2$ hasta $\lambda = 3.4$ con un paso $\Delta\lambda = 0.2$ y para un intervalo de pasos temporales de integración desde $t = 0$ hasta $t = 25$. Con los datos extraídos de las simulaciones, se calcula el parámetro de orden dado por Ec.(5.1) en función del tiempo. Los resultados se muestran en la Figura 6.2

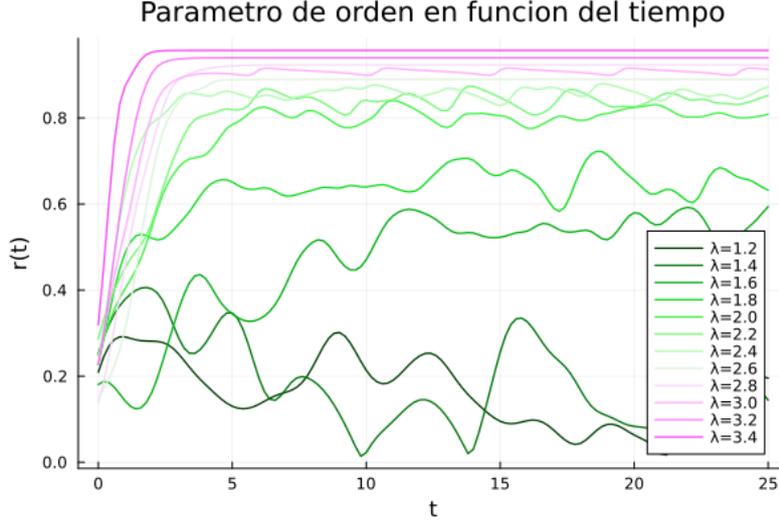


Figura 6.2: Parámetro de orden en función del tiempo calculado a partir de la evolución temporal de $N = 128$ osciladores. Cada curva corresponde a un valor en particular de la fuerza de acoplamiento λ .

Las simulaciones de la evolución del parámetro de orden $r(t)$ muestran que existe un umbral de transición para la fuerza de acoplamiento λ por debajo del cual los osciladores actúan de forma desincronizada, es decir, que las fases circulan aleatoriamente en el círculo unitario sin mantener una coherencia entre ellas. Para valores bajos de λ se observa como la coherencia de fases disminuye aun por debajo de la coherencia que tiene el sistema debido a las condiciones iniciales. Para valores de λ por encima de este umbral, el parámetro r sufre un incremento abrupto durante un tiempo transitorio τ_e hasta que se detiene su crecimiento y se mantiene oscilando dentro de un rango de valores pequeño. Este rango de valores entre los cuales el parámetro de orden oscila se hace cada vez mas pequeño y cada vez mas cercano a $r = 1$ a medida que aumenta la fuerza de acoplamiento. Este umbral corresponde, en el limite termodinámico, al valor crítico λ_c de la fuerza de acoplamiento para el comienzo de la sincronización en el modelo de Kuramoto.

Se puede visualizar que ocurre con la fase y las frecuencias medias de los osciladores. Con $N = 512$, y para algunos valores de λ , se grafican las fases de todos los osciladores en la circunferencia unitaria para $t = t_f$ y la frecuencia media (Ec. (5.11)) de cada uno de ellos en función de sus frecuencias naturales (Ver Figura 6.3).

Se observa como para $\lambda = 1.4$, las fases se encuentran distribuidas a lo largo de toda la circunferencia unitaria y las frecuencias de los osciladores se ubican al rededor de $\Omega = 0$ (Figura 6.3 (a) y (c)). Al tomar un valor mas grande de la fuerza de acoplamiento $\lambda = 2.5$ vemos que las fases tienden a acumularse en el tercer cuadrante indicando una cierta coherencia entre ellas (Figura 6.3 (b) y (d)) y también se observa como se bloquean las frecuencias medias en $\Omega = 0$ correspondiente al valor medio de la distribución de frecuencias utilizada en la Ec. (6.1). Notese que en la Figura 6.3 (d) existen osciladores que no ajustan sus frecuencias a λ grandes. Esos osciladores presentan frecuencias naturales mas elevadas de la media, lo que indica que, en el proceso de bloqueo de frecuencias,

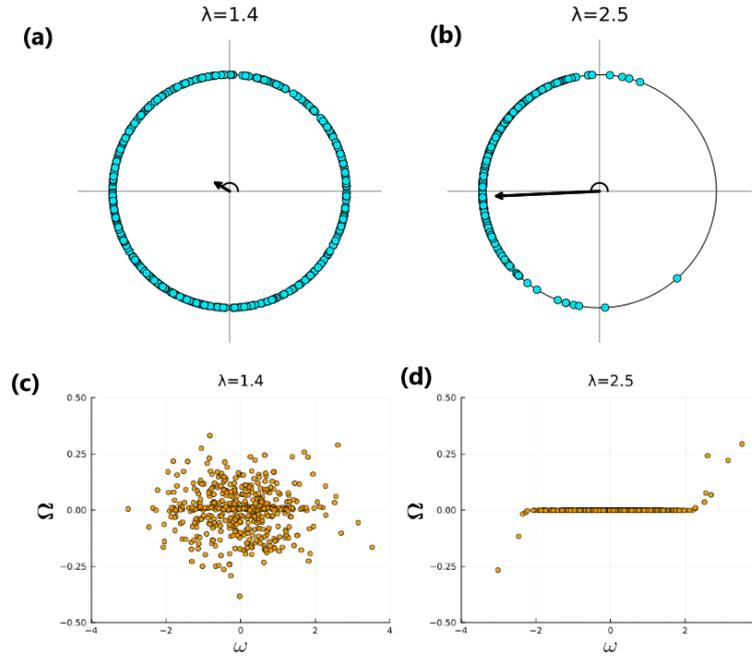


Figura 6.3: Las Figuras (a) y (b) muestran la fase de los $N = 512$ osciladores en la circunferencia unitaria para dos valores distintos de la fuerza de acoplamiento: $\lambda = 1.4$ y $\lambda = 2.5$. Por otro lado, las Figuras (c) y (d) muestran las frecuencias medias de todos los osciladores en función de sus frecuencias naturales para los dos valores de λ mencionados.

aquellos osciladores con frecuencias similares a la media comienzan a compartir una frecuencia común antes que aquellos osciladores con frecuencias más alejadas de la media.

Análisis de escala de tamaño finito

Para caracterizar cuantitativamente la transición de fase observada cualitativamente implementamos la teoría de análisis de escala de tamaño finito (Ver Sección 5.2). En primer lugar, estimamos el tiempo transitorio necesario para que el sistema alcance un estado estacionario. Elegimos $\lambda = 1.6$ para obtener la evolución $r(t)$ del parámetro de orden con distintos tamaños del sistema. Se encontró una dependencia lineal del tiempo transitorio inicial con el tamaño N del sistema, por lo que estimamos que, para los valores de N que utilizaremos es suficiente con tomar $t_f = 25$ como el tiempo final para asegurarnos de que el sistema en $r(t_f)$ alcanzó a un estado estacionario.

Una vez establecidos todos los parámetros, el proceso de simulación es el siguiente, se elige un rango de valores de λ dentro del cual se encuentre el umbral mencionado para caracterizarlo. Se estableció un rango entre $\lambda = 1.2$ y $\lambda = 2.1$ y se recorre dicho rango con un paso de $\Delta\lambda = 0.2$. Para cada valor de λ se simulan 100 muestras del sistema a partir de las cuales se obtienen 100 valores de $r(t_f)$. Usando estos datos calculamos el parámetro de orden $r(\lambda)$ promediando sobre las muestras y repitiendo las simulaciones para 32, 128, 512, 1024, 2048 y 4096 osciladores (Ver Figura 6.4)

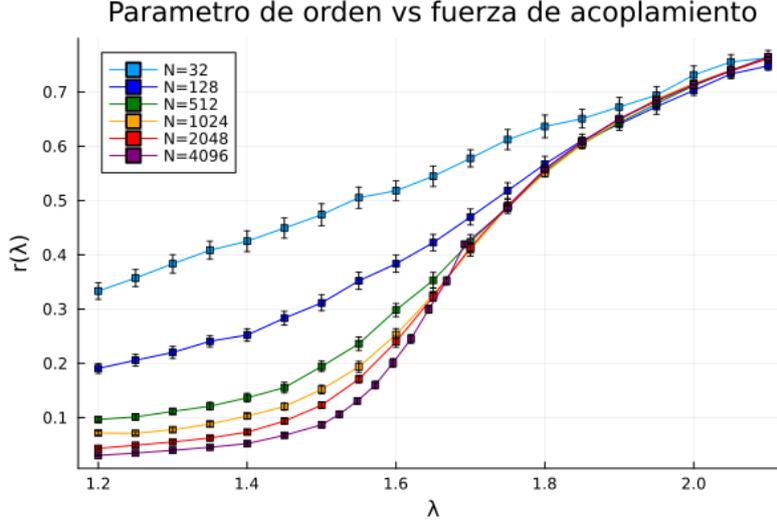


Figura 6.4: Parámetro de orden en función de λ para distintos tamaños de red. Cada curva se obtuvo luego de promediar 100 muestras con el mismo número de osciladores que evolucionaron a partir de condiciones iniciales y frecuencias naturales estadísticamente diferentes.

Lo primero que observamos es como el aumento progresivo de la fuerza de acoplamiento favorece a la sincronización de los osciladores. Además vemos que, a medida que aumenta la cantidad total de osciladores, la región donde ocurre el comienzo de la sincronización tiende a achicarse quedando mejor definida la zona de transición. Esto es compatible con el hecho de que, en el límite termodinámico, existe una transición a un estado sincronizado en el punto crítico dado λ_c .

Recordando la expresión analítica para la fuerza de acoplamiento crítica dada por la Ec. (3.12) y teniendo en cuenta la distribución de frecuencias $g(\omega)$ utilizada (Ec. (6.1)), podemos calcular el valor exacto que toma λ_c en el límite termodinámico:

$$\lambda_c = \frac{2\sqrt{2\pi}}{\pi} \tag{6.2}$$

$$\lambda_c = 1.59677$$

Con los datos de la Figura 6.4 se calcula la susceptibilidad usando la Ec. (5.3) y se determina la posición de los picos de la misma en función del tamaño del sistema (Ver Figura 6.5).

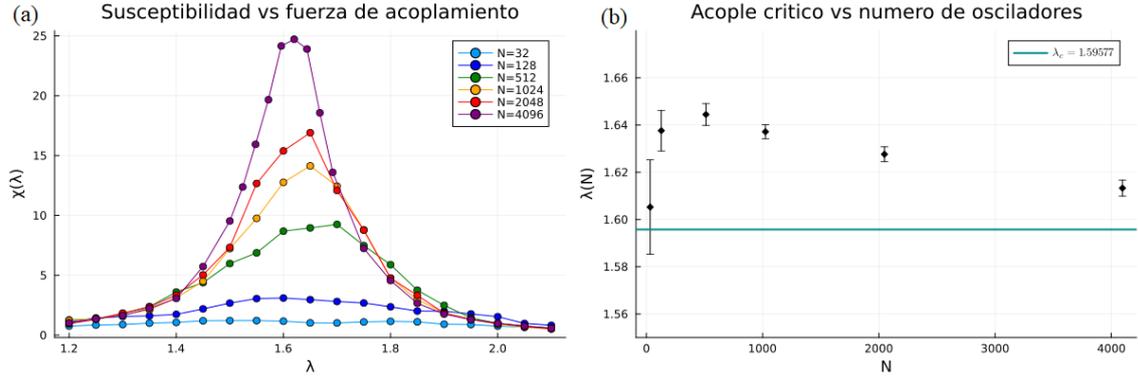


Figura 6.5: (a) Susceptibilidad de la red calculada usando la Ec. (5.3) para cada uno de los tamaños del sistema simulados. (b) Se muestra a que valor de λ se produce el pico de la susceptibilidad en función del tamaño del sistema. La línea celeste denota el valor λ_c calculado analíticamente.

En la Figura 6.5 vemos que, a medida que el tamaño del sistema aumenta, los picos de las susceptibilidad se vuelven mas definidos, son de mayor magnitud y tienen a desplazarse hacia la izquierda. Este fenómeno es un claro indicador de la existencia de efectos de tamaño finito en el sistema. Para estudiar la posición de los picos se confecciona un ajuste Gaussiano a cada conjunto de datos y se grafica la posición del máximo de la susceptibilidad en función del tamaño del sistema. Al aumentar N no solo disminuye la barra de error de los ajustes, si no que vemos que la posición de los picos tiende a acercarse al valor crítico λ_c .

A continuación implementamos el análisis de escala de tamaño finito a través de la técnica de colapso de curvas para determinar el punto de cruce correspondiente a $\lambda = \lambda_c$. Siguiendo el método de análisis de escala explicado en la Sección 5.2, graficamos $rN^{\beta/\bar{\nu}}$ en función de λ para encontrar un punto de intersección y estimar el valor de λ_c

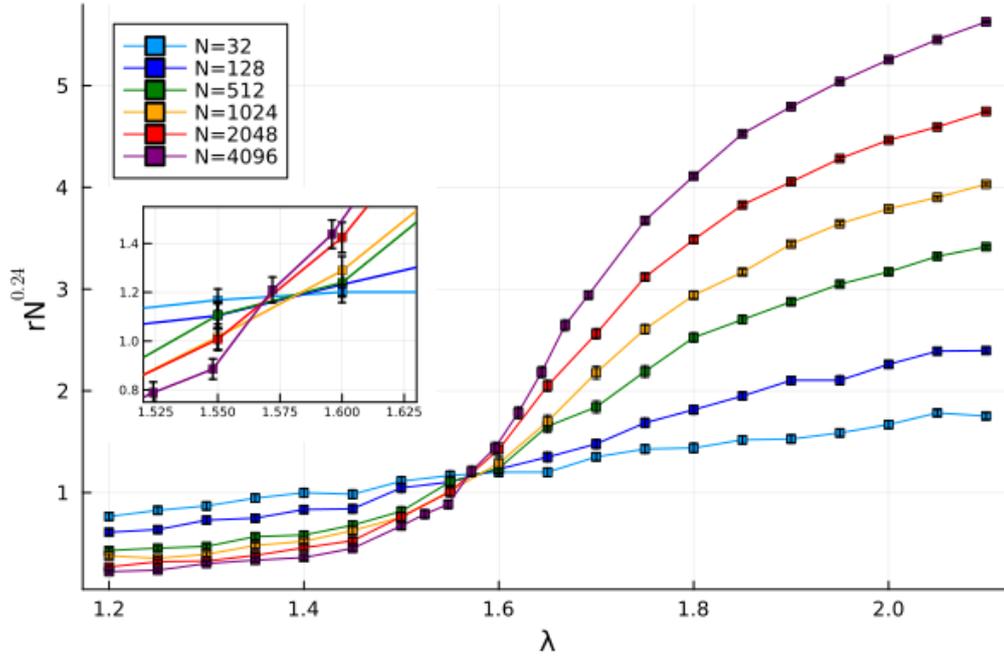


Figura 6.6: Re-escalo del parámetro de orden como $rN^{\beta/\bar{\nu}}$ vs λ para $\beta/\bar{\nu} = 0.24$. La subfigura muestra acercamiento a la zona de intersección.

En la Figura 6.6 se muestra como al variar el cociente $\beta/\bar{\nu}$ se genera un punto de cruce en valores de λ en la zona de transición. Una vez encontrado este punto se toma cada par de puntos consecutivos correspondientes a un mismo tamaño del sistema en las la vecindad de $\lambda = 1.55$ y $\lambda = 1.6$ (Ver Sub-Figura 6.6). A cada par de puntos se le asigna su propia recta y luego se calculan todos los puntos de intersección entre ellas para luego promediarlos entre sí y obtener un valor promedio y su desviación estándar. En este punto volvemos a variar ligeramente el valor del cociente $\beta/\bar{\nu}$ hasta encontrar cuanto vale el cociente que minimiza la desviación estándar de los puntos de intersección entre las rectas y tomamos el promedio de los puntos de intersección como λ_c . Encontramos que, para $\beta/\bar{\nu} = 0.24 \pm 0.01$, la fuerza crítica de acoplamiento es $\lambda_c = 1.58 \pm 0.03$. El valor del cociente $\beta/\bar{\nu}$ coincide con el encontrado por Hong en sus simulaciones ($\beta/\bar{\nu} = 0.25$) [26].

Con estos resultados logramos reproducir numéricamente los resultados analíticos de Kuramoto [16] y ampliamos el trabajo previo del grupo [28] al implementar la teoría de análisis de escala de tamaño finito como método para determinar λ_c . Esto nos da una base firme para introducir nuevas topologías en las simulaciones.

6.2 Redes Aleatorias y Small World

Al cambiar la topología de la red seguiremos pasos similares al caso de la red completamente conectada de la Sección 6.1 pero con algunos cambios. En primer lugar, las ecuaciones diferenciales que integraremos numéricamente ahora están dadas por la Ec. (4.11), en donde, para redes aleatorias (ER) de N osciladores y con probabilidad de conexión p , el grado medio es $\langle k \rangle_{ER} = p(N - 1)$. Para redes Small World (SW) de N osciladores con cada nodo conectado hasta su k -ésimo vecino y con probabilidad de reconexión q , el grado medio es $\langle k \rangle_{SW} = 2k$. Entonces, las ecuaciones a integrar son:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \frac{\lambda}{\langle k \rangle} \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i), \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (6.3)$$

Se estudió, en ambas topologías, la evolución temporal del parámetro de orden para determinar los límites de integración necesarios para asegurarnos de que $r(t_f)$ corresponda a un estado estacionario del sistema concluyendo que los límites temporales serán desde $t = 0$ hasta $t = 17$ con un paso de integración $\Delta t = 0.2$. Fijamos el tamaño del sistema en $N = 1024$ y recorreremos valores de λ desde $\lambda = 0.5$ hasta $\lambda = 4.5$ con un paso $\Delta \lambda = 0.2$ para redes ER. Para redes SW extendemos los valores hasta $\lambda = 5.5$. Conservando estos parámetros sorteamos 10 redes ER para cada valor de p (q en el caso de redes SW) y 90 muestras por cada red para calcular $r(\lambda)$ usando el doble promedio de la Ec. (5.2). Los resultados para ambas topologías se muestran en la Figura 6.7

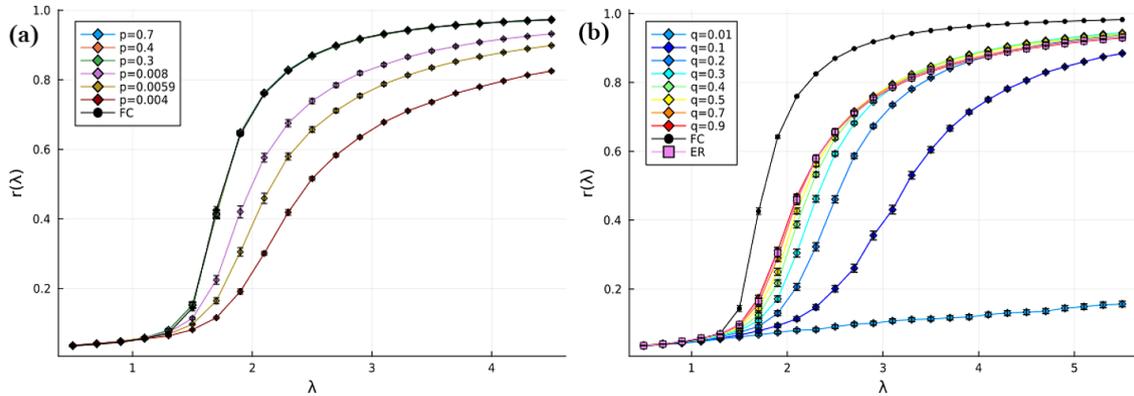


Figura 6.7: **(a)** Parámetro de orden en redes ER en función de la fuerza de acoplamiento y para distintos valores de probabilidad de conexión p . Para cada curva se realizó un doble promedio sobre 10 redes con 90 muestras por red. **(b)** Parámetro de orden en redes SW con $\langle k \rangle = 6$ en función de la fuerza de acoplamiento y para distintos valores de probabilidad de reconexión q obtenido luego de promediar sobre 10 redes con 100 muestras por red. Se agregó adicionalmente una curva correspondiente a redes ER con $p = 0.0059$. En ambos casos se muestra a modo de comparación el comportamiento de $r(\lambda)$ en una red completamente conectada representada por "FC" por sus siglas en inglés (Fully Connected).

En la Figura 6.7 (a) vemos como depende la curva del parámetro de orden respecto a λ con la probabilidad de conexión p en redes ER. Se observa que, a menor p , mayor es la

fuerza necesaria para que los osciladores alcancen la coherencia de fases y se sincronicen, lo cual es lógico ya que con valores bajos p hay una conectividad baja en la red haciendo que el grado medio de cada nodo sea bajo. En pocas palabras, mientras mas desconectados entre sí estén los osciladores, mas difícil será que logren sincronizarse. Observamos también que para probabilidades $p \gtrsim 0.1$, el comportamiento del sistema en cuanto a su sincronización coincide con el de una red completamente conectada.

En la Figura 6.7 (b) tenemos la dependencia del parámetro de orden con la probabilidad de reconexión q en redes SW. Vemos que para $q \gtrsim 0.5$ las curvas son similares entre si, es decir que aumentar la probabilidad q por encima de ese valor no mejora notablemente la sincronización en el sistema.

Se agregó también sobre la Figura 6.7 (b) un conjunto de datos de redes ER correspondientes a una probabilidad $p = 0.0059$. Al elegir esta probabilidad, se cumple que el grado medio de las redes ER coincide con el de las redes SW para $N = 1024$:

$$\langle k \rangle_{ER} = \langle k \rangle_{SW} \quad (6.4)$$

Usando las expresiones explicitas los los grados medios de cada red, despejamos p :

$$p = \frac{2k}{(N-1)} \quad (6.5)$$

De esta manera es posible hacer una comparación directa entre ambas topologías, donde observamos que para $q \gtrsim 0.5$, las redes SW se comportan de forma similar a una red ER con $p = 0.0059$.

Elegimos una probabilidad fija $q = 0.5$ para hacer un análisis de escala a tamaño finito en el sistema en redes SW de la misma manera que se hizo para redes completamente conectadas con lo cual estimamos un valor critico de la fuerza de acoplamiento de $\lambda_c^{SW} = 1.75 \pm 0.05$. En la Figura 6.8 mostramos el colapso de curvas.

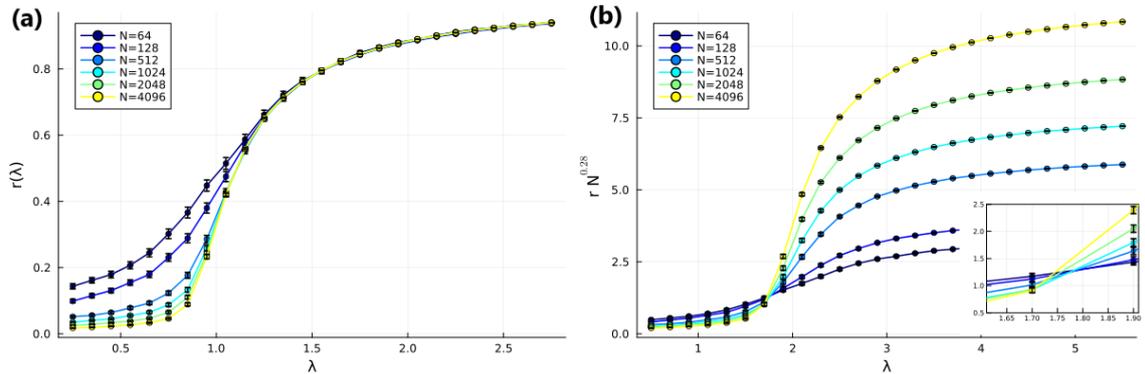


Figura 6.8: En la Figura (a) se observa el comportamiento de $r(\lambda)$ para distintos tamaños del sistema habiendo promediado sobre 10 redes SW con $\langle k \rangle = 6$ y $q = 0.5$, y sobre 90 muestras por red. A estos datos se los re-escala en la Figura (b) con un valor de $\beta/\bar{v} = 0.28 \pm 0.1$ para determinar el cruce de curvas como se muestra en la sub-figura.

Esto nos muestra que, usando una red con una densidad de conexiones baja respecto a

una red completamente conectada, se sigue observando un comportamiento sincronizado macroscópico pero con un valor de λ_c mayor al caso de la red completamente conectada. Notemos además que para $q = 0.01$, el sistema no sincroniza en comparación a otros valores de q utilizados. Concluimos que la presencia de atajos en la red que disminuyen la longitud topológica promedio favorecen mucho al proceso de sincronización.

Por último, en la Figura 6.9 estudiamos el coeficiente de clustering y la longitud topológica promedio para redes SW con $\langle k \rangle = 6$ y para distintos tamaños del sistema.

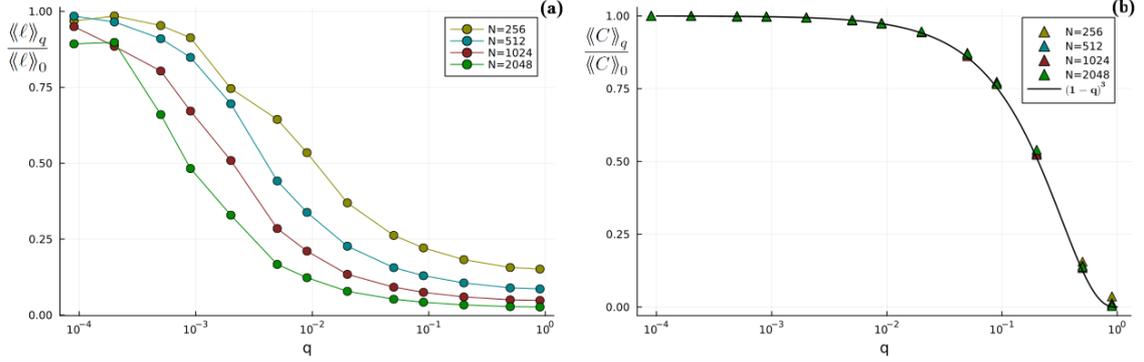


Figura 6.9: **(a)** Distancia topológica promedio y **(b)** coeficiente de clustering para redes SW con $\langle k \rangle = 6$ en función de la probabilidad de reconexión q y para distintos tamaños N de la red. Ambas cantidades se encuentran normalizadas con $\langle\langle C \rangle\rangle_0$ y $\langle\langle \ell \rangle\rangle_0$ correspondientes a redes regulares.

En el panel (a) de la Figura 6.9 vemos como, para valores de q cercanos a 1, el camino topológico promedio relativo decrece a medida que aumenta el tamaño N de la red. Por otro lado, en el panel (b), vemos que el coeficiente de clustering no sufre cambios significativos al hacer variar el tamaño del sistema. Además, podemos verificar que el coeficiente de clustering obedece el comportamiento funcional con q establecido por la Ec. 4.9.

Vemos que para una probabilidad de reconexión $q = 0.1$ se tiene una distancia topológica promedio cercana a cero y un coeficiente de clustering alto de aproximadamente un 75% del coeficiente de clustering correspondiente a una red regular. Según lo discutido en la Sección 4.3.3, podemos considerar que, para este valor de q , nos encontramos en el régimen de SW de la red con coeficiente de clustering alto y distancia topológica promedio baja. Si observamos nuevamente la Figura 6.7, vemos que el sistema exhibe una transición a un estado sincronizado para $q = 0.1$, siendo esto consistente con los resultados expuestos en [26].

Capítulo 7

Adaptacion del modelo de Kuramoto al NSQ

Hasta este punto se utilizaron unidades arbitrarias para todas las variables con el objetivo de corroborar nuestros resultados con los trabajos de Kuramoto y de Hong [16, 17, 26] y de esta forma lograr poner a punto el sistema para luego adaptar las simulaciones a condiciones experimentales reales.

7.1 Adaptación de modelo a datos experimentales

Siguiendo lo explicado en la Sección 5.3, buscamos obtener una distribución de frecuencias basada en datos experimentales reales hechos sobre el NSQ [11]. Partimos de la suposición de que los periodos medidos en las células de NSQ corresponden a una distribución Gaussiana:

$$g(T) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_T} e^{-\frac{(T-\mu_T)^2}{2\sigma_T^2}} \quad (7.1)$$

Donde, siguiendo los resultados de los experimentos, tomaremos $\mu_T = 23h$ y por simplicidad la desviación sera $\sigma_T = 1$. Actualmente es posible medir los periodos de entre 100 y 200 células y hasta 3 experimentos independientes en rebanadas *in-vitro* del NSQ en roedores. Por lo tanto, tomaremos una cantidad de $N = 100$ osciladores y 3 muestras para generar una serie de datos que permitan confeccionar un histograma con la distribución de períodos (Ver Figura 7.1 (a)). Representamos estos datos generados a través de un histograma para los períodos y transformamos los datos mediante $\omega = 2\pi/T$ para obtener otro histograma para las frecuencias de los osciladores (Ver Figura 7.1 (b)).

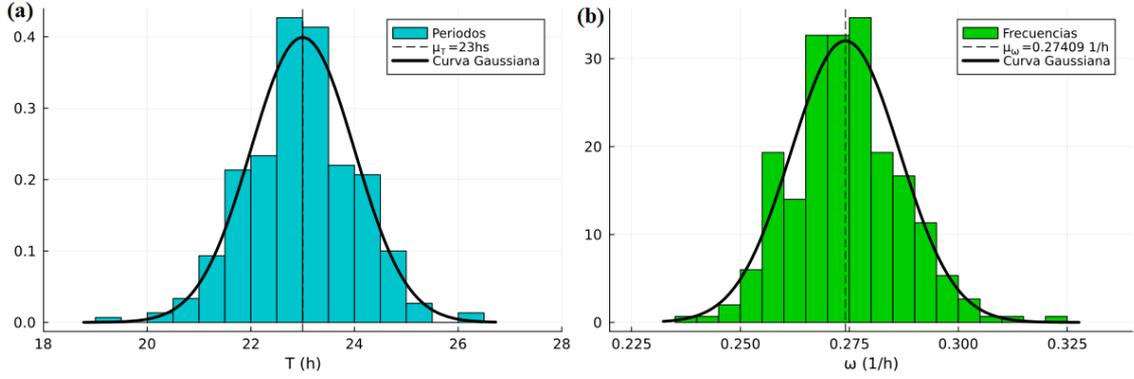


Figura 7.1: **(a)** Distribución de periodos correspondientes a $N = 100$ osciladores y 3 realizaciones independientes. Los datos fueron generados a partir de una distribución Gaussiana con media $\mu_T = 23h$ y $\sigma_T = 1h$. **(b)** Distribución de frecuencias obtenida al transformar los datos. Las frecuencias presentan un valor medio $\mu_\omega = 0.2739h$ y una desviación $\sigma_\omega = 1.22 \times 10^{-2} 1/h$.

A través de un ajuste Gaussiano se obtiene el valor medio y la desviación estándar de la distribución de frecuencias asociadas a las células de NSQ, la cual será utilizada en las Secciones siguientes para generar las frecuencias naturales de los osciladores. Con esto podemos estimar cual es valor de la fuerza crítica de acoplamiento en una red completamente conectada, según la Ec. (3.12), que habiendo adaptado las frecuencias naturales a los datos experimentales es $\lambda_c = 0.01947$.

7.2 Kuramoto captura la dinámica de las fases en corrida libre en rebanadas del NSQ

Una vez adaptados los parámetros del modelo de Kuramoto a datos experimentales del NSQ, simulamos la evolución temporal del modelo en una red completamente conectada para observar cualitativamente la fase acumulada de cada uno de los osciladores a través de una Figura análoga a 6.1.

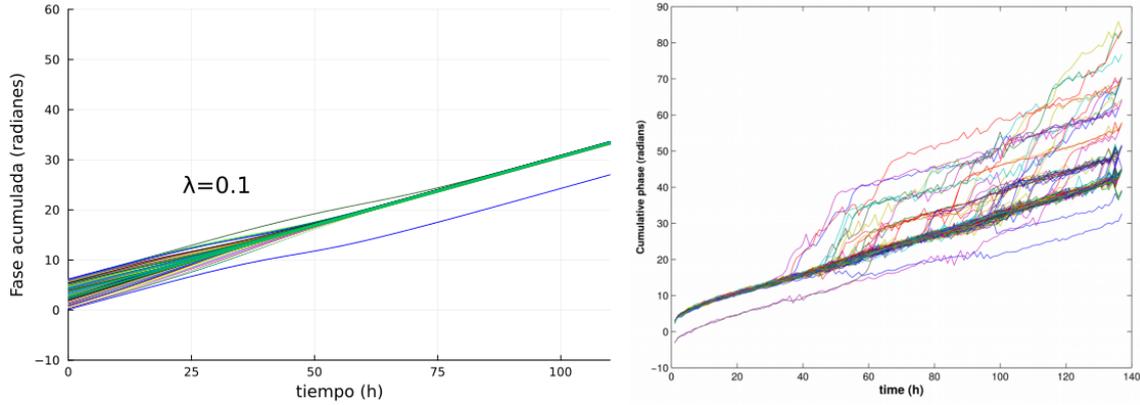


Figura 7.2: **(a)** Fase acumulada correspondiente a $N = 242$ osciladores Kuramoto simulados sobre una red completamente conectada en ausencia de una perturbación externa. **(b)** Fase acumulada de 242 células extraídas de una rebanada de NSQ de ratón a edad embrionaria E15 [33].

En la Figura 7.2 (a) se observa la fase acumulada de los osciladores de nuestras simulaciones. Inicialmente, hasta aproximadamente un paso temporal $t = 50h$, se observa un estado transitorio que atraviesa el sistema antes de alcanzar un estacionario. Esto es algo propio de las simulaciones que no tiene contraparte en los datos reales.

Por otro lado, en la Figura 7.2 (b) se muestra la fase acumulada de 242 células extraídas de una rebanada de NSQ de ratón en edad embrionaria E15. La rebanada fue mantenida en cultivo (*in vitro*) durante casi 6 días. Cada trazo en la Figura 7.2 (b) representa la fase acumulada de una célula de NSQ en el tiempo y son extraídas a partir de señales bioluminiscentes en la rebanada [33]. Es importante resaltar que a esta edad embrionaria, las conexiones del NSQ con las células fotosensibles de la retina no se han desarrollado (este proceso comienza luego del nacimiento). Esto implica que las oscilaciones observadas en las células del NSQ en este experimento no están perturbadas por los cambios ambientales de luz-oscuridad, lo cual constituye una situación análoga a la de corrida libre. Cualitativamente, se puede observar que la mayoría de las células detectadas en la rebanada de NSQ a E15 presentan una fase acumulada que aumenta de forma lineal con el tiempo. Dicho aumento se ve con mayor claridad durante las primeras 32h del experimento.

Pasadas las 32h, se presentan "saltos de fase" durante tiempos transitorios diferentes (que no fueron aún caracterizados experimentalmente), hasta que vuelven a re-establecer relaciones de fase estables. Se hipotetiza que los saltos se deben a la pérdida progresiva de señales sincronizantes *in vivo* que no pueden ser sintetizadas *in vitro*, por lo que la sincronización entre células es más débil (es decir, existiría una disminución del acoplamiento efectivo del sistema al pasar de la situación *in vivo* hacia la *in vitro*). Más allá de los saltos de fase observados experimentalmente en algunos osciladores, la tendencia general en las primeras 32h es similar a la observada en nuestras simulaciones: las fases de los osciladores aumentan linealmente en el tiempo. Esto sustenta la elección del modelo de Kuramoto para representar la dinámica de estas células. Sería interesante explorar en el

futuro si y cómo nuestras simulaciones pueden explicar el comportamiento de los saltos de fase observados experimentalmente.

7.3 Sincronización en presencia de *zeitgeber*

En esta sección estudiamos la influencia de una perturbación externa sobre los osciladores de la red a través de su capacidad de sincronizarse para distintos valores de b de la intensidad de la perturbación tomando un sistema de $N = 1024$ osciladores en total y perturbando un 10% de ellos. La dinámica de los osciladores perturbados está dada por la Ec. (3.15). Además, exploramos que ocurre con las frecuencias medias de los osciladores que reciben la perturbación externa y la de aquellos osciladores que no la reciben, siguiendo lo estudiado en trabajos previos del grupo [28].

7.3.1 Red completamente conectada

El primer paso fue estimar el tiempo transitorio del sistema. Para esto se trabajó con 100 muestras de $N = 1024$ osciladores de los cuales un 10% se encuentra perturbado según la Ec. (3.15) y con $b = 0.1$, un tiempo de integración numérica hasta $t = 1500h$ con un paso $\Delta t = 2h$ y valores de la fuerza de acoplamiento desde $\lambda = 0$ hasta $\lambda = 0.16$ con paso $\Delta\lambda = 0.003$. En la Figura 7.3 se ven algunas de las muestras simuladas del parámetro de orden $r(t)$ para distintos valores específicos de λ .

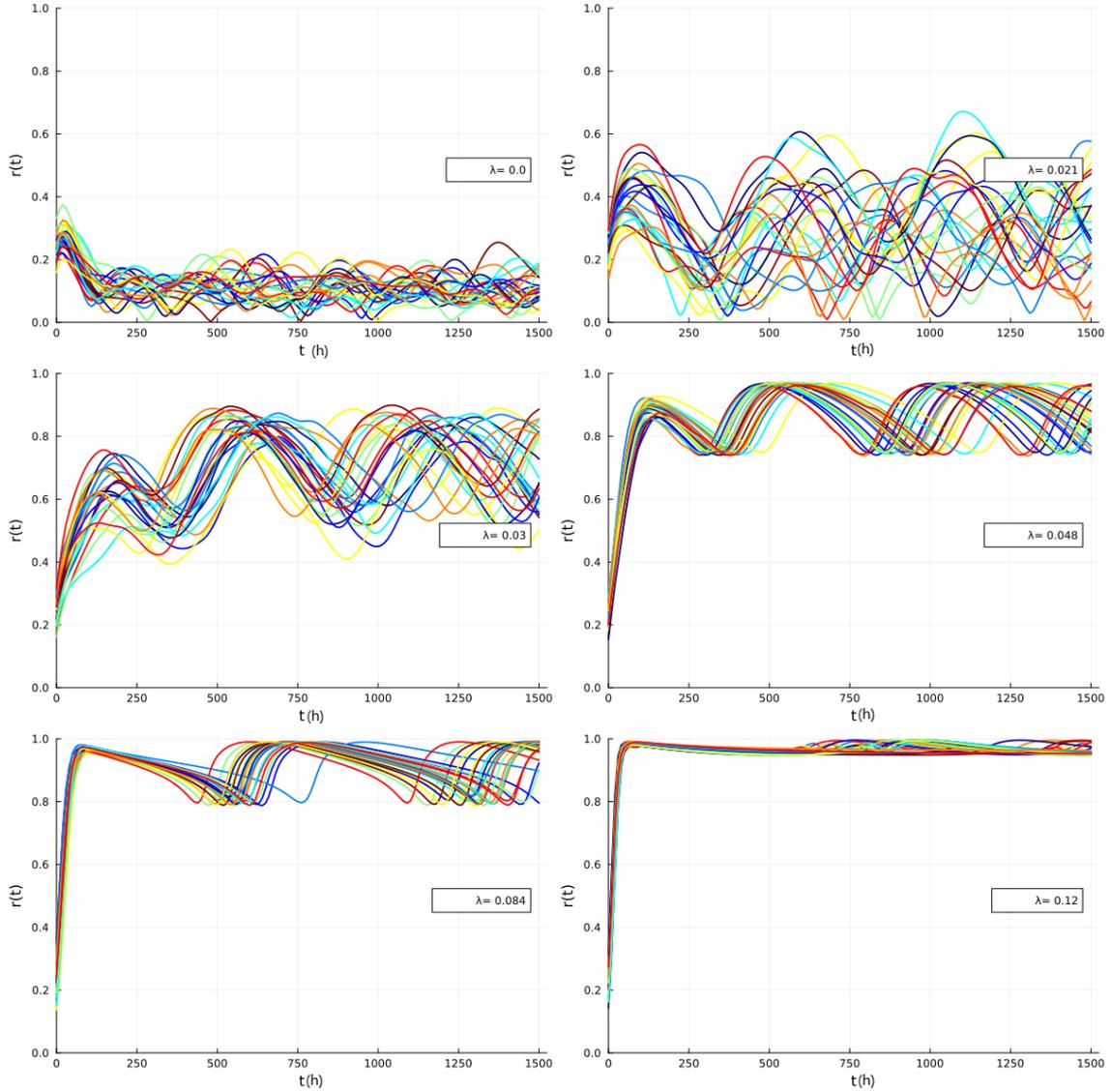


Figura 7.3: Evolución del parámetro de orden $r(t)$ para $N = 1024$ y $b = 0.1$. En cada figura se ven 20 de las 100 muestras simuladas para ciertos valores λ .

A partir de estos resultados podemos estimar que, para valores de $t \geq 800h$, tenemos garantizado que el sistema alcanzó su estado post-transitorio. Sin embargo, podemos ver que a medida que la fuerza de acoplamiento empieza a ser lo suficientemente fuerte para que exista cierta coherencia de fases, el parámetro parece ordenarse en el sentido que exhibe oscilaciones periódicas. Esto es un fenómeno que no se hacía presente en la simulaciones del modelo de Kuramoto en ausencia de *zeitgeber* y que fue previamente caracterizado en el grupo [28].

A continuación estudiamos el parámetro de orden \tilde{r} dado por la Ec. 5.9 y su com-

portamiento para distintos valores de b . Además, usando la metodología descrita en la Sección 5.3.3, identificamos ambas poblaciones de osciladores y calculamos las frecuencias medias promedio para cada una de ellas repitiendo el proceso para valores desde $\lambda = 0$ hasta $\lambda = 0.24$. Se deja evolucionar el sistema hasta $t_f = 1500h$ y calculamos las frecuencias medias en todos los valores de λ recorridos usando la Ec. (5.11) con $t_1 = 752h$.

En la Figura 7.4 (a) observamos una dependencia del parámetro \tilde{r} (Ver Ec. 5.9) sobre los osciladores sin perturbar con λ muy similar al caso de las simulaciones en ausencia de *zeitgeber*. Para valores bajos de λ , el parámetro es del orden de $\tilde{r} \approx 0.1$ indicando una baja coherencia de fase entre osciladores. Mientras que al incrementar λ , se produce una transición en la que los osciladores presentan coherencia de fases. En particular observamos como, a medida que aumenta b , se produce un leve incremento de la coherencia de fases justo antes de la transición.

Lo novedoso de estas simulaciones es el comportamiento introducido debido al *zeitgeber*. Podemos ver que la presencia de un término perturbativo influye en la sincronización de los osciladores no perturbados directamente. A medida que b aumenta observamos que la transición ocurre para valores de λ ligeramente mayores. En particular, identificamos que a partir de $b = 0.05$, los datos de la simulaciones se encuentran superpuestos indicando que la transición tiene lugar en un valor de λ muy similar entre todos ellos.

En la Figura 7.4 (b) se observó que, para el conjunto de osciladores independientes, en valores de λ bajos, la frecuencia media fue muy similar a la media de la distribución de frecuencias obtenida al adaptar el modelo de Kuramoto a datos experimentales en la Sección 7.1. A medida que el acoplamiento λ aumenta, vemos que la dispersión se hace cada vez mas pequeña.

Por otro lado, para valores pequeños de λ , se observó que el conjunto de osciladores afectados por la fuerza externa tienen una frecuencia media correspondiente a la frecuencia ω_z del *zeitgeber*, lo cual representa correctamente el fenómeno de encarrilamiento de osciladores autónomos con fuerzas externas descrito en la Sección 2.1. A diferencia de la población de osciladores sin perturbar, vemos que al aumentar λ , también aumenta la frecuencia media de los osciladores. Por último vemos que a partir de $\lambda \approx 0.115$, se produce un encarrilamiento general de todos los osciladores de la red, en donde ambas poblaciones de osciladores bloquean su frecuencia media en un mismo valor común.

En la Figura 7.4 (b) marcamos en línea de puntos la frecuencia ω_{enc} siguiendo los resultados mostrados en [28], en los cuales las simulaciones para $N = 100$ resultaron en que la frecuencia de encarrilamiento coincide con una frecuencia que resulta de sumar ω_z a la mitad de la frecuencia de detuning $\Delta\omega = \bar{\omega} - \omega_z$. Con nuestras simulaciones pudimos observar en $N = 1024$ osciladores un comportamiento similar de las frecuencias medias

Se logró identificar que aproximadamente en el rango de valores entre $\lambda \approx 0.02$ y $\lambda \approx 0.11$, es justamente donde se observan oscilaciones en el parámetro de orden $r(t)$. Esto se puede explicar mirando la Figura 7.4 (b) y pensando en las fases distribuidas en la circunferencia unitaria en donde tendremos dos poblaciones, una correspondiente a osciladores perturbados que comparten la misma frecuencia de rotación entre ellos y otra

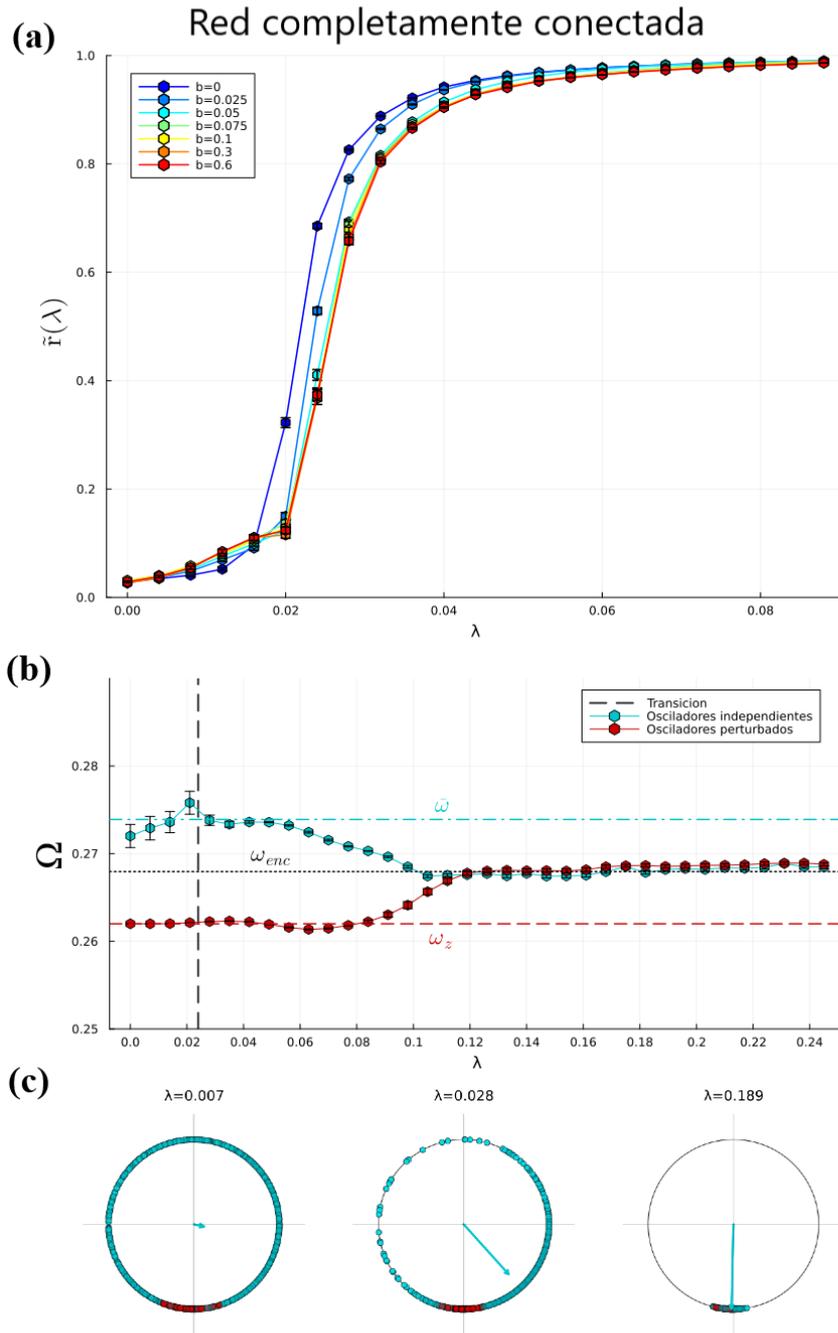


Figura 7.4: **(a)** Parámetro \tilde{r} correspondiente a los osciladores sin perturbar en función de λ para un rango de valores de b y habiendo promediado 100 muestras en una red FC. La fuerza de acoplamiento recorre valores entre $\lambda = 0$ y $\lambda = 0.09$. **(b)** Frecuencias medias promedio de los osciladores perturbados (en rojo) y sin perturbar (en celeste) en función de la fuerza de acoplamiento λ desde $\lambda = 0$ hasta $\lambda = 0.24$. La línea a rayas denota aproximadamente el valor en donde emerge coherencia de fases entre los osciladores sin perturbar. Todas las frecuencias se calcularon tomando promedio sobre 100 muestras distintas de la evolución del sistema y tomando un valor $b = 0.1$. **(c)** Fase de ambas poblaciones de osciladores representadas en la circunferencia unitaria para tres valores de λ .

correspondiente a osciladores sin perturbar que rotan con una frecuencia común entre ellos pero distinta a la de la otra población. Si nos trasladamos a un sistema de coordenadas rotante con la misma frecuencia angular que alguna de las dos poblaciones, veremos que esta población se mantiene fija en un punto de la circunferencia mientras que la otra rota provocando oscilaciones en el parámetro de orden. Al aumentar λ , las frecuencias de cada población comienzan acercarse entre sí, haciendo que la velocidad de rotación de una población respecto a la otra sea menor, es decir que la oscilación periódica sufre un aumento en su período, lo cual puede verse en las sub-figuras inferiores de la Figura 7.3.

Por último, se observa que, para $\lambda = 0.189$ las fases mantienen una alta coherencia entre ellos tomando valores muy similares entre sí (Figura 7.4 (c)). Este valor de λ corresponde a un estado en el que, en promedio, las frecuencias de los osciladores comparten un mismo valor (Figura 7.4 (b))

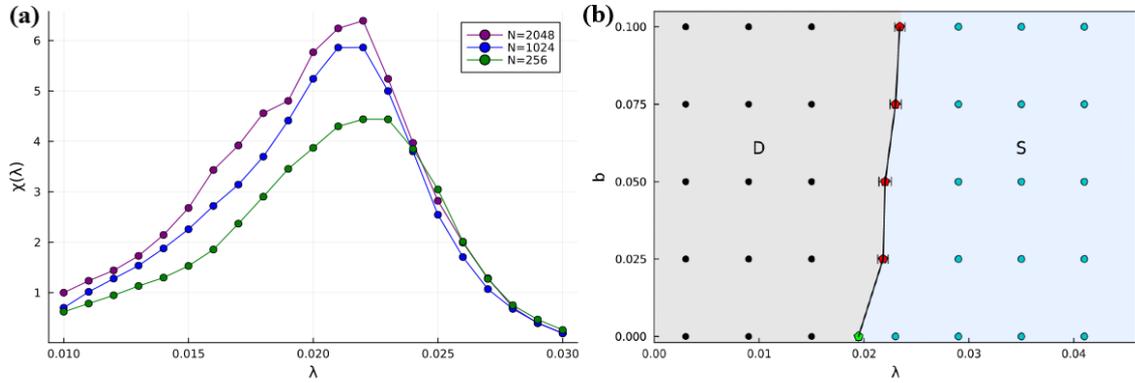


Figura 7.5: (a) Susceptibilidad de la red para distintos tamaños N de sistema tomando $b = 0.025$. (b) Diagrama de fases b vs λ correspondientes a los osciladores sin perturbar. Los marcadores celestes corresponden a estados sincronizados (S) del sistema y los marcadores negros indican estados desincronizados (D). Los puntos de la transición marcados en rojo fueron determinados a través de la posición de los picos de susceptibilidad mientras que el verde fue determinado analíticamente.

A partir de los datos de la Figura 7.4 (a), buscamos estimar un diagrama de fase b vs λ para esquematizar el estado sincronizado y desincronizado del sistema según los valores de b y λ . Para $b=0$ determinamos analíticamente el valor de λ_c usando $\lambda_c = \pi/2g(0)$, por otro lado, para $b > 0$ estimamos en que valor de λ ocurre la transición analizando la posición del pico de la susceptibilidad usando $N = 2048$. Queda como trabajo futuro determinar la naturaleza de la transición para $b \neq 0$

En la Figura 7.5 (b) vemos el diagrama de fases en donde el punto verde indica una transición continua (modelo de Kuramoto tradicional) mientras en los puntos rojos no podemos asegurar que la transición siga siendo de segundo orden.

7.3.2 Redes Aleatorias

A continuación introducimos la topología de redes aleatorias al modelo de Kuramoto. Analizamos el parámetro de orden $r(t)$ de la misma manera que en la red completamente conectada y también estimamos que si tomamos un tiempo $t \geq 750h$ nos aseguramos de que el sistema haya alcanzado un estado estacionario.

Las simulaciones correspondientes a redes ER para el estudio del parámetro \tilde{r} se hicieron tomando $\lambda = 0$ hasta $\lambda = 0.11$ con paso $\Delta\lambda = 0.005$, el tiempo de integración numérica llega hasta $t = 750h$. Se sortearon 10 redes ER con $N = 1024$ y con una probabilidad de conexión $p = 0.0059$ fija y 90 muestras por cada red.

En la Figura 7.6 (a) vemos como afecta la perturbación externa sobre los osciladores que no se encuentran intrínsecamente perturbados. Para valores bajos de λ se tiene una baja coherencia de fases con valores de \tilde{r} que llegan aproximadamente hasta $\tilde{r} \approx 0.1$. En general vemos que en los osciladores sin perturbar se produce una transición a un estado sincronizado y que también ocurre un incremento en el parámetro \tilde{r} justo antes de la transición para valores altos de b (Por ej. la curva azul). Para valores de λ por encima de la región de transición, vemos que las distintas intensidades b afectan a los osciladores sin perturbar. Una posible hipótesis es pensar que la información de la perturbación se propaga sobre la red manifestándose en una disminución en la coherencia de fases. Esto es algo que no se lograba apreciar en el caso de la red FC.

Por otro lado, en la Figura 7.6 (b) observamos en general un comportamiento similar al caso de la red completamente conectada en cuanto a la dependencia de las frecuencias medias de los osciladores en función de la fuerza de acoplamiento. En ambos casos, el aumento de λ implica eventualmente un bloqueo global de frecuencias en un cierto valor entre $\bar{\omega}$ y ω_z .

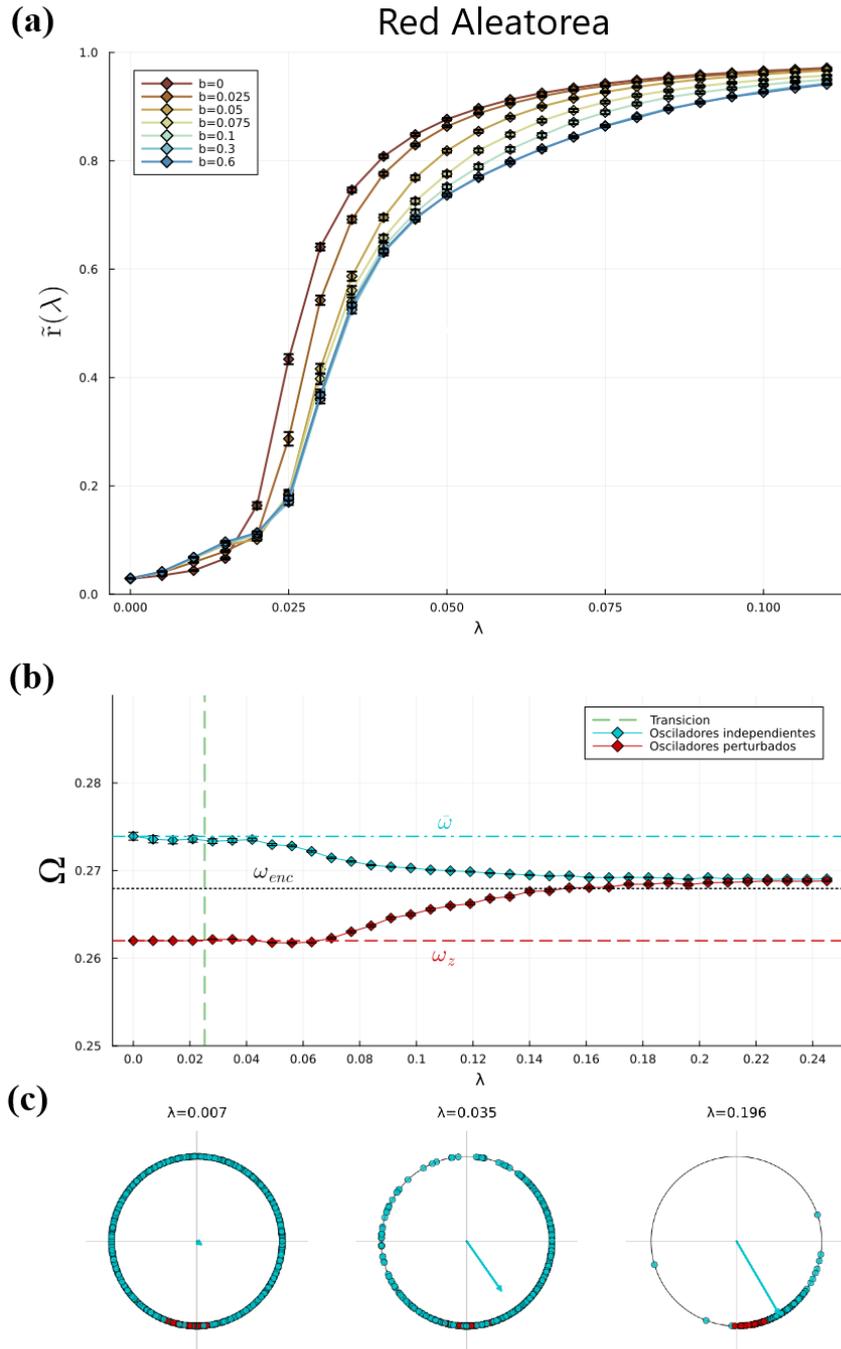


Figura 7.6: **(a)** Parámetro \tilde{r} correspondiente a los osciladores sin perturbar en función de λ , para un rango de valores de b y habiendo promediado 10 redes ER con $N = 1024$, $p = 0.0059$ y 90 muestras por cada red. La fuerza de acoplamiento recorre valores entre $\lambda = 0$ y $\lambda = 0.11$. **(b)** Frecuencias medias promedio de los osciladores perturbados (en rojo) y sin perturbar (en celeste) en función de la fuerza de acoplamiento λ desde $\lambda = 0$ hasta $\lambda = 0.24$ para redes ER con $p = 0.0059$. La línea a rayas denota aproximadamente el valor en donde emerge coherencia de fases entre los osciladores sin perturbar. En este caso, las frecuencias se calcularon tomando promedio sobre 64 muestras distintas de la evolución del sistema y para 12 redes ER y tomando un valor $b = 0.1$. **(c)** Fase de ambas poblaciones de osciladores representadas en la circunferencia unitaria para tres valores de λ .

7.3.3 Redes Small World

Para las simulaciones en redes SW se estableció un rango de valores de la fuerza de acoplamiento desde $\lambda = 0$ hasta $\lambda = 0.11$ y los tiempos de integración fijados fueron los mismos que para redes ER. Se generaron 10 redes SW con $\langle k \rangle = 6$ y probabilidad de reconexión $q = 0.1$ y 90 muestras por cada red con $N = 1024$ nodos.

Con estos datos computamos y analizamos el comportamiento de $\tilde{r}(\lambda)$ para distintas intensidades b del *zeitgeber*. En la Figura 7.7 se muestran los resultados obtenidos para redes SW.

Al ver el comportamiento de $\tilde{r}(\lambda)$ vemos algo similar al caso de redes ER de la Sección anterior, en particular se sigue observando una transición a un estado sincronizado y un incremento del valor de \tilde{r} justo antes de dicha transición. Sin embargo, al compararlos podemos observar que, a pesar de tratarse de dos redes con el mismo grado medio $\langle k \rangle$, el efecto de la señal externa sobre los osciladores no perturbados es más relevante en redes SW tanto antes como después de la transición. Una hipótesis que formulamos es que la corta longitud del camino topológico promedio de estas redes y al clustering alto hace que la cantidad de links que hay que recorrer para llegar de un nodo cualquiera a otro sea baja y que los vecinos de cada nodo tengan una alta conectividad facilitando así la propagación de información en toda la red. Bajo esta hipótesis, el efecto de la perturbación externa se propaga en la red SW de forma más eficiente que en la red ER provocando una disminución en la coherencia de fases en los osciladores sin perturbar.

Por último, si comparamos los últimos paneles de las Figuras 7.6 (c) y Figuras 7.7 (c) con el último de la Figura 7.4 (c), vemos que en los casos de redes ER y SW los valores de la fase presentan valores similares entre sí pero se encuentran levemente más dispersos que en el caso FC.

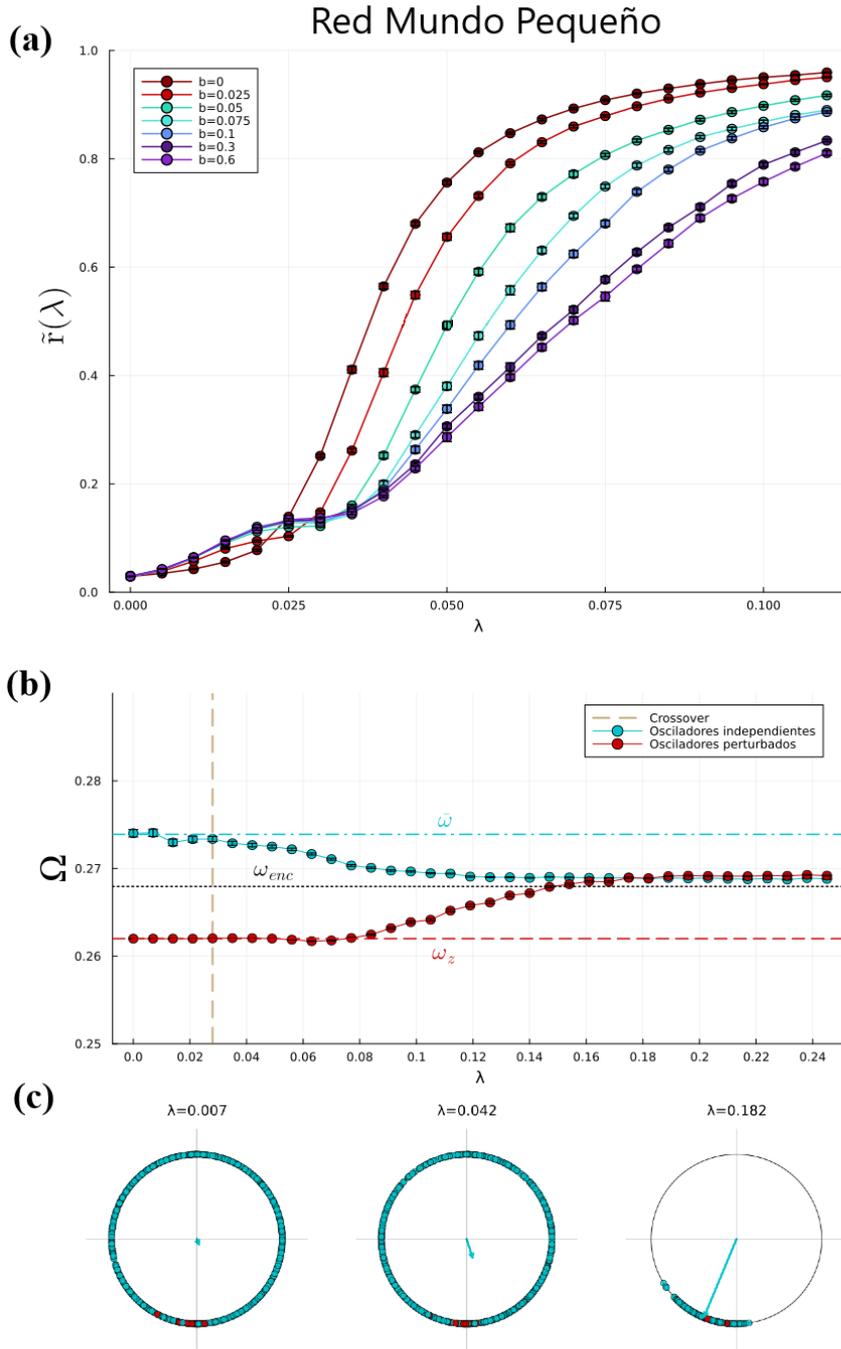


Figura 7.7: **(a)** Parámetro \tilde{r} correspondiente a los osciladores sin perturbar en función de λ , para un rango de valores de b y habiendo promediado 10 redes SW con $N = 1024$, $q = 0.1$, $\langle k \rangle = 6$ y 90 muestras por red. La fuerza de acoplamiento recorre valores entre $\lambda = 0$ y $\lambda = 0.11$. **(b)** Frecuencias medias promedio de los osciladores perturbados (en rojo) y sin perturbar (en celeste) en función de la fuerza de acoplamiento λ desde $\lambda = 0$ hasta $\lambda = 0.24$ para redes SW con $\langle k \rangle = 6$, $q = 0.1$. La línea a rayas denota aproximadamente el valor en donde emerge coherencia de fases entre los osciladores sin perturbar. Todas las frecuencias se calcularon tomando promedio sobre 64 muestras distintas de la evolución del sistema y para 12 redes SW y tomando un valor $b = 0.1$. **(c)** Fase de ambas poblaciones de osciladores representadas en la circunferencia unitaria para tres valores de λ .

Parte IV

Conclusiones y Perspectivas

En esta Sección destacamos los principales resultados obtenidos sacando conclusiones al respecto y establecemos distintas perspectivas futura para profundizar o ampliar los estudios de este trabajo.

7.4 Conclusiones

En primera instancia se logró implementar el modelo de Kuramoto sobre una red completamente conectada reproduciendo así los resultados originales de Kuramoto [16, 17] y se incorporaron estudios para analizar el comportamiento del modelo en redes aleatorias y redes Small World donde observamos que, en general, las nuevas topologías dificultan la sincronización dado que se necesitan valores de λ altos para alcanzar el mismo grado de coherencia de fases que en la red FC. Sin embargo, se pudo constatar a través del parámetro de orden $r(\lambda)$ que el sistema es capaz de exhibir un estado sincronizado de oscilaciones macroscópicas en cada una de las topologías. Esto puede ser relevante cuando buscamos trasladar este esquema de alguna manera a la red de neuronas del NSQ ya que pensar en una red de neuronas todas conectadas entre sí significan un gasto energético grande. Entonces, al incorporar topologías de red con una menor cantidad de conexiones que aun así permitan al sistema transicionar a un estado sincronizado es importante en términos de conveniencia energética para el sistema. En particular, existen evidencias empíricas [12] de que la red de células y neuronas del NSQ posee propiedades que son características de las redes de mundo pequeño. Esto hace que tome relevancia el hecho de que el modelo de Kuramoto sea capaz de exhibir un estado macroscópico de sincronización en redes mundo pequeño como bien vimos en la Sección 6.2.

Al comparar el parámetro de orden correspondiente a redes SW con $\langle k \rangle = 6$ y distintas q , pudimos ver como la incorporación de atajos en la red mejoran rápidamente la capacidad del sistema para sincronizarse. Estos atajos implican conexiones de largo alcance en la red, que son de suma importancia en la sincronización en redes SW y, además, nos permite sugerir que las redes regulares (al menos aquellas con $\langle k \rangle = 6$), es decir redes SW con $q = 0$, pueden no ser adecuadas para un modelado de las oscilaciones macroscópicas del NSQ a través de la dinámica propuesta por Kuramoto.

A través de un análisis de escala de tamaño finito del sistema, logramos encontrar el valor crítico de la fuerza de acoplamiento λ_c y también el cociente de exponentes $\beta/\bar{\nu}$. En el caso de la red completamente conectada se obtuvieron valores muy similares a los obtenidos por Hong [26]. En redes SW, el resultado numérico del cociente $\beta/\bar{\nu}$ no coincide con el calculado por Hong. Aunque la diferencia es pequeña y posiblemente pueda eliminarse mejorando la estadística, sería interesante mejorar la implementación del método de determinación del punto de intersección de las curvas por ejemplo a través de ajustes de polinomios de grado mayor a 1 a los datos.

Una vez estudiada la sincronización a través del modelo de Kuramoto en distintas topologías, se enmarcó la teoría dentro del esquema de la red de neuronas del NSQ no solo dándole un significado biológico específico a cada parte del modelo, si no adaptando las

frecuencias naturales de los osciladores a datos experimentales reales confeccionados sobre los osciladores celulares en rebanadas del NSQ dentro del laboratorio. Esto nos permitió hacer una comparación directa entre la fase acumulada de las simulaciones con la de los experimentos encontrando similitudes entre ambas. Esto indica otro punto a favor del modelo de Kuramoto en cuanto a su capacidad de modelar la dinámica de las fases de los osciladores celulares en el NSQ.

Adicionalmente agregamos una perturbación externa con un periodo cercano a las 24h para simular un ambiente de luz-oscuridad. Al perturbar solo una porción del total de osciladores estamos separando el conjunto en dos poblaciones, las células que detectan la perturbación de manera directa y las que reciben la información del zeitgeber indirectamente a través de las conexiones de la red. Esta distinción en dos poblaciones se entiende dentro del esquema del NSQ como la región ventrolateral que recibe información proveniente de la retina y la región dorsomedial.

Dentro del parámetro λ , incluimos todas las interacciones posibles entre células (GABA, VIP, AVP) sin distinción alguna. Al modificar los valores que toma λ estamos representando una variabilidad en la intensidad de estas interacciones. Esto es algo que experimentalmente puede lograrse en el laboratorio a través de químicos capaces de inhibir estos procesos [11].

A través de un análisis cualitativo y bajo la idea de modelar los ciclos de luz-oscuridad, estudiamos como se ve afectada la sincronización al introducir un termino perturbativo periódico. En trabajos previos hechos en el grupo [28] se estudio como la perturbación afectaba al parámetro de orden $r(\lambda)$ y se encontró que a valores bajos de λ , el parámetro dejaba de ser cero. Por lo tanto se decidió en este trabajo analizar un nuevo parámetro de orden definido de manera análoga pero sólo sobre los osciladores que no se encuentran bajo la influencia de la perturbación externa, es decir, analizamos como influye esta perturbación indirectamente sobre ellos. Encontramos que en redes SW la perturbación actúa en detrimento de la coherencia de fases de una forma mas significativa que en redes ER con el mismo grado medio. Hipotetizamos que este fenómeno se debe los bajos valores de distancia topológica promedio y altos valores del coeficiente clustering en redes SW, los cuales pueden estar favoreciendo la transmisión de información en la red.

Con respecto a la evolución temporal del parámetro de orden $r(t)$ en el sistema con la perturbación externa incluida, se detectaron oscilaciones periódicas en el parámetro dentro de un rango de valores de la fuerza de acoplamiento λ tanto para la red completamente conectada como para redes ER y SW. Una posible explicación para la aparición de este fenómeno surgió al estudiar las frecuencias medias de los osciladores en las Figuras 7.4 (b), 7.6 (b) y 7.7 (b), en donde podemos interpretar los gráficos como una competencia entre el encarrilamiento de los osciladores a la perturbación externa y la sincronización mútua de los osciladores de la red. Con estas observaciones podemos concluir que las dos poblaciones de osciladores caracterizadas por sus frecuencias angulares son las responsables de la oscilación del parámetro.

Luego de todos los resultados y las discusiones presentadas en este trabajo, pudimos dar

respuesta a las preguntas planteadas inicialmente en los objetivos. Logramos identificar la emergencia del fenómeno de la sincronización macroscópica de un sistema de osciladores en redes aleatorias, en particular detectamos, a través del parámetro de orden, que en un sistema de $N = 1024$ osciladores a partir de $p \approx 0.1$, la transición es similar al caso de la red completamente conectada. También encontramos que, en redes mundo pequeño con $\langle k \rangle = 6$ y $q = 0.1$, existe la transición a un estado sincronizado. Esto último es relevante dados los resultados presentados en [12], en donde se sugiere que la red de células y neuronas de NSQ presenta características de mundo pequeño. Por lo tanto, para agregar un grado más de complejidad al modelado del comportamiento del NSQ a través del modelo de Kuramoto, proponemos profundizar los estudios de este trabajo través de una topología de interacción de mundo pequeño.

7.5 Perspectivas futuras

Ante la gran variedad de conceptos involucrados en este trabajo, existen muchas aristas sobre las cuales no solo se pueden ampliar los estudios hacia nuevos horizontes si no que también es posible ampliar aspectos del trabajo que aun no terminan de clarificarse. Algunas de las perspectivas posibles son:

- Dado que en este trabajo solo se usaron redes SW con $\langle k \rangle = 6$, se sugiere ampliar el estudio de sincronización redes de la Sección 6.2 para distintos valores de $\langle k \rangle$.
- Estudiar el comportamiento del sistema al modificar la cantidad de osciladores que se ven afectados por la influencia de la perturbación externa. Consideramos que es de particular interés investigar los casos extremos, es decir, el caso en el que se encuentren perturbados la mayoría de los osciladores y contrastar con el caso en el que solo se encuentren perturbados unos pocos. En particular se sugiere caracterizar la transición a través de la determinación de los exponentes críticos para investigar si el sistema pertenece o no a alguna clase de universalidad conocida.
- Profundizar en el análisis de las frecuencias medias y encarrilamiento de osciladores. Sugerimos que quizá sea posible caracterizar la diferencia $\Delta\omega$ entre las frecuencias de ambas poblaciones de osciladores en función de λ , fijando el porcentaje de osciladores perturbados.
- Ampliar los análisis de este trabajo incorporando una topología libre escala (Scale Free) siguiendo lo explicado en [12], en donde sugieren que el NSQ presenta características topológicas no solo de SW si no también de redes Scale Free.
- Complementariamente, sería interesante caracterizar los datos de fase en función del tiempo en experimentos de rebanadas del NSQ donde se utilicen drogas o ratones mutantes ya que dichos tratamientos afectan a la fuerza de acoplamiento entre células de NSQ. Esta caracterización nos permitiría diseñar experimentos *in silico* (con el modelo desarrollado en esta tesis) que exploren la influencia de cada elemento que

componen el acoplamiento efectivo entre osciladores (GABA, VIP, AVP, etc) sobre los procesos de sincronización y encarrilamiento.

Parte V

Apéndices

7.6 Apéndice A: Simetrías del modelo de Kuramoto

La simetría rotacional de las ecuaciones de Kuramoto no permiten hacer ciertas simplificaciones al momento de tratar analíticamente el problema en campo medio y al momento que adaptar el modelo a datos experimentales reales. Sabemos que las frecuencias ω_i de los osciladores provienen de una densidad de probabilidad $g(\omega)$. Kuramoto supuso que $g(\omega)$ es una distribución unimodal y simétrica respecto a su frecuencia media: $g(\Omega - \omega) = g(\Omega + \omega)$ (Ver Figura 7.8).

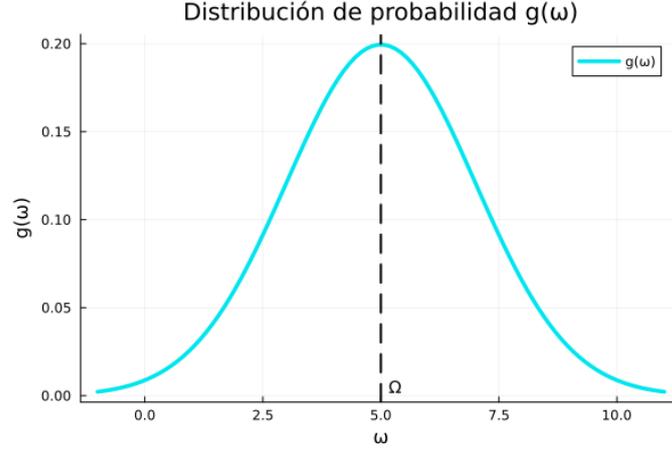


Figura 7.8: Función $g(\omega)$ correspondiente a una distribución Gaussiana de frecuencias con valor medio $\Omega = 5.0$ y desviación estándar $\sigma = 2.0$. Cambiar el sistema de referencia en el modelo de Kuramoto a uno que rota con velocidad angular Ω equivale a desplazar la función $g(\omega)$ haciendo que su valor medio se encuentre en $\omega = 0$

Debido a la simetría rotacional del modelo, podemos tomar la frecuencia media $\Omega = 0$ si redefinimos $\theta_i \rightarrow \theta_i + \Omega t$, es decir si nos posicionamos en un marco de referencia que rota con velocidad angular Ω [19]. Partiendo de 3.3:

$$\frac{d(\theta_i + \Omega t)}{dt} = \omega_i + \frac{\lambda}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j + \Omega t - \theta_i - \Omega t) \quad (7.2)$$

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i - \Omega + \frac{\lambda}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i) \quad (7.3)$$

Efectivamente, al sustraer Ω de todos los ω_i , podemos pensar que estamos desplazando el valor medio de $g(\omega)$ a cero. Entonces las ecuaciones de Kuramoto 3.3 que gobiernan la dinámica quedan invariantes y con frecuencias naturales ω_i que denotan desviaciones de la frecuencia media Ω y provenientes de una distribución de probabilidad $g(\omega)$ simétrica, unimodal y con valor medio igual a cero.

$$g(\omega) = g(-\omega) \quad (7.4)$$

7.7 Apéndice B: Detalles analíticos del modelo de Kuramoto en campo medio

En este apéndice se presenta el calculo analítico completo hecho por Kuramoto para el calculo del valor critico de la fuerza de acoplamiento necesaria para el comienzo de la sincronización colectiva en el ensamble [15, 19]. Partimos de las ecuaciones de Kuramoto escritas en términos del parámetro de orden:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \lambda r \sin(\psi - \theta_i). \quad (7.5)$$

En la Sección 3.1 vimos que, buscando soluciones estables en donde $r(t)$ sea constante, $\psi(t)$ rote uniformemente con una velocidad angular Ω y trasladándonos a un sistema de referencia que rota con velocidad angular Ω , se logran distinguir dos tipos de soluciones según el valor de la frecuencia ω_i del oscilador i -ésimo, los osciladores bloqueados y los osciladores a la deriva.

La existencia de osciladores a la deriva parece violar la hipótesis de que el valor de $r(t)$ se mantiene constante. Para evitar este problema, Kuramoto supuso que estos osciladores se movían de forma tal que formaban una distribución estacionaria sobre el circulo unitario. Sea $\rho(\theta, \omega)d\theta$ la fracción de osciladores con frecuencia ω que se encuentran entre θ y $\theta + d\theta$. Para que $\rho(\theta, \omega)$ cumpla la condición de estacionarias, debe ser inversamente proporcional a la velocidad de los osciladores en θ (Los osciladores se acumulan cuando se mueven lento y se dispersan cuando se mueven rápido), entonces:

$$\rho(\theta, \omega) \sim \frac{1}{|\dot{\theta}|}. \quad (7.6)$$

Sustituyendo la ecuación 7.5 en la ecuación anterior, eligiendo el origen del sistema de coordenadas de forma que $\psi = 0$, aplicando la condición de normalización $\int_{-\pi}^{\pi} \rho(\theta, \omega)d\theta = 1$ y omitiendo los subíndices i se llega a:

$$\rho(\theta, \omega) = \frac{1}{2\pi} \frac{\sqrt{\omega^2 - (\lambda r)^2}}{|\omega - \lambda r \sin \theta|}. \quad (7.7)$$

Usando la condición de auto consistencia pidiendo que el valor constante del parámetro de orden sea consistente a la definición dada por 3.4, podemos calcular el promedio sobre poblaciones donde hay contribución de los dos tipos de osciladores:

$$\langle e^{i\theta} \rangle = \langle e^{i\theta} \rangle_{lock} + \langle e^{i\theta} \rangle_{drift}. \quad (7.8)$$

Por definición del parámetro de orden y por la suposición de que $\psi = 0$, tenemos que $\langle e^{i\theta} \rangle = r e^{i\psi} = r$. Entonces:

$$r = \langle e^{i\theta} \rangle_{lock} + \langle e^{i\theta} \rangle_{drift}. \quad (7.9)$$

Calculamos primero la contribución de los osciladores a la deriva promediando sobre las

fases y las frecuencias:

$$\langle e^{i\theta} \rangle_{drift} = \int_{-\pi}^{\pi} \int_{|\omega| > \lambda r} e^{i\theta} \rho(\theta, \omega) g(\omega) d\theta d\omega. \quad (7.10)$$

Usando que $g(\omega) = g(-\omega)$ y que, por simetría, $\rho(\theta + \pi, -\omega) = \rho(\theta, \omega)$, se puede mostrar que la integral anterior es cero. Por lo tanto lo único que contribuye al campo medio es el termino de los osciladores bloqueados:

$$\langle e^{i\theta} \rangle_{lock} = \langle \cos \theta \rangle_{lock} + i \langle \sin \theta \rangle_{lock}. \quad (7.11)$$

Sabemos que los osciladores bloqueados se mantienen en un punto fijo $\tilde{\theta} = \sin^{-1}(\omega/\lambda r)$ de la circunferencia. Dado que $g(\omega) = g(-\omega)$, cuando $N \rightarrow \infty$, la distribución de las fases en la circunferencia unitaria es simétrica al rededor de $\theta = 0$, es decir que hay tantos osciladores en $\tilde{\theta}$ como en $-\tilde{\theta}$. Entonces, dado que el seno es una función impar, $\langle \sin \theta \rangle_{lock} = 0$. Por lo tanto:

$$\langle e^{i\theta} \rangle_{lock} = \langle \cos \theta \rangle_{lock} = \int_{-\lambda r}^{\lambda r} \cos(\theta(\omega)) g(\omega) d\omega. \quad (7.12)$$

Usando la expresión 3.9 como cambio de variable de ω a θ en la integral, tenemos:

$$\langle e^{i\theta} \rangle_{lock} = \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \cos(\theta) g(\lambda r \sin \theta) \lambda r \cos(\theta) d\theta. \quad (7.13)$$

Entonces, la ecuación auto consistente 7.9 se reduce a:

$$r = \lambda r \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \cos^2(\theta) g(\lambda r \sin \theta) d\theta. \quad (7.14)$$

Para cualquier valor de λ , la ecuación 7.14 siempre tiene solución trivial para $r = 0$. Esto corresponde al caso en el que la fase de los osciladores se encuentran uniformemente distribuidas en la circunferencia unitaria (es decir, no hay sincronización). Otro conjunto de soluciones posibles se dan para el caso de $r > 0$, es decir, soluciones que corresponden a estados parcialmente sincronizados:

$$1 = \lambda \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \cos^2(\theta) g(\lambda r \sin \theta) d\theta. \quad (7.15)$$

Si tomamos $r \rightarrow 0^+$, nos acercamos al umbral de sincronización en donde la fuerza de acoplamiento toma el valor critico $\lambda = \lambda_c$ y el parámetro de orden r tiende continuamente a cero:

$$1 = \lambda_c g(0) \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \cos^2(\theta) d\theta = \lambda_c g(0) \frac{\pi}{2}. \quad (7.16)$$

Entonces:

$$\lambda_c = \frac{2}{\pi g(0)}. \quad (7.17)$$

Los abajo firmantes, miembros del Tribunal de evaluación de tesis, damos fe que el presente ejemplar impreso se corresponde con el aprobado por este Tribunal.

Bibliografía

- [1] D. Golombek. *Cronobiologia Humana*. Universidad Nacional de Quilmes, 2003. ISBN: 9781107002173.
- [2] W.B. Cannon. “Physiological Regulation of Normal States: Some Tentative Postulates Concerning Biological Homeostatics”. In: *Pettit, A., Ed., A Charles Richet: Ses amis, ses collègues, ses élèves, Les Editions Medicales, Paris, 91-93* (1932).
- [3] Jürgen Aschoff and Rütger Wever. “The Circadian System of Man”. In: Jan. 1981, pp. 311–331. ISBN: 978-1-4615-6554-3. DOI: [10.1007/978-1-4615-6552-9_17](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-6552-9_17).
- [4] Marlene Cervantes Selma Masri and Paolo Sassone-Corsi. “The circadian clock and cell cycle: Interconnected biological circuit”. In: *Curr Opin Cell Biol. 2013 Dec; 25(6): 730–734*. (2013).
- [5] D. Golombek and R. Rosenstein. “Physiology of Circadian Entrainment”. In: *Physiol Rev 90: 1063–1102, 2010; doi: 10.1152/physrev.00009.2009*. (2010).
- [6] J. Takahashi and J. Mohak. “Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators”. In: *Trends in Neurosciences, Vol. 34, No. 7* (2011).
- [7] Julio Cortazar. *The Winners*. New York: Pantheon, 1965.
- [8] C. S. Pittendrigh and S. Daan. “A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents.” In: *S. J. Comp. Physiol. 106,291331. doi: 10.1007/BF01417857* (1976).
- [9] C. S. Pittendrigh. “Temporal organization: reflections of a Darwinian clockwatcher.” In: *Annu. Rev. Physiol. A 55, 16–54. doi: 10.1146/annurev.ph.55.030193.000313* (1993).
- [10] S. M. Reppert and D. R. Weaver. “Molecular analysis of mammalian circadian rhythms.” In: *Annu. Rev. Physiol. 63, 647–676. doi: 10.1146/annurev.physiol.63.1.647* (2001).
- [11] S. Yamaguchi et al. “. Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus.” In: *Science 302, 1408–1412. doi: 10.1126/science.1089287* (2003).
- [12] C. Gu et al. “Network Structure of the Master Clock Is Important for Its Primary Function”. In: *Front. Physiol. 12:678391. doi: 10.3389/fphys.2021.678391* (2021).

- [13] M. Brancaccio et al. “Network-mediated encoding of circadian time: the suprachiasmatic nucleus (SCN) from genes to neurons to circuits, and back.” In: *J. Neurosci.* 2014;34(46):15192-15199. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3233-14. (2014).
- [14] De La Iglesia et al. “Dissociation of circadian and light inhibition of melatonin release through force desynchronization in the rat.” In: *PNAS Vol. 106 no. 41* (2009).
- [15] M. Rosenblum, A. Pikovsky, and J. Kurths. “Synchronization: an Universal Concept in Nonlinear Sciences.” In: *Cambridge University Press.* (2001).
- [16] Y. Kuramoto. “Self-entrainment of a population of coupled nonlinear oscillators.” In: *International Symposium on Mathematical Problems in Theoretical Physics, volume 39 of Springer Lecture Notes in Physics, page 420, Springer.* (1975).
- [17] Y. Kuramoto. “Chemical oscillations, waves, and Turbulence”. In: *Springer, Berlin* (1984).
- [18] J. Burguillo. “Complex Networks”. In: Jan. 2018, pp. 35–56. ISBN: 978-3-319-69896-0. DOI: [10.1007/978-3-319-69898-4_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-69898-4_3).
- [19] S.H. Strogatz. “From Kuramoto to Crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators”. In: *Physica D: Nonlinear Phenomena* (2000).
- [20] H. Sakaguchi. “Cooperative Phenomena in Coupled Oscillator Systems under External Fields”. In: *Progress of Theoretical Physics, Vol. 79, No.1, January 1988* (1988).
- [21] D. J. Watts and S. H. Strogatz. “Collective dynamics of small-world networks”. In: *Nature 393 (6684) (1998) 440-442* (1998).
- [22] M.E.J. Newman. *Networks: An Introduction*. Oxford University Press, 2010.
- [23] F. Rodrigues and et al. “The Kuramoto model in complex networks.” In: *Physics Reports Volume 610* (2015).
- [24] A. Rényi and P. Erdős. “On random graphs”. In: *Publicationes Mathematicae 6 (290-297)* (1959).
- [25] R. Albert and A. Barabási. “Statistical mechanics of complex networks”. In: *REVIEWS OF MODERN PHYSICS, VOLUME 74, JANUARY 2002* (2002).
- [26] H. Hong, M. Y. Choi, and B. J. Kim. “Synchronization on small-world networks”. In: *Physical Review E* 65.2 (Jan. 2002). ISSN: 1095-3787. DOI: [10.1103/physreve.65.026139](https://doi.org/10.1103/physreve.65.026139). URL: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.65.026139>.
- [27] J. Gómez-Gardeñes, Y. Moreno, and A. Arenas. “Synchronizability determined by coupling strengths and topology on complex networks”. In: *Physical Review E* 75.6 (2007). ISSN: 1550-2376. DOI: [10.1103/physreve.75.066106](https://doi.org/10.1103/physreve.75.066106). URL: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.75.066106>.
- [28] R. Rubio. “Estudio de Procesos de Sincronización y Encarrilamiento en una Red de Osciladores de Kuramoto para Modelar el Comportamiento del NSQ.” In: *Trabajo Final de Licenciatura, UNRC* (2008).

- [29] H Daido. “Intrinsic fluctuations and a phase transition in a class of large populations of interacting oscillators.” In: *Jour. of Statistical Physics*, Vol. 60, Nos. 5/6 (1990).
- [30] John L. Cardy (Eds.) *Finite-Size Scaling*. 1st ed. Vol. 2. Current Physics–Sources and Comments 2. North-Holland, 1988. ISBN: 99780444596062. URL: <https://www.elsevier.com/books/finite-size-scaling/cardy/978-0-444-87109-1>.
- [31] L. Morin. “Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system”. In: *Experimental Neurology* 243, 4–20 (2013).
- [32] M.G. Cascallares and P. Gleiser. “Clustering and phase synchronization in populations of coupled phase oscillators”. In: *European Physical Journal B - Condensed Matter* (2015).
- [33] V. Carmona-Alcocer and et al. “Ontogeny of Circadian Rhythms and Synchrony in the Suprachiasmatic Nucleus.” In: *J Neurosci.* 2018;38(6):1326-1334. (2017).