



**Universidad
Zaragoza**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ESTRUCTURA *versus* FUNCIÓN EN REDES
COMPLEJAS CEREBRALES**

Autor:

Sergio Faci Lázaro

Director:

Dr. Jesús Gomez Gardeñes

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

23 Junio 2017

Contents

1	Introducción	2
2	Redes Complejas	4
2.1	Redes Estructurales	4
2.2	Redes Funcionales	6
3	Modelo de red estructural	8
3.1	Medidas estructurales	11
4	Modelo de la dinámica entre neuronas	13
4.1	Dinámica del Soma	13
4.2	Dinámica de la Sinapsis	14
5	Transición a la Sincronización	17
5.1	Medida I	17
5.2	Medida II	19
5.3	Medida III	21
6	Conclusiones	23

1 Introducción

El campo de la Física de Sistemas Complejos es el que suele tratar el estudio de los sistemas que presentan características como no linealidad y complejidad estructural. A pesar de esto, no es fácil encontrar una definición formal de sistema complejo.

La clasificación estándar de los sistemas de estudio de cada disciplina se basa principalmente en el rango de energías que se maneje. El problema es que los sistemas complejos no solo no están limitados a un rango de energía determinado; sino que ni siquiera están limitados a aquellos fenómenos estudiados tradicionalmente por las diferentes ramas de la Física. Es por esto que sería más correcto entender la Física de Sistemas Complejos como un método nuevo para estudiar sistemas que presentan fenómenos de complejidad que como una nueva disciplina.

Uno de los primeros intentos de mostrar la necesidad de la Física de Sistemas Complejos fue realizado por Philip W. Anderson en su artículo "*More is different*" (1). En este artículo se trata el concepto de la *ruptura de simetría*, que se manifiesta al pasar de un sistema microscópico a otro macroscópico. En esta transición podría ocurrir que algunas de las simetrías de los sistemas individuales, que determinan su comportamiento físico, se pierdan al ser estudiados como una parte del sistema del conjunto y aparezcan fenómenos inesperados (*Emergencia*). Esto evidencia el hecho de que la hipótesis reduccionista en ningún momento implica la construcciónista. Es decir, por mucho que sea posible reducir cualquier problema al estudio de las leyes que rigen el comportamiento de los elementos individuales, nada asegura poder tomar estas leyes como punto de partida para reconstruir el sistema original.

Anderson (1) mantiene que la ruptura de simetría en sistemas de muchos cuerpos es un fenómeno generalizado que da lugar a diferentes comportamientos emergentes dependiendo de la simetría que se haya roto. Por esto, parece razonable que, puesto que los principios que gobiernan un sistema de partículas macroscópico vienen definidos por el sistema completo, estos fenómenos sean estudiados de forma separada de aquellos aptos para descripciones más elementales.

El concepto de *criticalidad auto-organizada*, introducido por Per Bak, Kurt Wiensfeld y Chao Tang en (2; 3), constituye una de las mejores explicaciones de la naturaleza de la complejidad y representa uno de los mayores logros conceptuales de la Física de la Complejidad. La criticalidad auto-organizada trata de capturar los elementos esenciales para explicar el comportamiento crítico de muchos sistemas naturales sin una unidad de control central.

En conclusión, la Física de Sistemas Complejos trata de explicar fenómenos emergentes sin perder de vista la totalidad del sistema. Es importante recordar que, aunque los sistemas físicos tienen un orden jerárquico "*cada nivel puede requerir una estructura conceptual completamente nueva*" (1).

Una vez aclarado qué es la Física de Sistemas Complejos, tenemos que determinar qué propiedades ha de tener un sistema para ser considerado complejo. Los más relevantes son:

- *No linealidad*: Sólo algunos sistemas pueden describirse mediante relaciones no lineales. La necesidad de utilizar un modelo no lineal para las interacciones es evidenciada por la respuesta no lineal a las perturbaciones de muchos sistemas.
- *Estructura de interacciones no regular*: La red de interacciones se de la mayor importancia. Ha revelado una gran diversidad en la cantidad de conexiones que tiene un elemento del sistema.
- *Importancia del entorno*: Muchos sistemas complejos son sistemas abiertos. Estos sistemas pueden presentar un equilibrio entre el flujo de energía disipado y el entrante con su entorno con el fin de alcanzar la estabilidad dinámica.

Estas propiedades pueden presentarse individual o simultáneamente, dependiendo de qué sistema estemos estudiando.

En este trabajo vamos a estudiar las redes cerebrales. En particular, nos centraremos en el estudio de redes neuronales formadas en cultivos y en el fenómeno de emergencia de sincronización entre las neuronas del cultivo. Esto lo haremos mediante el uso de redes complejas, *i.e.* sistemas extendidos de elementos interactuantes donde los patrones de conexiones entre ellos son aleatorios.

El estudio de la estructura de las redes complejas y el análisis de dinámicas sencillas sobre los grafos tratan de desvelar las mejoras que un patrón de conexiones heterogéneo aporta al desarrollo de la función de la red. Sin embargo, estos dos elementos, función (dinámica) y estructura, se presentan entrelazados. Esto es, el crecimiento y la evolución temporal de la red de interacciones tienen lugar al mismo tiempo en que el sistema desarrolla su función. De esta forma, la estructura es resultado de un proceso parcialmente selectivo que conduce a la arquitectura más eficiente. Asimismo, la mayoría de las dinámicas de sistemas reales son no lineales y, por tanto, es necesario el análisis de sistemas de elementos con interacciones no lineales y aleatorias.

2 Redes Complejas

Tal como indican Bullmore & Sporns en (4), la complejidad surge en el comportamiento macroscópico de un sistema formado por elementos interactuando entre sí y que combina aleatoriedad estadística con regularidad. Este comportamiento es ubicuo en diferentes tipos de sistemas, desde *e.g.* neuronas en el cerebro a personas en una sociedad. Así pues, muchos sistemas complejos presentan comportamientos macroscópicos similares a pesar de las diferencias que pueda haber en sus elementos microscópicos y mecanismos de interacción entre sus constituyentes.

La construcción de redes complejas proporciona un marco formal para analizar cómo son las relaciones entre los elementos microscópicos del sistema, permitiendo estudiar su influencia en el comportamiento macroscópico (5). A continuación describiremos algunos conceptos básicos para caracterizar la estructura de interacciones de un sistema complejo.

2.1 Redes Estructurales

De acuerdo con la Teoría de Grafos, las redes complejas pueden ser definidas como un conjunto V de nodos (también llamados vértices), $V = \{1, 2, \dots, N\}$, y un conjunto L de pares que describen las conexiones entre nodos, llamadas aristas o *links*. Bajo esta representación podemos codificar multitud de sistemas como redes de transporte, redes sociales, y diferentes sistemas biológicos. Por ejemplo, en el caso de redes estructurales en el cerebro, los nodos dan cuenta de las neuronas o regiones cerebrales mientras que las aristas describen las conexiones sinápticas o proyecciones de axones entre diferentes regiones(4).

Una red se representa en forma de matriz. A esta matriz se le llama matriz de Adyacencia (A) y, en el caso más simple, corresponde a una matriz de ceros y unos. Que el elemento A_{ij} sea 0 ó 1 depende de si los elementos i y j del sistema están conectados¹:

$$\begin{aligned} \text{El elemento } i \text{ está conectado con el } j \text{ (} i \longrightarrow j \text{)} &\implies A_{ij} = 1 \\ \text{En caso de que no estén conectados} &\implies A_{ij} = 0 \end{aligned}$$

Si la matriz A es simétrica, *i.e.* $A_{ij} = A_{ji} \quad \forall i, j$ se dice que la red es no-dirigida. En caso contrario, $\exists (i, j) \mid A_{ij} \neq A_{ji}$, se dice que es dirigida.

¹En caso de trabajar con matrices pesadas, cada elemento A_{ij} puede tomar *a priori* cualquier valor, siempre y cuando sea positivo, siendo este valor (peso) tanto mayor conforme más fuerte sea la unión del elemento i con el j

Una vez codificada nuestra red en forma de la matriz de Adyacencia podemos caracterizarla a través de diferentes medidas o parámetros estructurales. Existen multitud de parámetros estructurales de red, siendo los siguientes los más relevantes:

- *Grado de un nodo, k_i* : Es el número de conexiones que tiene el nodo i con el resto de la red. El grado de un nodo se calcula a partir de la matriz de Adyacencia como:

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

Una vez que tenemos calculados los grados de cada uno de los nodos podemos caracterizar nuestra red a través de la distribución de grado, $P(k)$. Esta distribución nos dice cuál es la probabilidad de encontrar un nodo de grado k en la red. Existen tres grandes conjuntos de redes según su distribución de grado:

- Redes regulares: En estas redes todos los nodos tienen el mismo número z de vecinos y, por tanto, la distribución de grado viene dada por $P(k) = \delta(k-z)$. Ejemplos de estas redes son arreglos de dimensión D donde cada elemento (nodo) está conectado a $2D$ vecinos.
- Redes aleatorias: siguen una distribución de grado unimodal y con varianza pequeña respecto a su valor medio. El ejemplo paradigmático de estas redes son los grafos de Erdős-Rényi (6) que presentan una distribución de grado de tipo Poisson:

$$P(k) = e^{-\langle k \rangle} \frac{\langle k \rangle^k}{k!} \quad (2)$$

- Redes libres de escala: estas redes presentan una distribución $P(k)$ que obedece a una ley de potencias:

$$P(k) \sim k^{-\gamma} \quad (3)$$

Este comportamiento es habitual en redes complejas reales y su exponente γ suele tomar valores en el rango $\gamma \in (2, 3)$. El comportamiento libre de escala revela la coexistencia dentro de una misma red de multitud de elementos con muy poca conectividad y de una pequeña fracción de elementos (llamados *hubs*) conectados a una gran cantidad de nodos (7).

- *Conectividad media, $\langle k \rangle$* : Formalmente es el primer momento de la distribución $P(k)$ y nos cuantifica el número de vecinos promedio de cada nodo:

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N A_{ij} \quad (4)$$

- *Longitud del camino mínimo promedio, $\langle l \rangle$* : Es el promedio de las distancias entre todos los pares de nodos que componen la red. La distancia entre dos nodos i y j es el número de aristas que deben atravesarse para ir de i a j por el camino² más corto (con el menor número de aristas). Diferentes tipos de redes tienen diferentes longitudes de camino:
 - Redes regulares: $\langle l \rangle$ escala linealmente con el número de nodos N .
 - Redes aleatorias y libres de escala: En estas redes $\langle l \rangle$ escala logarítmicamente con N dando lugar al fenómeno conocido como *redes de mundo pequeño*.
- *Componentes Conexas y Gigante*: Dada una red podemos preguntarnos si los $\binom{N}{2}$ pares de nodos están conectados entre sí a través de un camino de longitud finita. Si es así se dice que la red es conexa. En caso contrario, podemos contar el número de componentes conexas que componen la red, siendo cada componente conexa cada uno de los subconjuntos de nodos que sí pueden conectarse a través de caminos de longitud finita. El mayor de estos subconjuntos se llama *Componente Gigante* y, en el caso de redes conexas, su tamaño es N .
- *Coefficiente de clustering*³: Cuantifica el número de conexiones que existen entre los vecinos más cercanos de un nodo. En particular, esta medida da cuenta de la proporción de los k_i vecinos de un nodo i que están conectados entre sí normalizando por el máximo número de conexiones entre vecinos $\binom{k_i}{2}$.

2.2 Redes Funcionales

El estudio del esqueleto de interacciones que componen un sistema complejo no es suficiente para comprender la función del mismo. Teniendo en cuenta que, a menudo, los nodos son entidades dinámicas (como una neurona por ejemplo), es necesario estudiar las correlaciones entre los estados dinámicos de los nodos que, a su vez, son consecuencia directa de las dinámicas individuales de cada nodo y de las conexiones estructurales dadas por la matriz de Adyacencia A .

En el caso del cerebro estas redes funcionales son de vital importancia ya que, a pesar de los avances realizados en la última década para capturar las redes estructurales (10; 11) que subyacen a la actividad cerebral, los estudios médicos siguen apoyándose en las técnicas experimentales (Resonancia Magnética funcional, Electroencefalografía,

²Un camino entre dos nodos i y j se define como una secuencia de aristas (sin repetición) que empiezan en i y acaban en j

³Si dos vecinos de un nodo están directamente conectados entre sí, se dice que forman un *triángulo*

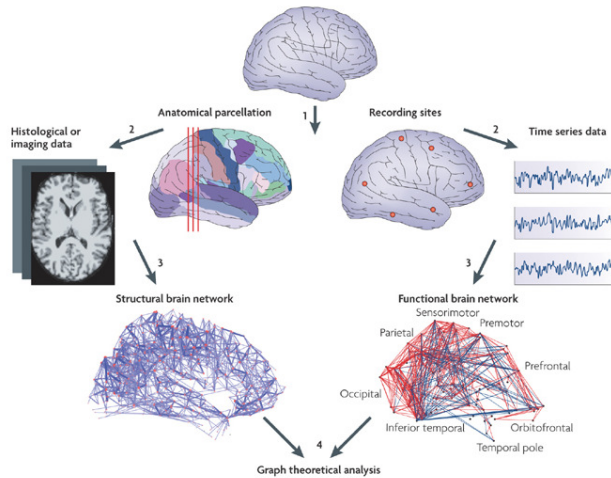


Figure 1: En esta figura se ilustra los diferentes métodos de medición de redes estructurales y funcionales en el cerebro. En ambos casos el resultado es una red compleja la cual se puede caracterizar desde el punto de vista de la Teoría de Grafos. Imagen obtenida de (4).

Magnetoencefalografía, etc) que capturan las relaciones dinámicas (de la actividad cerebral) entre distintas zonas del cerebro. De esta manera, analizando las correlaciones dinámicas observadas, es posible construir una red efectiva o funcional que nos da información sobre la organización a nivel dinámico de nuestro sistema y que pueden ser descritas usando las mismas técnicas que hemos introducido para las redes estructurales.

Las redes estructurales y funcionales de un sistema no son independientes, como se ilustra en la Fig. 1. Dado que cada nodo mantiene su patrón de conexiones estructurales con el resto de nodos, la funcionalidad de un nodo en particular se ve influenciada por su patrón de conexiones (4). Estudiando sistemas en reposo se puede determinar este grado de influencia, concluyendo que las conexiones estructurales predicen las conexiones funcionales pero no al contrario. De esta forma redes funcionales y estructurales presentan diferencias en sus patrones topológicos y, mientras que las redes estructurales son fijas en el tiempo en individuos sanos, las redes funcionales están sujetas a grandes variaciones dependiendo del estado de los sujetos y sirven para determinar ciertos deterioros cognitivos al comparar redes funcionales de pacientes e individuos sanos.

3 Modelo de red estructural

Empezaremos este trabajo proponiendo un modelo de red compleja. Esta red se crea de forma tal que emula el crecimiento de un cultivo biológico de neuronas sobre una superficie. Para ello, generalizamos el método propuesto en (8) por Orlandi *et al.*. A continuación describimos los pasos propuestos para la construcción de la red:

- (i) Se escoge el número de neuronas, N y la densidad de neuronas, ρ con las que se va a trabajar y se colocan en una superficie cuadrada sin bordes.
- (ii) Cada neurona se compone de los siguientes elementos⁴:

- Un cuerpo celular de diámetro fijo ϕ_s .
- Un árbol dentrítico que rodea al cuerpo celular de diámetro ϕ_d . El valor de ϕ_d viene dado por una distribución de Gauss de valor medio μ_d y desviación estándar σ_d .

$$P(\phi_d) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_d^2}} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\phi_d - \mu_d}{\sigma_d} \right)^2 \right] \quad (5)$$

- Un axón de longitud l . El valor de l sigue una distribución de Rayleigh con desviación estándar σ_l .

$$P(l) = \frac{l}{\sigma_l^2} \exp \left(-\frac{l^2}{2\sigma_l^2} \right) \quad (6)$$

Para simular su comportamiento, se considera que el axón está formado por un conjunto de segmentos de longitud fija Δl .

La representación de la neurona modelada de esta forma se muestra en la Fig. 2.

- (iii) Simulamos el crecimiento de cada axón:

- Se elige de forma aleatoria la dirección del primer segmento.
- Las direcciones del resto de segmentos siguen una distribución de Gauss centrada en la dirección del segmento anterior y desviación estándar σ_θ .

$$P(\theta_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_\theta^2}} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\theta_i - \theta_{i-1}}{\sigma_\theta} \right)^2 \right] \quad (7)$$

⁴Los valores de los parámetros se encuentran en el Anexo I

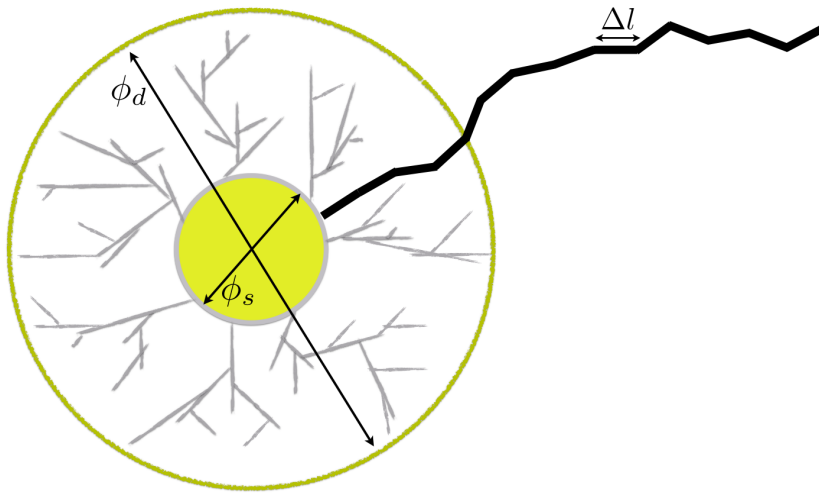


Figure 2: Representación del modelo de neurona implementado. ϕ_s es el diámetro del cuerpo celular. La longitud máxima promedio de las dendritas es el valor que se toma como radio del árbol dendrítico, $\phi_d/2$; y su densidad está relacionada con la probabilidad de enlace α .

- (iv) Con cada segmento que se coloca se comprueba si ha tenido lugar una conexión entre neuronas. Esta conexión ocurrirá si se cumplan dos condiciones:
 - Que el segmento interseque el árbol dendrítico de otra neurona.
 - En el caso de que se cumpla la primera condición, se realizará la conexión entre las dos neuronas con una probabilidad plana α
- (v) Construcción de la matriz de Adyacencia. Si ha habido conexión entre el axón de la neurona i y el árbol dendrítico de la neurona j ($i \rightarrow j$), entonces $A_{ji} = 1$.
- (vi) Se repite desde el paso (iii).

Debido a su construcción, la matriz de Adyacencia será dirigida. Un ejemplo de red generada con este modelo se ilustra en la figura 3.

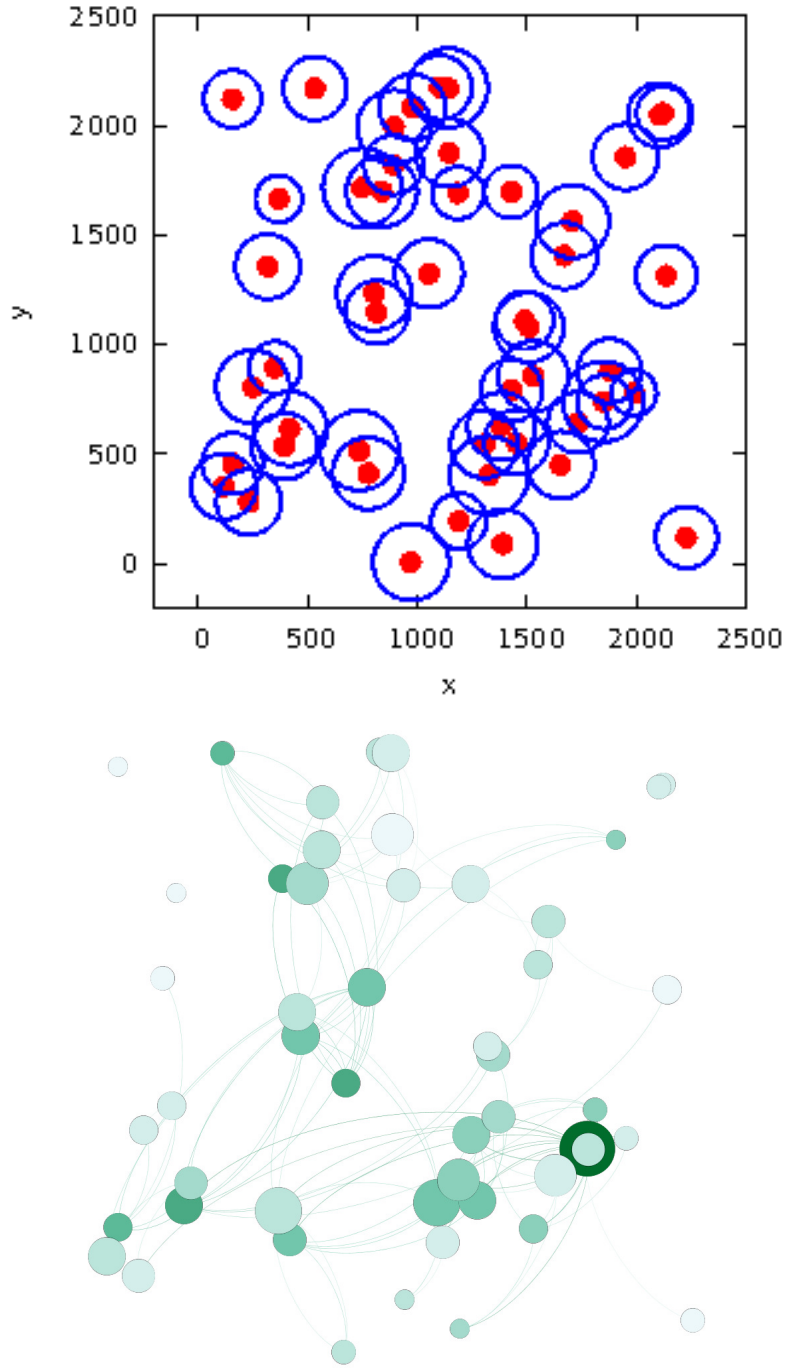


Figure 3: Arriba se representa un cultivo de $N = 50$ neuronas y $\rho = 10$ neuronas/ mm^2 con: $\phi_s = 15 \mu m$, $\mu_\phi = 300 \mu m$, $\sigma_\phi = 40 \mu m$, $\sigma_l = 800 \mu m$, $\Delta l = 10 \mu m$, $\sigma_\theta = 0.1$ rad y $\alpha = 0.75$. En la imagen inferior se representa la red de conexiones que se obtiene tras aplicar el modelo.

3.1 Medidas estructurales

Una vez implementado el modelo de cultivo caracterizaremos las propiedades de las redes resultantes a través de medidas estructurales. En particular, nos interesa caracterizar la transición de percolación que sucede al variar el parámetro (probabilidad) de interconexión α , dado que esta probabilidad puede controlarse experimentalmente en el laboratorio añadiendo inhibidores.

Las medidas que utilizamos para estudiar esta transición son la conectividad media, $\langle k \rangle$, y el tamaño de la componente gigante, GCS . En la Fig. 4 mostramos la evolución de $\langle k \rangle$ al variar α en el rango $\alpha \in [0, 1]$. Podemos observar que la conectividad media $\langle k \rangle$ crece rápidamente para valores pequeños de α , hasta llegar al valor un $\langle k \rangle \approx 27$ para $\alpha \approx 0.3$. A partir de este valor, $\langle k \rangle$ se satura y, aunque sigue creciendo, lo hace muy lentamente. Finalmente, para $\alpha = 1.0$, acaba con un valor de $\langle k \rangle \approx 33$.

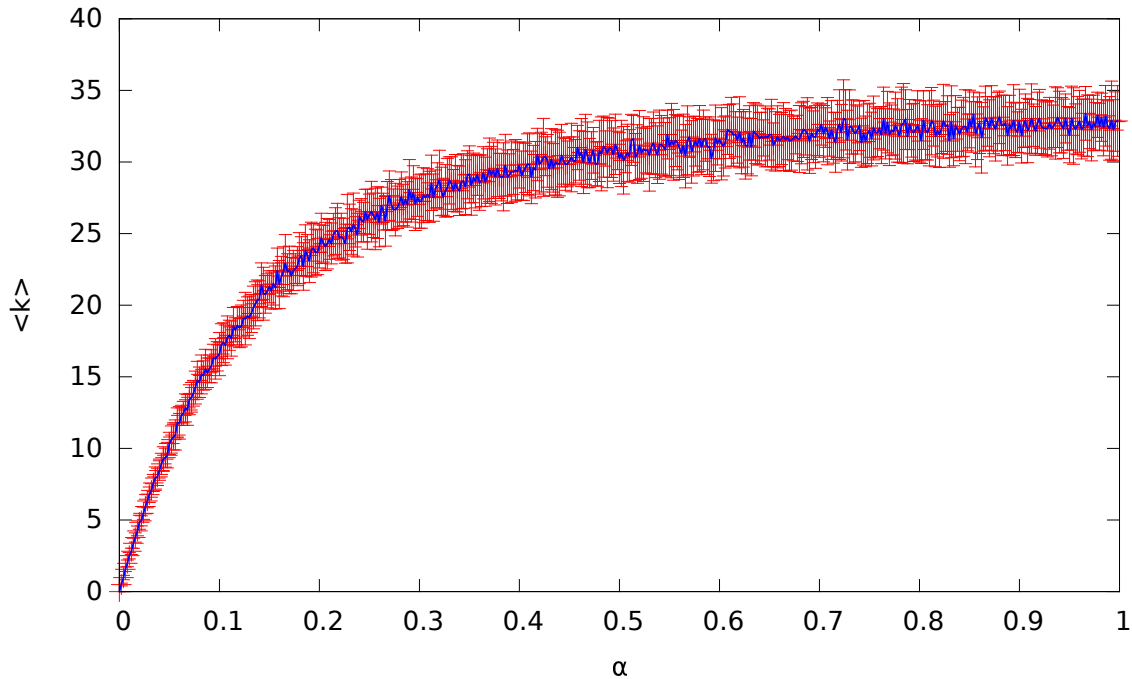


Figure 4: La gráfica representa la dependencia de la conectividad media con la probabilidad de conexión α . Se utiliza un $\delta\alpha = 0.002$ y 25 realizaciones para la estadística. Los valores de los parámetros se encuentran indicados en el Anexo I. Los cultivos tienen $N = 100$ neuronas y una densidad de $\rho = 500 \text{ neuronas/mm}^2$.

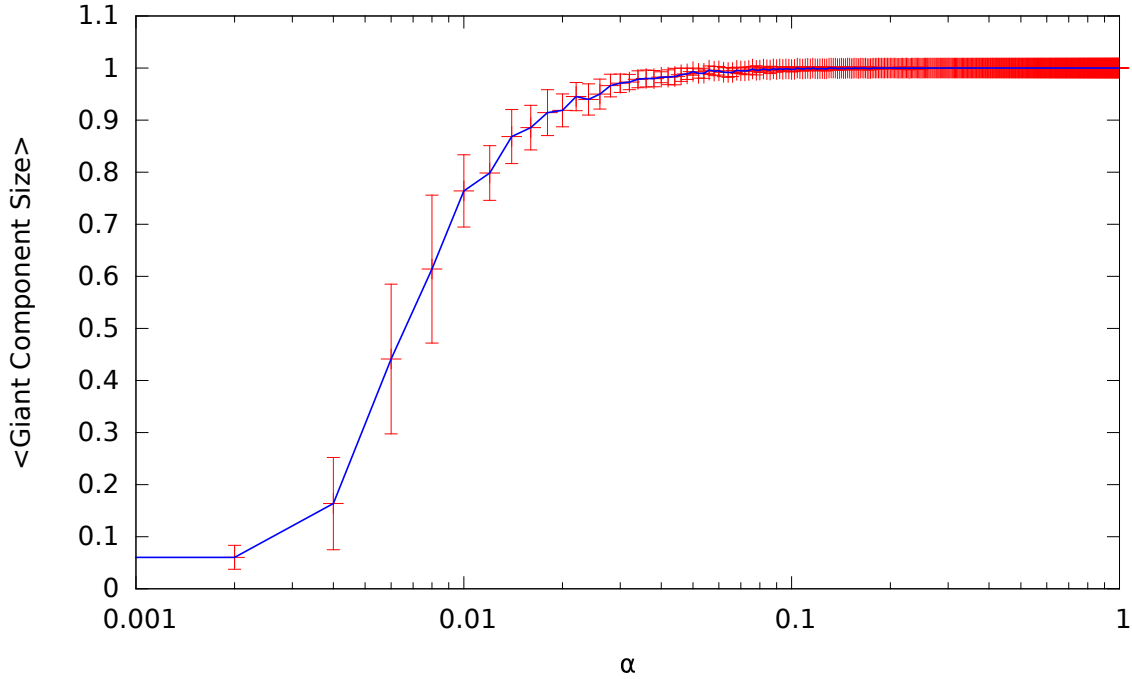


Figure 5: La gráfica superior representa la dependencia del tamaño de la componente gigante. Se utiliza un $\delta\alpha = 0.002$ y 25 realizaciones para la estadística. Los valores de los parámetros se encuentran indicados en el Anexo I. Los cultivos tienen $N = 100$ neuronas y una densidad de $\rho = 500$ neuronas/mm².

La evolución de $\langle k \rangle$ no nos permite establecer un valor α a partir del cual podamos asegurar que la red es conexa. Para ello en la Fig. 5 analizamos el crecimiento del tamaño de la componente gigante GCS . En esta gráfica crece aún más rápido, alcanzando un valor de $GCS \approx 0.5$ para $\alpha \approx 6 \cdot 10^{-3}$. Este comportamiento muestra que para probabilidades de conexión extremadamente bajas, la mitad de las neuronas del cultivo están conectadas entre sí. Finalmente para $\alpha \approx 0.08$ tenemos ya que $GCS = 1.0$, *i.e.* todas las neuronas del cultivo están conectadas entre sí, directa o indirectamente. En este punto, tal y como refleja la Fig. 4, la red posee una $\langle k \rangle \approx 10$. Por tanto, aunque la red está plenamente formada para $\alpha \approx 8 \cdot 10^{-2}$, la red sigue ganando conectividad conforme α aumenta.

Estos resultados nos indican que cualquier fenómeno colectivo de estas redes ocurrirá para valores de la probabilidad de conexión superiores a $\alpha = 6 \cdot 10^{-3}$, es decir, cuando la GCS puede considerarse macroscópica.

4 Modelo de la dinámica entre neuronas

Para estudiar fenómenos colectivos en cultivos procedemos a caracterizar la dinámica de las neuronas. Para ello usaremos el modelo de Izhikevich (9) [usado también en (8)], que caracteriza el estado dinámico de cada neurona mediante dos variables: el potencial de membrana, v , y la corriente inhibidora, u . El potencial de membrana v nos permite estudiar la generación de potenciales de acción en el soma de las neuronas; mientras que la corriente inhibidora u da cuenta de las corrientes internas lentas relacionada con la activación de iones K^+ e inactivación de iones Na^+ .

El modelo tiene dos dinámicas principales: la dinámica del soma y la dinámica de la sinapsis⁵ que a continuación describimos.

4.1 Dinámica del Soma

Siguiendo el modelo desarrollado por Izhikevich (9), la dinámica del soma y la generación de potenciales de acción se describen mediante un modelo integra-dispara con adaptaciones. Así se tiene un sistema con dos ecuaciones diferenciales no lineales acopladas:

$$\tau_c \frac{dv}{dt} = k(v - v_r)(v - v_t) - u + I + \eta \quad (8)$$

$$\tau_a \frac{du}{dt} = b(v - v_r) - u \quad (9)$$

$$\text{Si } v \geq v_p \implies \begin{cases} v \longleftarrow v_c \\ u \longleftarrow u + d \end{cases} \quad (10)$$

La ecuación (8) describe la evolución del potencial de membrana del soma $v(t)$, siendo:

- τ_c la capacidad permeable.
- v_r , el potencial de reposo.
- v_t , el potencial umbral
- u , la corriente inhibidora relacionada con la activación de iones K^+ e inactivación de iones Na^+ .
- I , la corriente sináptica total que llega del resto de las neuronas.

⁵Los valores de los parámetros de ambas dinámicas se encuentran indicados en el Anexo I.

- η , la fuente de ruido debida a fluctuaciones en el potencial de membrana y se modela como un ruido Gaussiano blanco.

Asimismo, la ecuación (9) describe la evolución de la corriente inhibitoria $u(t)$, donde τ_a da cuenta de la escala de tiempos, y b , de la sensibilidad del potencial de membrana a fluctuaciones por debajo del umbral. Los parámetros b y d nos permiten controlar la adaptación y recuperación de las neuronas.

La dinámica del soma viene caracterizada por los valores del potencial de membrana $v = v_r$ y $v = v_t$, correspondientes a los puntos fijos de la parte cuadrática de la ecuación (8). Puesto que $v = v_r$ es un punto fijo estable y $v = v_t$ uno inestable [ver Anexo II], una estimulación insuficiente mantendrá el potencial de membrana por debajo de v_t y el potencial tenderá a su valor de descanso v_r . Por el contrario, si la estimulación es suficiente como para que el potencial supere el valor $v = v_t$, v acabará alcanzando y superando el valor del pico v_p . Una vez se cumple la condición $v > v_p$, tendrá lugar el reinicio de las variables v y u descrito en (10). Este comportamiento se puede observar mediante el estudio del ciclo límite ⁶.

El análisis del ciclo límite nos permite entender en más profundidad la dinámica que hemos descrito en la ecuaciones (8), (9) y (10). En las gráficas de la Fig. 6 podemos observar el efecto que tiene en la dinámica de la neurona el hecho de que se produzca un disparo de potencial.

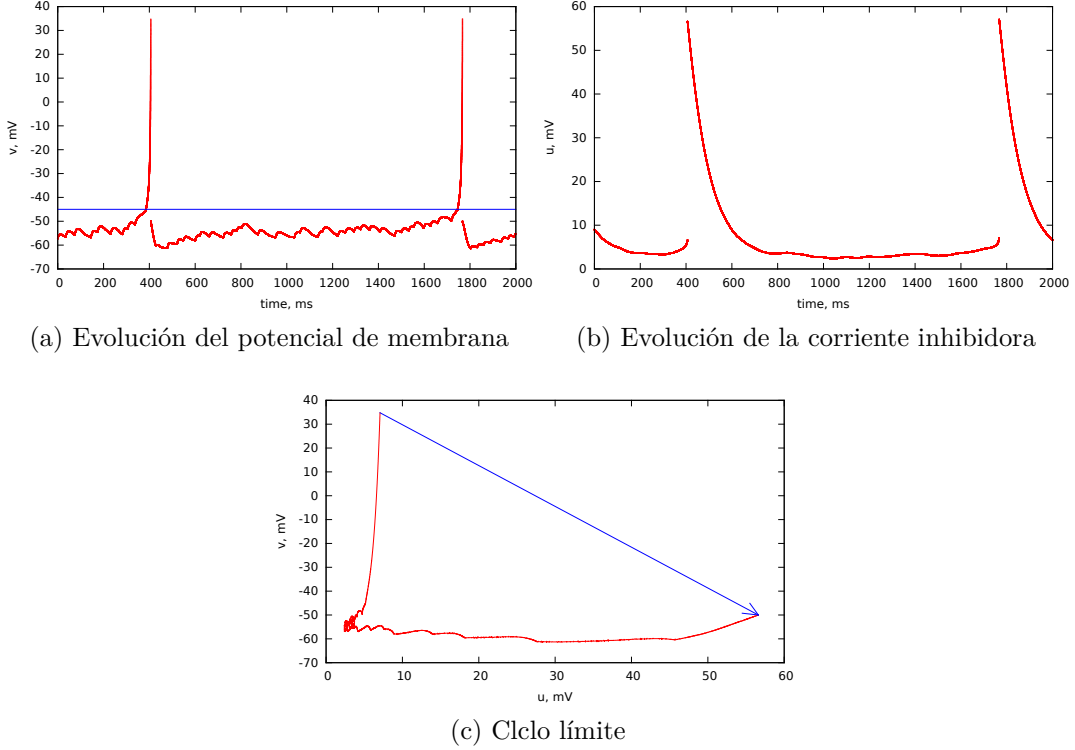
4.2 Dinámica de la Sinapsis

Una vez descrita la dinámica de una neurona pasamos a describir la interacción entre las mismas. Por simplicidad, se asume que al generar un potencial de acción, todos los terminales presinápticos de la neurona liberan neurotransmisores simultáneamente.

Se considera la sinapsis entre las neuronas i y j tal que $i \rightarrow j$. De esta forma, cuando la neurona i origina un pico en el instante t_m , éste induce en la neurona j una corriente post-sináptica. La corriente total que le llega a la neurona j es:

$$I_j(t) = \sum_{i=1}^N \sum_{t_m < t} A_{ji} E_i(t, t_m), \quad (11)$$

⁶ Un ciclo límite es una trayectoria aislada cerrada, entendiendo por aislada que las trayectorias vecinas no son cerradas, forman espirales acercándose al ciclo límite o alejándose de él (12).



(a) Evolución del potencial de membrana

(b) Evolución de la corriente inhibidora

(c) Ciclo límite

Figure 6: Las gráficas (a) y (b) muestran que el potencial de membrana y la corriente inhibidora despliegan picos de actividad tras los cuales vuelven a sus valores de reinicio para que se repita el proceso. En el caso del ciclo límite (c), no solo la trayectoria vuelve al punto de reinicio para que el ciclo comience de nuevo sino que, además, es esta condición la que asegura que la trayectoria sea cerrada. De no ser por esta condición el potencial de membrana aumentaría indefinidamente y la trayectoria permanecería abierta. Nótese que, tal como se había predicho en el análisis de puntos fijos, los picos no tendrán lugar hasta que la neurona reciba estimulación suficiente para que el potencial alcance el valor $v = v_t = -45$ mV. Parámetros indicados en el Anexo I.

donde $E_i(t, t_m)$ es la corriente que induce la neurona i en j en un instante t como resultado del pico ocurrido en el instante t_m y tiene la forma:

$$E_i(t, t_m) = g_A D_i(t_m) \exp\left(-\frac{t - t_m}{\tau_A}\right) \Theta(t - t_m), \quad (12)$$

donde $\Theta(t - t_m)$ es la función escalón de Heaviside, g_A da cuenta de la intensidad de la corriente sináptica de la neurona i con la j y τ_A es el tiempo característico de decaimiento. El parámetro g_A podría ser diferente para cada pareja de neuronas pero, por simplicidad, se considera que tiene el mismo valor para todas las neuronas acopladas.

Finalmente, $D(t)$ describe la eficacia de los terminales presinápticos de la neurona. Tiene un valor de reposo de 1 y su relajación viene dada por:

$$\frac{dD}{dt} = \frac{1 - D}{\tau_D} - (1 - \beta)D\delta(t - t_m) \quad (13)$$

Siendo τ_D el tiempo de recuperación característico asociado al reciclado de vesículas y β un coeficiente adimensional $\beta < 1$. De esta forma, la evolución de $D(t)$ entre dos instantes en los que se produce un pico $t_m^{(1)}$ y $t_m^{(2)}$, con $t_m^{(1)} < t_m^{(2)}$ será:

$$D(t) = \begin{cases} 1 - [1 - D(t_m^{(1)})] \exp\left(-\frac{t - t_m^{(1)}}{\tau_A}\right) & t_m^{(1)} < t < t_m^{(2)} , \\ \beta D(t \rightarrow t_m^{(2)+}) = \beta D(t_m^{(2)} - \delta t) & t = t_m^{(2)} , \end{cases} \quad (14)$$

siendo las condiciones iniciales: $D(t = 0) = 1$.

A la vista de la forma de $I_j(t)$ se deduce que la corriente que una neurona sea capaz de inducir dependerá de todo su historial de picos. Sin embargo, debido al decaimiento exponencial de $E_i(t, t_m)$ con t , se puede considerar que es un proceso markoviano.

Además de la dinámica de la sinápsis puede considerarse otra fuente de ruido que afecta a la interacción entre neuronas. Esta fuente se modela para dar cuenta de la liberación espontánea de neurotransmisores en los terminales presinápticos que dan lugar a corrientes pequeñas (*minis*) que solo se diferencian de las anteriores en su fuerza:

$$I_{j,mini}(t) = \sum_{i=1}^N \sum_{t_{esp} < t} A_{ji} E_{i,mini}(t, t_{esp}) , \quad (15)$$

siendo

$$E_{i,mini}(t, t_{esp}) = g_m D_i(t_m) \exp\left(-\frac{t - t_{esp}}{\tau_m}\right) \Theta(t - t_{esp}) , \quad (16)$$

donde g_m da cuenta de la intensidad de la corriente *mini* espontánea de la neurona i con la j y τ_m es su tiempo característico de decaimiento.

Realizando el análisis de puntos fijos en profundidad (ver Anexo II) y considerando que los valores utilizados para las fuerzas de la corriente sináptica y corrientes *minis* son respectivamente $g_A = 50 \text{ mV}$ y $g_m = 10 \text{ mV}$, se obtiene que $I + \eta \sim 100 - 1000 \text{ mV}$. Por lo que el sistema se encuentra en la situación de nodo inestable.

5 Transición a la Sincronización

En este apartado vamos a analizar cómo la estructura de la red influye en la aparición de fenómenos colectivos. En particular, estudiaremos la transición a la sincronización de la dinámica sostenida por la neuronas. Esta transición parece evidente cuando visualizamos la actividad del cultivo en función del tiempo a través de gráficos conocidos como *raster plots*. En estos gráficos se representa la dinámica de cada neurona frente al tiempo donde, para obtener una mejor visualización de la dinámica integra-dispara, la dinámica de cada neurona se simplifica a dos estados: activo (marcado en azul) y no-activo (no marcado).

En la Fig. 7 representamos la actividad de diferentes cultivos correspondientes a diferentes probabilidades de conexión, α . De las figuras puede observarse que la sincronización de las neuronas aumenta conforme aumenta la probabilidad de conexión, ya que la dispersión temporal de los picos de actividad va decreciendo con α . Aparentemente, la sincronización crece más rápido para probabilidades de conexión menores y se satura para las mayores.

Para caracterizar cuantitativamente esta transición proponemos a continuación diferentes medidas de similaridad dinámicas para determinar el grado de sincronización de las neuronas del cultivo en función de la probabilidad de conexión, α . Estas medidas han sido implementadas tras un periodo de termalización y realizando un promedio a todas las neuronas en cada instante de tiempo.

5.1 Medida I

La primera medida propuesta está íntimamente relacionada con los *raster plots* mostrados en la Fig. 7. En particular, se considera cada neurona como un sistema de dos estados según su potencial de membrana. Si el potencial de membrana es inferior a un valor de referencia ($v < v_{ref}$) la neurona se encuentra en el estado 0; y si, por el contrario, el potencial de membrana es superior al de referencia ($v > v_{ref}$), en el estado 1⁷. De esta forma, la máxima sincronización se consigue cuando todas las neuronas se encuentran en el estado 0 o en el estado 1.

Llamando $s_i(t)$ al estado en que se encuentra la neurona i , el parámetro de orden se computa como:

$$r^{(i)} = \frac{1}{t_{sim} - t_{term}} \frac{1}{N} \int_{t_{term}}^{t_{sim}} \sum_{i=1}^N s_i(t) dt , \quad (17)$$

⁷El potencial de referencia utilizado es $v_{ref} = v_t$

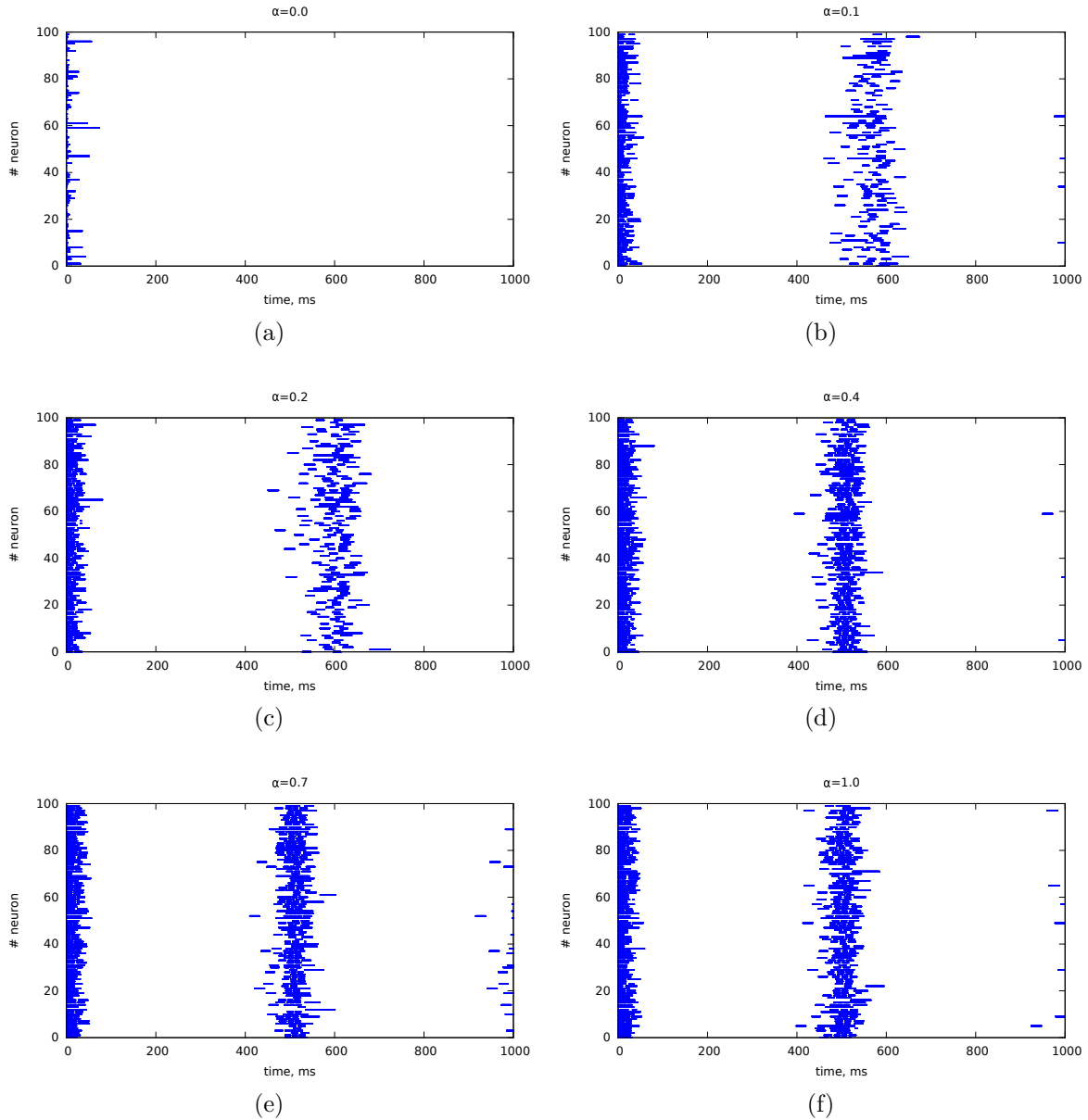


Figure 7: Las imágenes (a), (b), (c), (d), (e) y (f) representan *raster plots* para valores de la probabilidad de conexión de $\alpha \in [0, 1]$. Podemos observar que a partir de $\alpha \sim 0.2 - 0.4$ los gráficos aparentemente son el mismo, *i.e.*, la sincronización no aumenta. Esto coincide con el entorno de valores de α en que se satura $\langle k \rangle$.

siendo t_{sim} la duración de la simulación numérica y t_{term} la ventana de termalización utilizada. Este parámetro de orden $r^{(i)}$ tiene carácter global ya que no tiene en cuenta la estructura microscópica de las interacciones entre las neuronas.

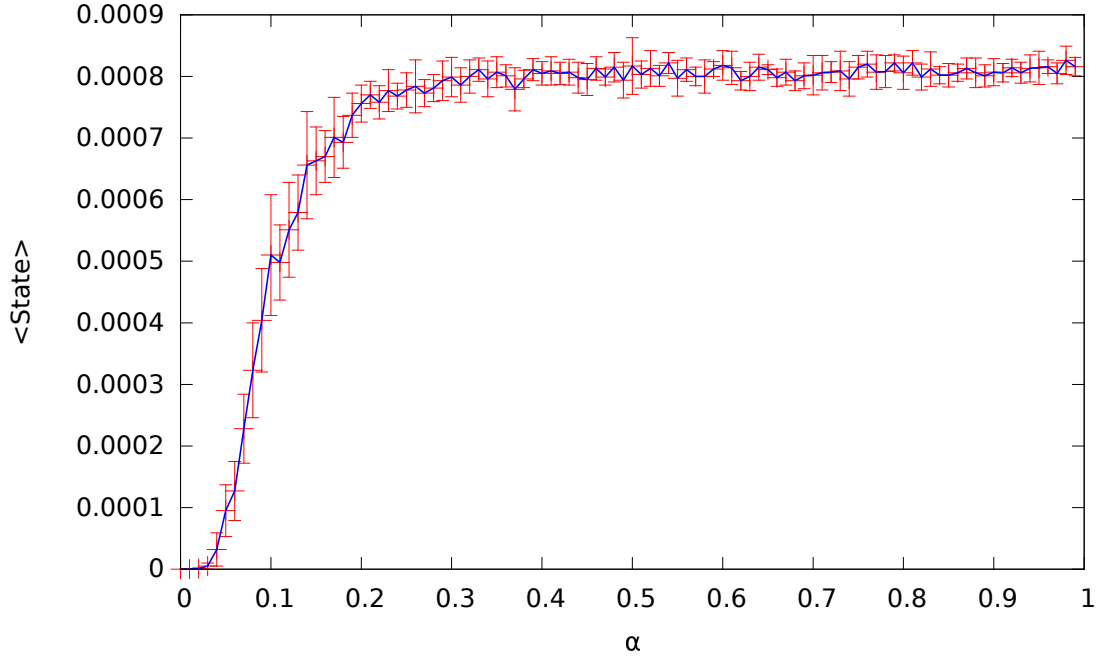


Figure 8: Medida de similaridad I. El gráfico representa la dependencia de $r^{(i)}$ con la probabilidad de conexión α . Los valores de los parámetros se encuentran indicados en el Anexo I.

En la Fig. 8 mostramos la evolución del parámetro de orden $r^{(i)}$ en función de α . El valor de $r^{(i)}$ para cada valor de α es el resultado de 10 realizaciones diferentes (correspondientes a distintas condiciones iniciales) y, por tanto, se representa también la varianza (barras de error) respecto del valor medio $r^{(i)}$ calculado. La curva $r^{(i)}(\alpha)$ muestra como para valores pequeños de la probabilidad de conexión α , $r^{(i)} \simeq 0$. A partir de $\alpha = 4 \cdot 10^{-2}$ los cultivos empiezan a manifestar un pequeño grado de sincronización global que crece de manera continua hasta $\alpha \simeq 0.2$, valor a partir del cual la sincronización del sistema puede considerarse completa.

5.2 Medida II

Esta medida tiene en cuenta la correlación dinámica de neuronas acopladas y por tanto da cuenta de los patrones microscópicos de sincronización que aparecen como resultados de las uniones entre neuronas. Para ello, calculamos el grado de sincronización instantáneo entre dos neuronas cualesquiera i y j , $s_{ij}(t)$, de forma que $s_{ij}(t) = 1$ cuando $s_i(t) = s_j(t)$ mientras que $s_{ij}(t) = 0$ cuando $s_i(t) \neq s_j(t)$. Calculando estas correlaciones para todas las parejas de neuronas calculamos el parámetro de sincronización

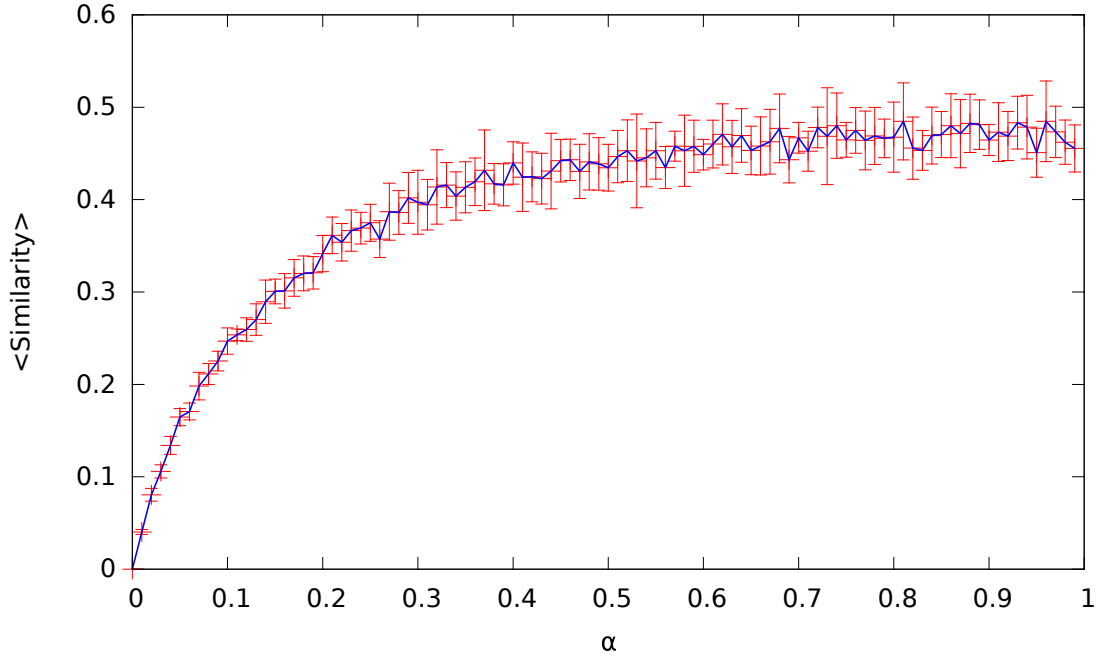


Figure 9: Medida de similaridad II. El gráfico representa la dependencia de $r^{(ii)}$ con la probabilidad de conexión α . Los valores de los parámetros se encuentran indicados en el Anexo I.

como:

$$r^{(ii)} = \frac{1}{t_{sim} - t_{term}} \frac{1}{L} \int_{t_{term}}^{t_{sim}} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N A_{ij} s_{ij}(t) dt, \quad (18)$$

donde L es el número de links $L = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N A_{ij}$. Nótese que la acción del término A_{ij} en (18) implica que sólo se tengan en cuenta las correlaciones dinámicas de aquellas parejas de neuronas que están acopladas.

En la Fig. 9 mostramos la evolución $r^{(ii)}(\alpha)$. A diferencia de la evolución mostrada por $r^{(i)}(\alpha)$ en este caso para $\alpha > 0$ se observa $r^{(ii)}(\alpha) > 0$. Este resultado indica que para valores muy pequeños de α existen ya unas cuantas duplas de nodos conectados con cierto grado de sincronización. Este régimen de sincronización a nivel microscópico, en ausencia de sincronización macroscópica, también ha sido observada en redes donde los nodos evolucionan como osciladores de fase (Kuramoto) (13).

5.3 Medida III

Finalmente, la tercera medida que utilizaremos consiste en la detección de avalanchas de actividad neuronal. Tal como indica Massobrio *et al.* en (14), siguiendo los trabajos de Beggs & Plenz (15; 16), una avalancha neuronal se define como un evento de actividad eléctrica espontánea extendido a gran parte de las neuronas del cultivo, seguido por un periodo de silencio (sin actividad).

Para caracterizar las avalanchas en nuestro sistema dividimos el tiempo de simulación en ventanas de tiempo de duración Δt y consideramos que una neurona i está activa durante esa ventana si su potencial de membrana presenta al menos un pico de actividad. Es decir, la neurona i pertenecerá a la avalancha si $s_i(t) = 1$ para $t \in (t', t' + \Delta t)$. De acuerdo con esto, una avalancha tiene lugar si muchas neuronas se encuentran activas en la misma ventana de tiempo estando, en la siguiente ventana, en silencio. Por tanto, para que la neurona i contribuya a la avalancha deberá también satisfacer que $s_i(t) = 0 \forall t \in (t' + \Delta t, t' + 2\Delta t)$.

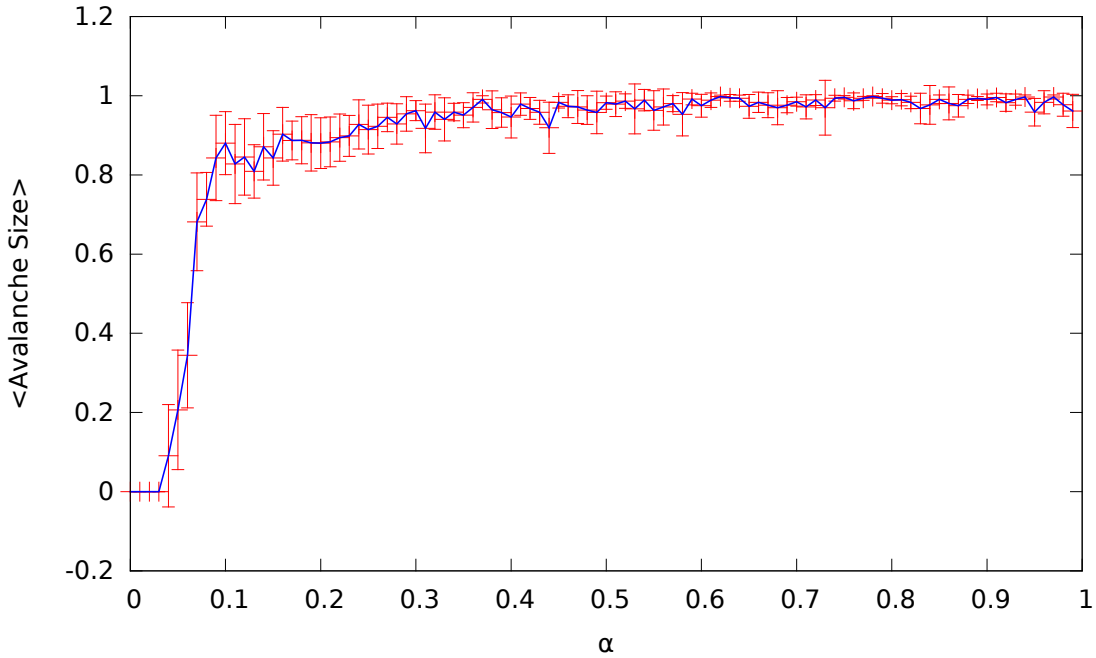


Figure 10: Medida de similaridad III. El gráfico representa la dependencia de $r^{(iii)}$ con la probabilidad de conexión α . Los valores de los parámetros se encuentran indicados en el Anexo I.

Las avalanchas se caracterizan por su tamaño⁸ y, por tanto, usaremos éste como parámetro de orden. En particular, cuantificamos el tamaño de una avalancha como:

$$r^{(iii)} = \frac{\Delta t}{\Delta T} \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{\frac{\Delta T}{\Delta t} - 1} \sum_{i=1}^N s_i(t_k, t_{k+1}), \quad (19)$$

donde hemos discretizado el tiempo de forma que $t_{k+1} \equiv t_k + \Delta t$ y, además, definimos el tiempo total de observación como $\Delta T \equiv t_{sim} - t_{term}$. De esta forma, la menor sincronización ocurrirá cuando $r^{(iii)} = 0$ (neuronas dinámicamente aisladas); y la máxima, cuando $r^{(iii)} = 1$ (neuronas completamente sincronizadas).

En la Fig 10 mostramos la evolución de este último parámetro en función de la probabilidad de enlace, $r^{(iii)}(\alpha)$. Al igual que con $r^{(i)}$ y al contrario que $r^{(ii)}$, tenemos que $r^{(iii)} \simeq 0$ para valores pequeños de α . Esto ocurre hasta $\alpha = 4 \cdot 10^{-2}$, momento en el que las neuronas de los cultivos comienzan a sincronizarse. A partir de este valor, el grado de sincronización de los cultivos crece abruptamente hasta $\alpha \simeq 0.1$, donde tenemos $r^{(iii)} \simeq 0.85$ y, posteriormente, continúa creciendo, más lentamente, hasta $\alpha \simeq 0.3$ donde la medida se estabiliza en torno a $r^{(iii)} \simeq 1$.

⁸Porcentaje de neuronas del cultivo que participan en la avalancha

6 Conclusiones

El principal objetivo de este trabajo era relacionar el comportamiento global de un sistema con el individual de cada uno de los elementos. Para esto nos hemos centrado en uno de los fenómenos colectivos más estudiados en la literatura: la emergencia de sincronización. En particular, hemos considerado como sistema de estudio los cultivos de neuronas. Para ello hemos desarrollado un modelo de formación de enlaces entre las neuronas (modelo de red estructural) que imita el observado en experimentos. Asimismo, hemos caracterizado mediante el modelo de Izhikevich las dinámicas individuales de cada neurona (dinámica del Soma) y cómo éstas interactúan (dinámica de la sinapsis) para dar lugar al fenómeno de sincronización.

Una vez modelado nuestro sistema, hemos diseñado medidas de sincronización para sistemas de unidades dinámicas de tipo integra-dispara. El propósito de estas medidas ha sido caracterizar la transición a la sincronización, usándolas a modo de parámetros de orden. Asimismo, para relacionar la emergencia de estados sincronizados con la estructura subyacente de la red de interacciones, hemos usado como parámetro de control α la probabilidad de conexión entre neuronas.

Los resultados más importantes son los siguientes:

- De las medidas estructurales obtenemos que fenómenos colectivos como la sincronización solo podrán ocurrir para probabilidades de conexión mayores que $\alpha \approx 6 \cdot 10^{-3}$. Asimismo, para probabilidades mayores que $\alpha \approx 8 \cdot 10^{-2}$ la red de conexiones entre neuronas está plenamente formada, aunque aún no se hayan formado la mayoría de las conexiones, lo que ocurre para $\alpha \approx 0.2$.
- De las medidas de sincronización hemos corroborado las hipótesis anteriores. En particular hemos observado como los cultivos comienzan a manifestar un mínimo grado de sincronización para $\alpha \approx 4 \cdot 10^{-2}$ y que la sincronización se puede considerar completa para $\alpha \approx 0.2 - 0.3$, cuando la red está casi totalmente conectada.

Gracias a la consistencia de estos resultados, consideramos que se ha cumplido el objetivo principal que nos habíamos propuesto inicialmente.

Es importante resaltar el hecho de que las medidas se han realizado en función de la probabilidad de enlace, α , la cual es posible controlar en experimentos con cultivos de neuronas reales. Así, podría ser posible realizar predicciones sobre la dinámica colectiva de un cultivo sin necesidad de realizar medidas experimentales, sino basándonos únicamente en la probabilidad de conexión; permitiendo por tanto controlarla mediante variaciones en α . En un contexto más general, esperamos que este trabajo sirva como plataforma para el diseño de futuros experimentos.

References

- [1] Anderson, P. W. "More is different" *Science* **177**, 393 (1972)
- [2] Bak, P., Tang, C., Wiessenfeld, K., "Self-organised criticality: an explanation of $1/f$ noise" *Physical Review Letters* **59**, 381 (1987)
- [3] Bak, P., Tang, C., Wiessenfeld, K., "Self-organised criticality" *Phys. Rev. A.* **38**, 364 (1988)
- [4] Bullmore, E. and Sporns O. "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems" *Nature Reviews Neuroscience* **10**, 186 (2009)
- [5] Newman, M.E.J. "Networks: An Introduction" *Camden Third series* **94**, VII (1963)
- [6] Erdős, P. and Rényi, A. "On Random Graphs". *Publicationes Mathematicae* **6**, 290 (1959).
- [7] Barabási, A. L. and Albert, R. "Emergence of Scaling in Random Networks" *Science* **286**, 509 (1999).
- [8] Orlandi, J., Soriano J., Alvarez-Lacalle E., Teller S. and Casademunt J. "Noise focusing and the emergence of coherent activity in neuronal cultures" *Nature Physics* **9**, 582 (2013)
- [9] Izhikevich, E. M. "Simple model of spiking neurons" *IEEE Transactions on neural networks (1990-2011)* **14**, 1569 (2003)
- [10] Head, D., Buckner, R.L., Shimony, J.S., Williams, L.E., Akbudak, E., Conturo, T.E., McAvoy, M., Morris, J.C., and Snyder, A.Z. . "Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging" *Cerebral Cortex* **14**, 410 (2004)
- [11] Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E. and Buckner, R. L. "Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging" *Neuron* **56**, 924 (2007)
- [12] Strogatz, S. H. "Nonlinear dynamics and chaos with applications to Physics, Biology, Chemistry and Engineering" New York: Westview Press, 2014.
- [13] Gómez-Gardeñes J., Moreno Y., and Arenas A. "Paths to Synchronization on Complex Networks" *Phys. Rev. Lett.* **98**, 034101 (2007).

- [14] Massobrio, P., Pasquale, V. and Martinoia, S. "Self-organized criticality in cortical assemblies occurs in concurrent scale-free and small-world networks" *Scientific Reports* **5**, 10578 (2005)
- [15] Beggs, J. M. and Plenz, D. "Neuronal avalanches in neocortical circuits" *J. Neurosci.* **23**, 11167 (2003).
- [16] Beggs, J. M. and Plenz, D. "Neuronal avalanches are diverse and precise activity patterns that are stable for many hours in cortical slice cultures" *J. Neurosci.* **24**, 5216 (2004).