



Universidad
Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**ESTRUCTURA Y DINÁMICA DE REDES
COMPLEJAS CON SIGNO**

Autor:

Sergio Faci Lázaro

Director:

Dr. Jesús Gómez Gardeñes

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE CIENCIAS

27 Junio 2018

Contents

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Introducción | 1 |
| 2 | Redes Complejas | 3 |
| 2.1 | Redes Estructurales | 4 |
| 2.2 | Redes Funcionales | 7 |
| 3 | Modelo de red estructural | 9 |
| 3.1 | Medidas estructurales | 10 |
| 4 | Modelo de la dinámica entre neuronas | 12 |
| 4.1 | Dinámica del Soma | 14 |
| 4.2 | Dinámica de la Sinapsis | 15 |
| 5 | Transición a la Sincronización | 17 |
| 5.1 | Medida I | 18 |
| 5.2 | Medida II | 20 |
| 5.3 | Medida III | 21 |
| 6 | Correlación estructura - dinámica y resistencia a ataques | 23 |
| 7 | Conclusiones | 27 |

1 Introducción

Muchos de los problemas académicos que se estudian en Física suelen plantearse en sistemas lineales, gaussianos y pequeños (1). Esto es así por muy buenas razones: los sistemas lineales son más fáciles de analizar; si son gaussianos, podemos aplicar el Teorema del Límite Central, lo que es una gran ventaja desde el punto de vista estadístico; y que sean pequeños, tanto en dimensiones como en número de elementos, hace que sean más sencillos de resolver y sus conclusiones, comprensibles de una forma más clara. El problema es que la mayoría de los sistemas que nos podemos encontrar en la naturaleza no tienen estas tres características. La Física de Sistemas Complejos surge para tratar con este tipo de sistemas.

De esta forma, 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 están limitados a un rango de energía determinado. De hecho, realmente no están siquiera limitados a aquellos fenómenos estudiados tradicionalmente por las diferentes ramas de la Física. Lo que hace a la Física de Sistemas Complejos una de las áreas más interdisciplinarias de la Ciencia, pudiendo abordar campos como la economía (econofísica) (2), sociología (sociofísica) (3; 4), epidemias (5) o sincronización (6). 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*” (7). 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 conjunto y aparezcan fenómenos colectivos inesperados. A estos fenómenos se los conoce como *fenómenos de Emergencia* y su característica principal es que no pueden explicarse sólo con las leyes que gobiernan el comportamiento de los elementos individuales del sistema. Esto evidencia el hecho de que la hipótesis reduccionista en ningún momento implica la construcción. 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 (7) 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, puesto que los principios que gobiernan un sistema de partículas macroscópico vienen definidos por el sistema completo, es razonable proponer que estos fenómenos de emergencia sean estudiados de forma separada de aquellos aptos para descripciones más elementales.

El concepto de *criticalidad auto-organizada*, introducido por Per Bak, Kurt Wiessensfeld y Chao Tang en (8; 9), 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 y la naturaleza de las interacciones sin perder de vista la totalidad del sistema (10). Es importante recordar que, aunque los sistemas físicos tienen un orden jerárquico "*cada nivel puede requerir una estructura conceptual completamente nueva*" (7).

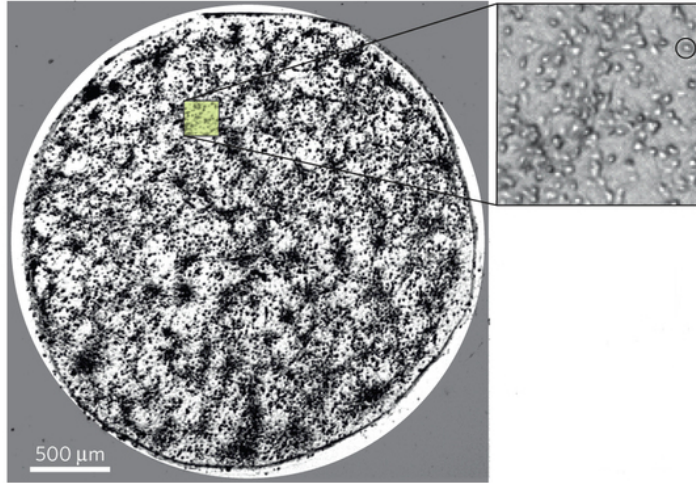
Una vez aclarado qué es la Física de Sistemas Complejos, sólo nos falta por determinar qué propiedades ha de tener un sistema para ser considerado complejo. Los más relevantes son:

- *No linealidad*: Sólo algunos sistemas pueden describirse mediante relaciones 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 es 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 como el presentado en la Fig. 1, en el fenómeno de emergencia de sincronización entre las neuronas del cultivo y en

Figure 1: En esta figura se presenta un ejemplo del típico cultivo de neuronas que vamos a estudiar. Este en particular contiene unas 3000 neuronas en una superficie circular de diámetro $\phi = 3 \text{ mm}$. El *zoom* muestra en detalle el cultivo así como la distribución de neuronas. Aquí cada círculo pequeño es una neurona. Imagen obtenida de (11).



estudio de la influencia que tiene la topología de la red en la dinámica 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 (12), 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 neuronas en el cerebro a personas en una sociedad hasta en relaciones internacionales entre países o las conexiones entre páginas web de Internet (representada en Fig. 2(a)). Así pues, muchos sistemas complejos presentan comportamientos macroscópicos similares a pesar de las diferencias que pueda haber

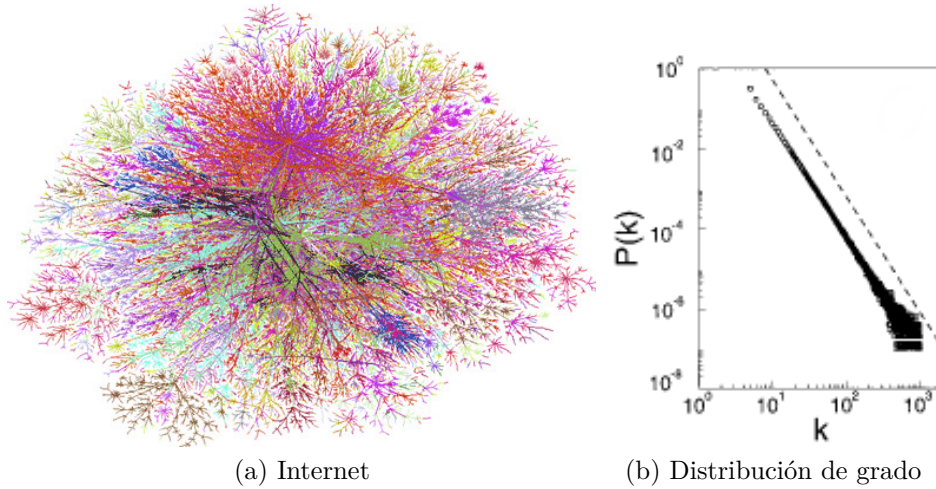


Figure 2: En la figura (a) se presenta una red conexiones entre páginas web de Internet. Imagen extraída de <https://newmedialab.cuny.edu/project/complex-networks/>. En la figura (b) se representa la distribución de grado de una red compleja libre de escala con $\gamma = 2.9$. Imagen obtenida de (13).

en sus elementos microscópicos y mecanismos de interacción entre sus elementos 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 (14). 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), $V = \{1, 2, \dots, N\}$, que, en una primera aproximación, representan los elementos del sistema y un conjunto L de pares que describen las conexiones entre nodos, llamadas aristas o *links*. Así, si en un sistema hay dos nodos que interactúan entre sí, deberíamos tener también algún tipo de *link* entre estos dos nodos. 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(12).

Gracias a estas características, la forma natural de representar una red es mediante una matriz. A esta matriz se le llama matriz de Adyacencia (A) y sus entradas representan los *links* del sistema. Solo con esta matriz de Adyacencia podemos clasificar las redes en:

- *Binaria o pesada*

- Binaria: Si las entradas de la matriz de Adyacencia solo toman los valores 0 ó 1. En este caso, que el elemento A_{ij} tenga un valor u otro no indica la existencia de una conexión entre los nodo i y j :

$$\text{El elemento } i \text{ está conectado con el } j \quad (i \rightarrow j) \implies A_{ij} = 1$$

$$\text{El elemento } i \text{ no está conectado con el } j \quad (i \nrightarrow j) \implies A_{ij} = 0$$

- Pesada: Si las entradas de la matriz de Adyacencia pueden tomar cualquier valor real. Ahora, el valor del elemento A_{ij} no solo nos informa de la existencia o no existencia de una conexión entre i y j ; sino que también nos indica la intensidad de esta conexión.

- *Dirigida o no dirigida*

- Dirigida: Si la matriz de Adyacencia no es simétrica ($A_{ij} \neq A_{ji}$). Así, en este caso, el tener una conexión $i \rightarrow j$ no implica tener otra conexión $j \rightarrow i$.
- No dirigida: Si la matriz de Adyacencia es simétrica ($A_{ij} = A_{ji}$). De esta forma, si tenemos una conexión $i \rightarrow j$, necesariamente hemos de tener otra conexión $j \rightarrow i$.

- *Sin o con signo*

- Sin signo: Si todos los elementos no nulos de la matriz de Adyacencia son positivos ($A_{ij} \geq 0 \forall i, j$).
- Con signo: Si los elementos no nulos de la matriz de Adyacencia pueden ser tanto positivos, como negativos. En este caso, el signo nos puede informar acerca de la naturaleza de la conexión entre dos nodos. Por ejemplo, el signo de las conexiones en redes ecológicas nos permite codificar las diferentes interacciones entre especies: competencia, mutualismo, depredación y parasitismo, facilitación y comensalismo y amensalismo. (15; 16)

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 (17) 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 $\gamma \in (2, 3)$ (por ejemplo, ver Fig. 2(b)). 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 (13).

- *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 camino¹ más corto (con el menor número de aristas). Diferentes tipos de redes tienen diferentes longitudes de camino:

- Redes regulares: $\langle l \rangle$ escala de forma lineal 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*²: 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 $\binom{k_i}{2}$.
- *Comunicabilidad*: Da cuenta de la fluidez con que la información puede ir de un nodo de la red a otro. De esta forma, nos permite ordenar los nodos de la red de acuerdo a su facilidad para mandar flujos de información al resto de los nodos, así como de recibirlos (18).

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

¹Un camino entre dos nodos i y j se define como una secuencia de aristas (sin repetición) que empiezan en i y acaban en j

²Si dos vecinos de un nodo están directamente conectados entre sí, se dice que forman un *triángulo*

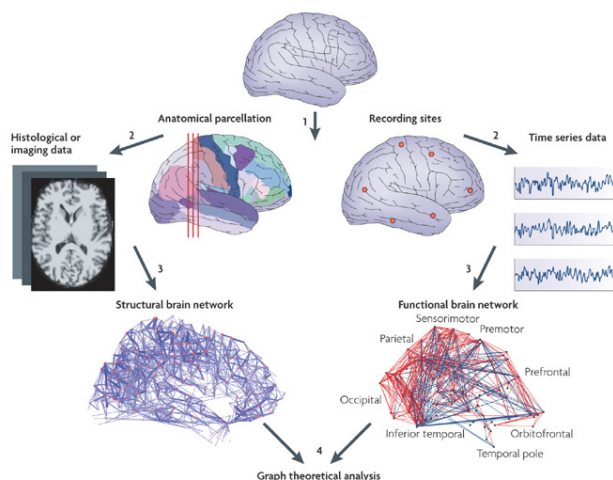


Figure 3: En esta figura se ilustra los diferentes métodos de medición de redes estructurales y funcionales en el cerebro. En ambos casos el resultado es una red compleja la cual se puede caracterizar desde el punto de vista de la Teoría de Grafos. Imagen obtenida de (12).

(19; 20) que subyacen a la actividad cerebral, los estudios médicos siguen apoyándose en las técnicas experimentales (Resonancia Magnética funcional, Electroencefalografía, 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. 3. 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 (12). 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 (11) 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 elementos³:

- Un cuerpo celular de diámetro fijo ϕ_s .
- Un árbol dendrítico 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. 4.

- (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 .

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

³Los valores de los parámetros se encuentran en el Anexo I y están escogidos de acuerdo a valores medidos en experimentos reales.

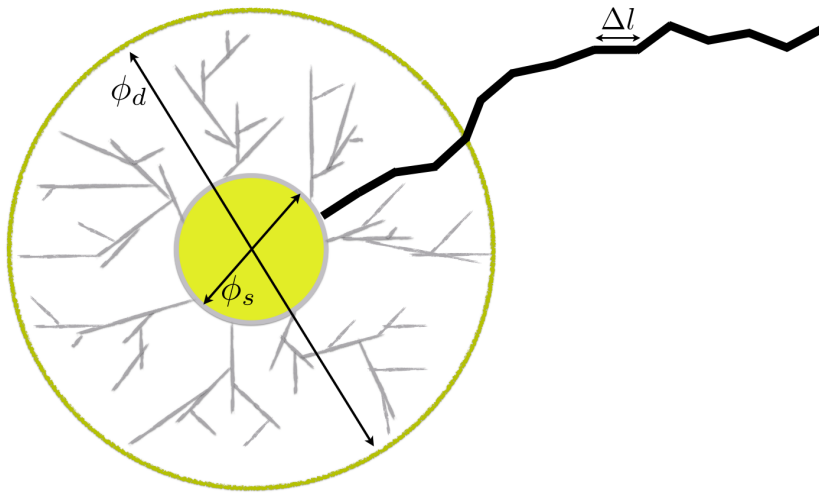


Figure 4: Representación del modelo de neurona implementado. ϕ_s es el diámetro del cuerpo celular. La longitud máxima promedio de las dendritas es el valor que se toma como radio del árbol dendrítico, $\phi_d/2$; y su densidad está relacionada con la probabilidad de enlace α .

- (iv) Con cada segmento que se coloca se comprueba si ha tenido lugar una conexión entre neuronas. Esta conexión ocurrirá bajo 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 $A_{ij} = 1$.
- (vi) Se repite desde el paso (iii) para el resto de neuronas.

Debido a su construcción, la matriz de Adyacencia será binaria, dirigida y sin signo. Un ejemplo de red generada con este modelo se ilustra en la Fig. 5.

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. 6 mostramos la evolución de $\langle k \rangle$ al variar α en el rango $\alpha \in [0, 0.15]$. Podemos observar que la conectividad media $\langle k \rangle$ crece rápidamente para valores pequeños de α , hasta llegar al valor un $\langle k \rangle \approx 120$ para $\alpha \approx 0.1$. A partir de este valor, $\langle k \rangle$ se satura y, aunque sigue creciendo, lo hace muy lentamente.

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. 7 analizamos el crecimiento del tamaño de la componente gigante GCS . Esta gráfica crece aún más rápido, alcanzando un valor de $GCS \approx 0.5$ para $\alpha \approx 1.25 \cdot 10^{-3}$. Este comportamiento muestra que para probabilidades de conexión extremadamente bajas, la mitad de las neuronas del cultivo están conectadas entre sí. Finalmente para $\alpha \approx 0.01$ 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. 6, la red posee una $\langle k \rangle \approx 25$. Por tanto, aunque la red está plenamente formada para $\alpha \approx 1 \cdot 10^{-2}$, la red sigue ganando conectividad

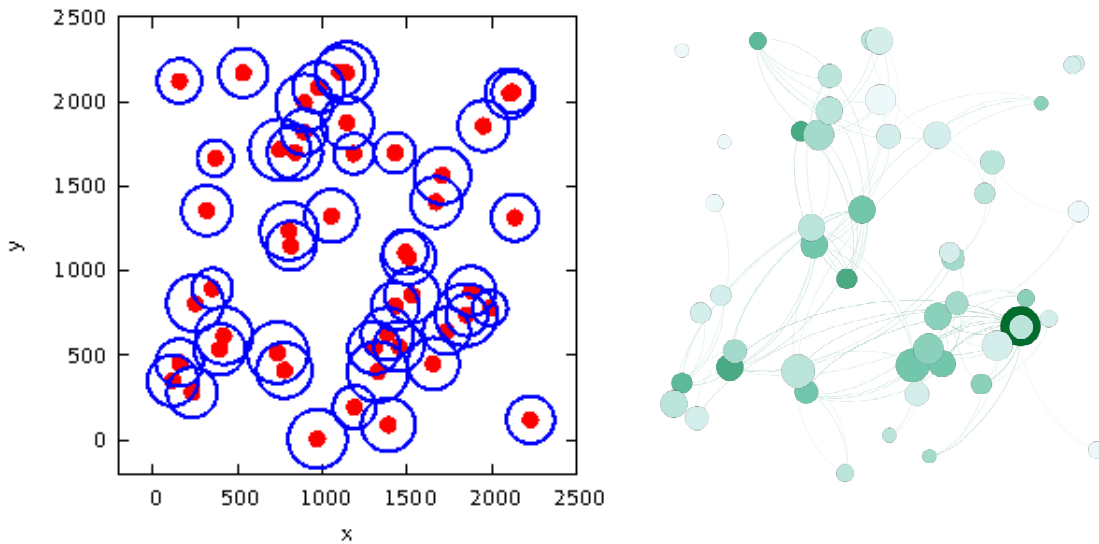


Figure 5: A la izquierda se representa un cultivo de $N = 50$ neuronas y $\rho = 10$ neuronas/ mm^2 con: $\phi_s = 15 \mu m$, $\mu_\phi = 300 \mu m$, $\sigma_\phi = 40 \mu m$, $\sigma_l = 800 \mu m$, $\Delta l = 10 \mu m$, $\sigma_\theta = 0.1$ rad y $\alpha = 0.75$. En la imagen de la derecha se representa la red de conexiones que se obtiene tras aplicar el modelo.

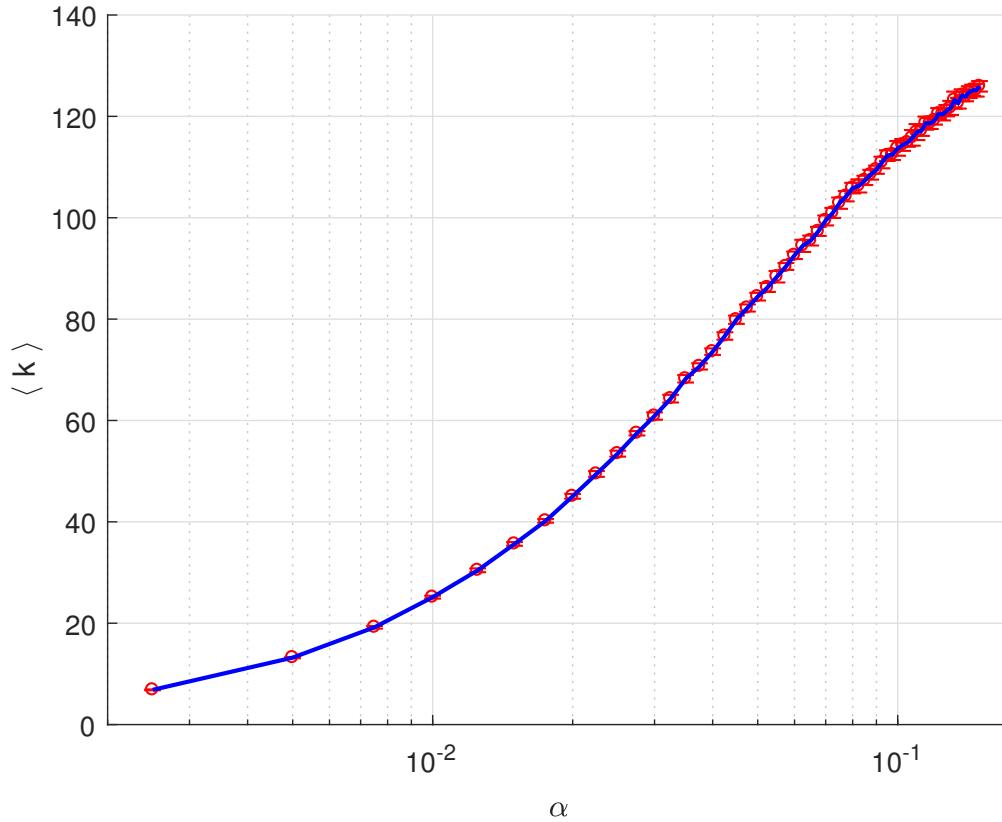


Figure 6: La gráfica representa la dependencia de la conectividad media con la probabilidad de conexión α . En la gráfica se observa un rápido crecimiento de la de conectividad media hasta $\alpha \approx 0.01$, donde se tiene $\langle k \rangle \approx 120$. A partir de aquí, la conectividad sigue creciendo pero mucho más lentamente. Se utiliza un $\delta\alpha = 0.0025$ y 20 realizaciones para la estadística. Los valores de los parámetros se encuentran indicados en el Anexo I. Los cultivos tienen $N = 2500$ neuronas y una densidad de $\rho = 250$ neuronas/mm².

conforme α aumenta.

Estos resultados nos indican que cualquier fenómeno colectivo de estas redes ocurrirá para valores de la probabilidad de conexión superiores a $\alpha = 1.25 \cdot 10^{-3}$, 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 (21) [usado también en (11)], que caracteriza el estado dinámico de cada neurona mediante dos variables: el potencial de membrana, v , y la corriente inhibitoria, u . El potencial de membrana v

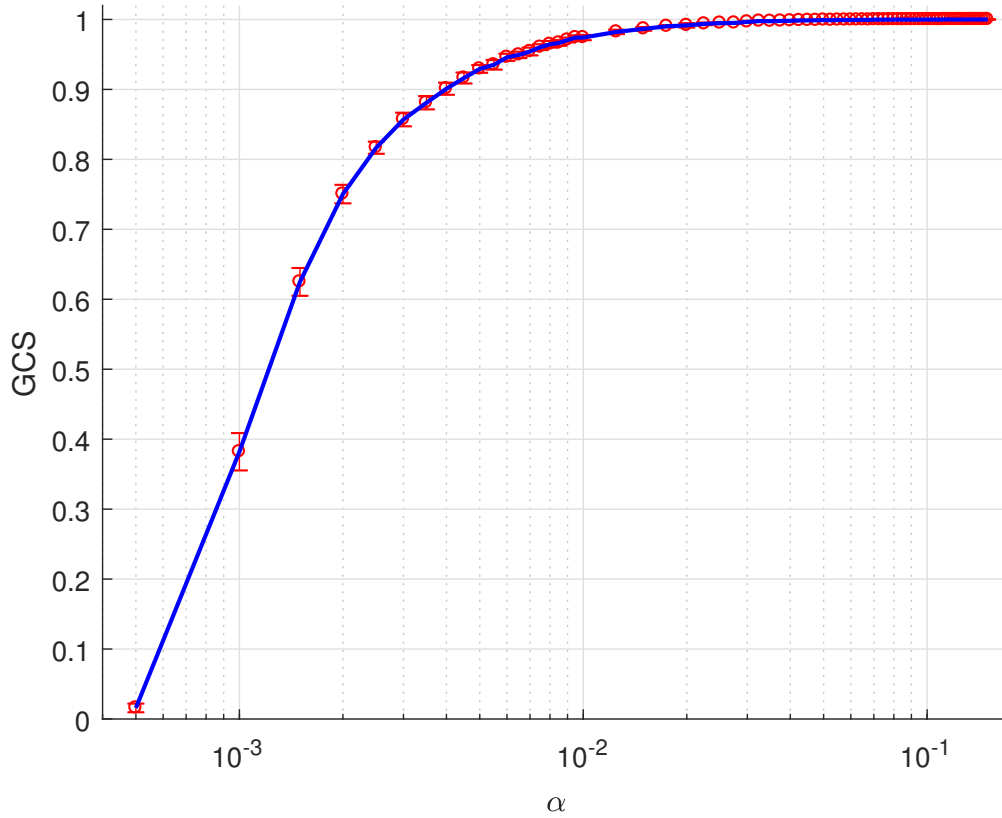


Figure 7: La gráfica superior representa la dependencia del tamaño de la componente gigante. Se aprecia un crecimiento abrupto hasta $\alpha \approx 3 \cdot 10^{-3}$, donde se tiene $GCS \approx 0.85$. A partir de aquí, el tamaño de la componente gigante crece más lentamente hasta saturarse en $GCS \approx 1$, su máximo valor posible, para $\alpha \approx 1 \cdot 10^{-2}$. Se utiliza un $\delta\alpha = 0.0005$ para $\alpha \in [0, 0.01]$ y $\delta\alpha = 0.0025$ para $\alpha \in [0.01, 0.15]$ con 20 realizaciones para la estadística. Los valores de los parámetros se encuentran indicados en el Anexo I. Los cultivos tienen $N = 2500$ neuronas y una densidad de $\rho = 250$ neuronas/mm².

nos permite estudiar la generación de potenciales de acción en el soma de las neuronas; mientras que la corriente inhibitoria u da cuenta de las corrientes internas lentas relacionadas 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 sinapsis⁴ que a continuación describimos.

⁴Los valores de los parámetros de ambas dinámicas se encuentran indicados en el Anexo I.

4.1 Dinámica del Soma

Siguiendo el modelo desarrollado por Izhikevich (21), 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; y 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 inhibidora $u(t)$, 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 condición expresada en la ecuación 10 describe de forma más precisa cuándo consideramos que la neurona dispara un pulso sináptico, además de su comportamiento. La neurona disparará un pulso al alcanzar o superar el valor del potencial pico v_p y tras dispararlo, su potencial de membrana toma el valor de reinicio v_c y la corriente interna vuelve al valor $u + d$.

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 ⁵.

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. 8 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 postsináptica. La corriente total que le llega a la neurona j es:

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

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:

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

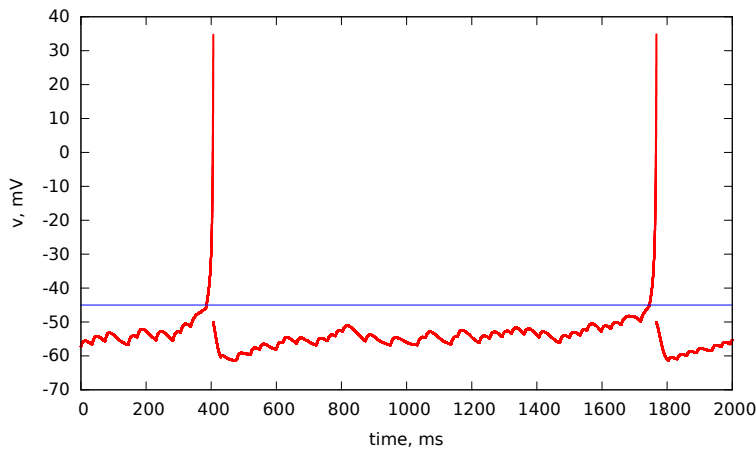
donde $\Theta(t - t_m)$ es la función escalón de Heaviside, g_A da cuenta de la intensidad de la corriente sináptica de la neurona i con la j y τ_A es el tiempo característico de decaimiento. El parámetro g_A podría ser diferente para cada pareja de neuronas pero, por simplicidad, se considera que tiene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

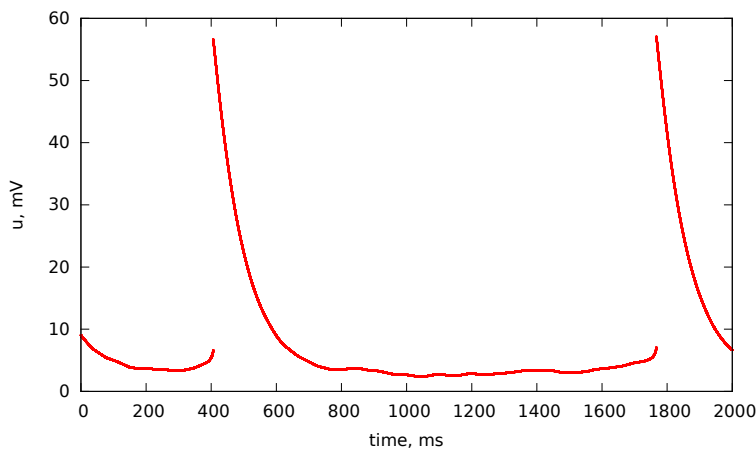
$$\frac{dD}{dt} = \frac{1 - D}{\tau_D} - (1 - \beta) D \delta(t - t_m). \quad (13)$$

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

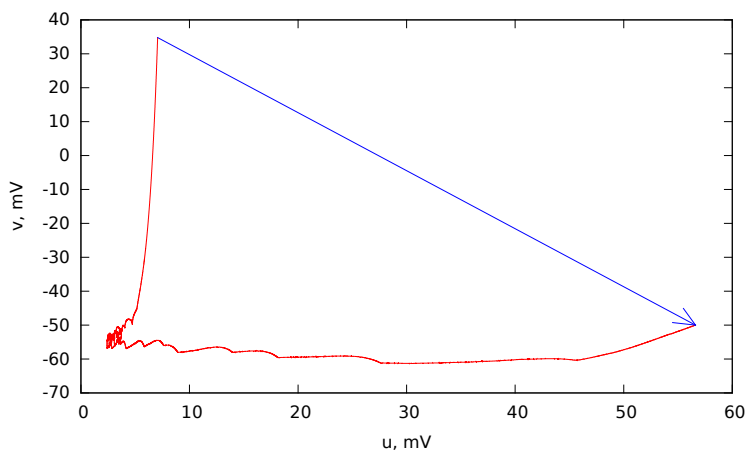
⁵ Un ciclo límite es una trayectoria aislada cerrada, entendiendo por aislada que las trayectorias vecinas no son cerradas, forman espirales acercándose al ciclo límite o alejándose de él (22).



(a) Evolución del potencial de membrana



(b) Evolución de la corriente inhibidora



(c) Ciclo límite

Figure 8: Las gráficas (a) y (b) muestran que el potencial de membrana - descrito en la ecuación 8 - y la corriente inhibidora - descrita en la ecuación 9 - despliegan picos de actividad tras los cuales vuelven a sus valores de reinicio para que se repita el proceso. 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 $v = v_t = -45 \text{ mV}$ (marcado en azul). En el caso del ciclo límite representado en la gráfica (c), no solo la trayectoria vuelve al punto de reinicio para que el ciclo comience de nuevo; sino que, además, es esta condición - expresada en la ecuación 10 - 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. Parámetros indicados en el Anexo I.

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 de Markov.

Además de la dinámica de la sinapsis 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. Para esto, representamos en el eje de ordenadas las neuronas (numeradas de forma arbitraria) y en el eje de abscisas, el tiempo, de forma que si la neurona n está activa en el instante t , marcamos el punto (t, n) (pintado en azul) y si no está activa,

lo dejamos sin marcar. Así, cada línea horizontal de un *raster plot* dos da información sobre la dinámica de una neurona, indicándonos en qué instantes está activa e inactiva.

En la Fig. 9 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 de forma cuantitativa 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. 9. 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 1⁶. 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:

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

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.

En la Fig. 10 mostramos la evolución del parámetro de orden $r^{(i)}$ en función de α . La curva $r^{(i)}(\alpha)$ muestra como para valores pequeños de la probabilidad de conexión α , $r^{(i)} \simeq 0$. A partir de $\alpha = 3 \cdot 10^{-3}$ los cultivos empiezan a manifestar un pequeño grado de sincronización global que crece de manera continua hasta $\alpha \simeq 0.02$, valor a partir del cual la sincronización del sistema puede considerarse completa.

⁶El potencial de referencia utilizado es $v_{ref} = v_t$

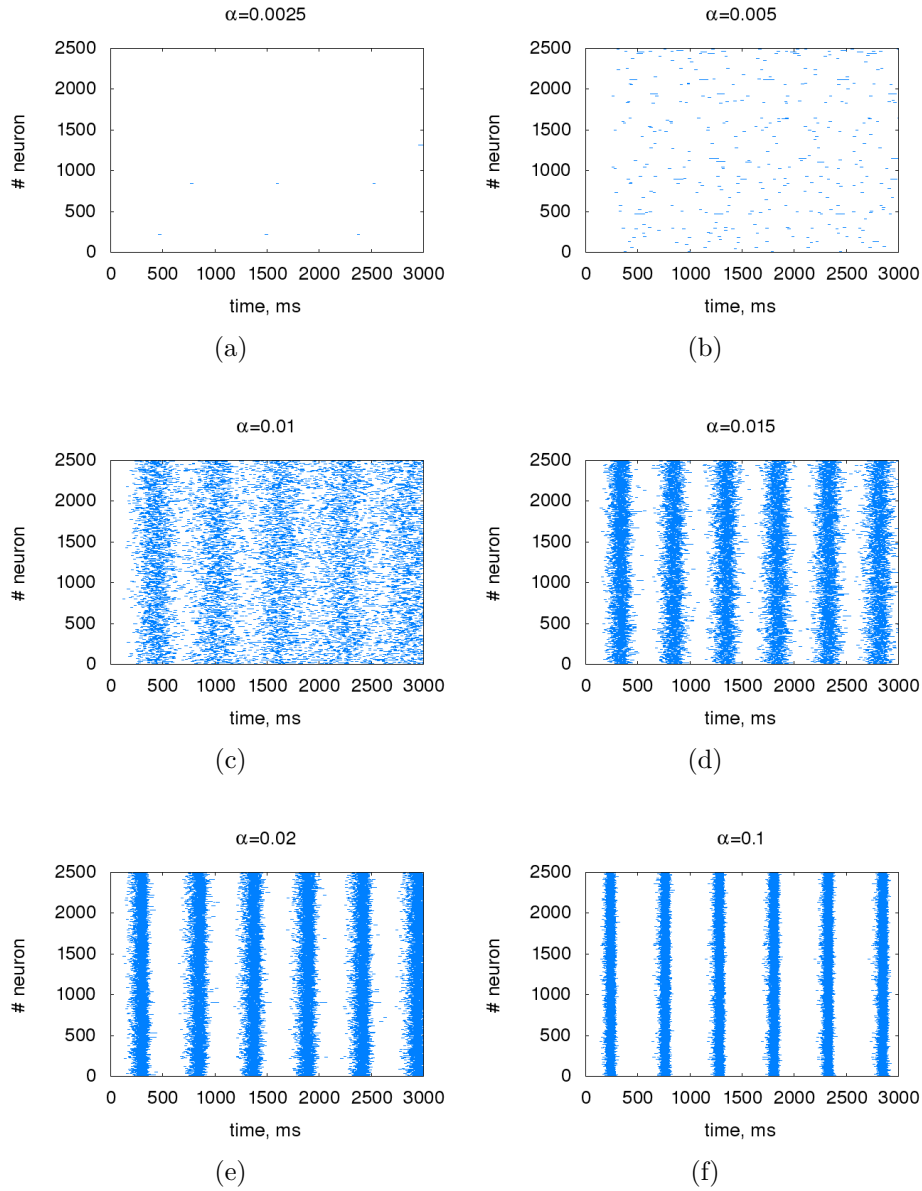


Figure 9: Las imágenes (a), (b), (c), (d), (e) y (f) representan *raster plots* para valores de la probabilidad de conexión de $\alpha \in [0.0025, 0.1]$. Podemos observar que para valores de α suficientemente pequeños, (a) y (b), no hay sincronización o actividad siquiera; mientras que para valores superiores a $\alpha \approx 0.02$ ya se aprecia un alto grado de sincronización. Así, de forma cualitativa se podría decir que la sincronización comenzaría a ocurrir en torno a $\alpha \approx 0.01$, lo que coincide con el entorno de valores de α en que la conectividad media comienza a crecer rápidamente, Fig 6 y el tamaño de la componente gigante comienza a saturarse, Fig. 7.

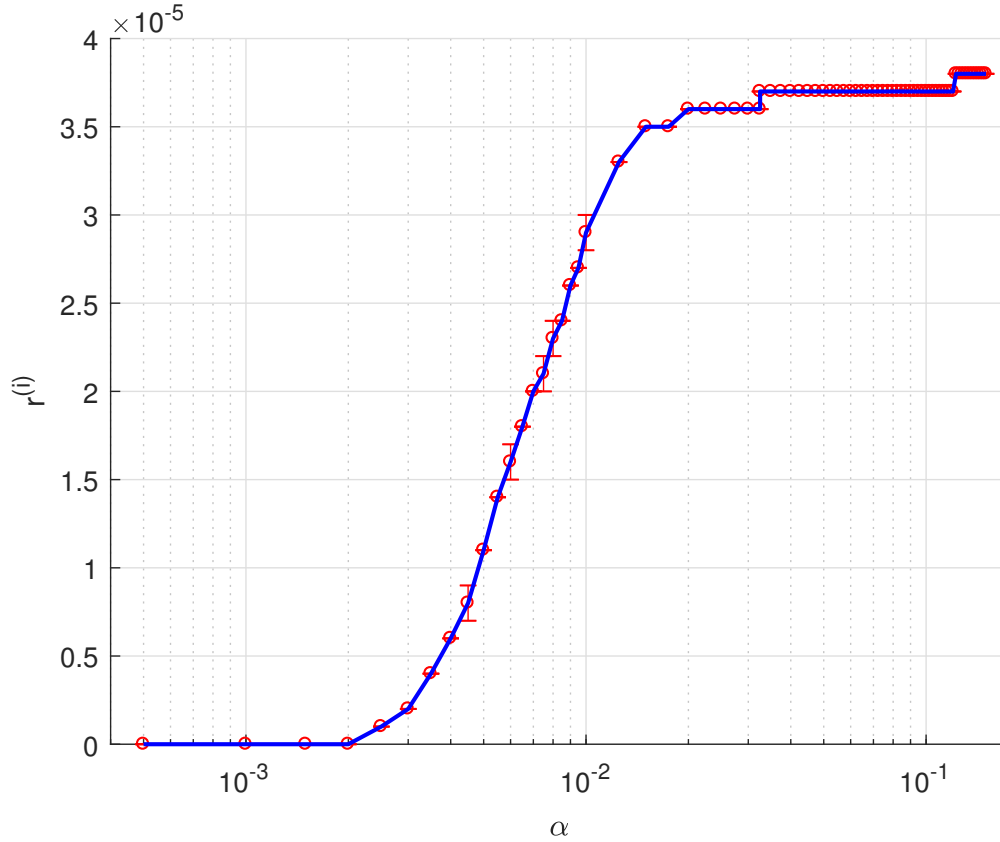


Figure 10: Medida de similaridad I. El gráfico representa la dependencia de $r^{(i)}$ con la probabilidad de conexión α . Se puede ver que $r^{(i)}$ empieza a ser no nulo a partir de $\alpha \approx 3 \cdot 10^{-3}$ y que se satura para $\alpha \approx 2 \cdot 10^{-2}$. Para la estadística se han hecho 20 realizaciones. Los valores de los parámetros se encuentran indicados en el Anexo I.

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 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

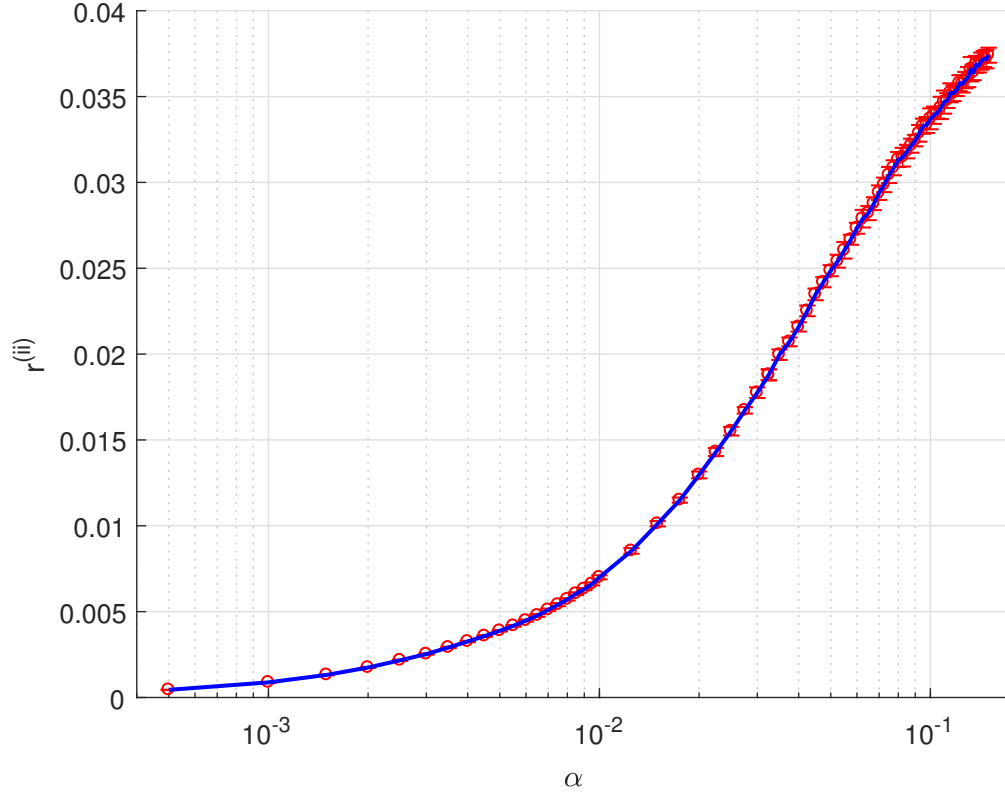


Figure 11: Medida de similaridad II. El gráfico representa la dependencia de $r^{(ii)}$ con la probabilidad de conexión α . Es importante notar que $r^{(ii)}(\alpha) > 0 \forall \alpha > 0$. Para la estadística se han hecho 20 realizaciones. Los valores de los parámetros se encuentran indicados en el Anexo I.

parejas de neuronas que están acopladas.

En la Fig. 11 mostramos la evolución $r^{(ii)}(\alpha)$. A diferencia de la evolución mostrada por $r^{(i)}(\alpha)$, en este caso, para $\alpha > 0$, siempre 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) (23).

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 (24), siguiendo los trabajos de Beggs & Plenz (25; 26), una avalancha neuronal se define como un evento de actividad eléctrica espontánea extendido a gran parte de las neuronas del cultivo, seguido por un

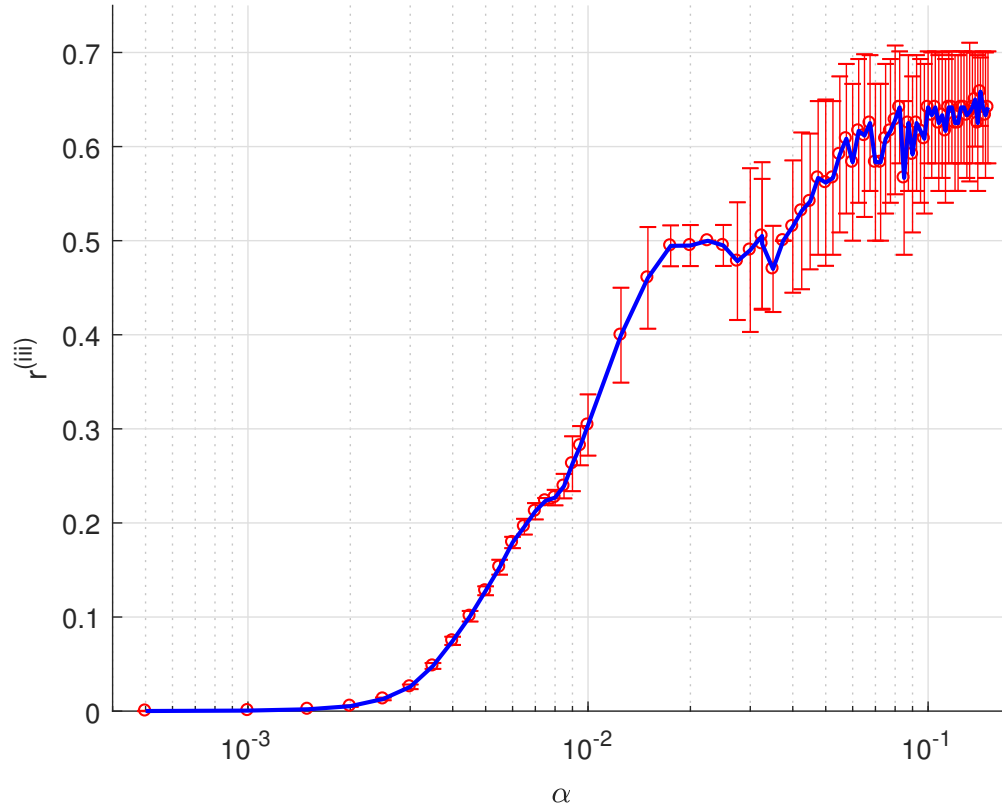


Figure 12: Medida de similaridad III. El gráfico representa la dependencia de $r^{(iii)}$ con la probabilidad de conexión α . Se puede ver que $r^{(iii)}$ empieza a ser no nulo a partir de $\alpha \approx 3 \cdot 10^{-3}$, crece abruptamente hasta $\alpha \approx 2 \cdot 10^{-2}$ donde $r^{(iii)} \approx 0.5$ y se satura en $r^{(iii)} \approx 0.7$ para $\alpha \approx 1 \cdot 10^{-1}$. Para la estadística se han hecho 20 realizaciones. Los valores de los parámetros se encuentran indicados en el Anexo I.

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 $s_i(t_1) = 1$ para algún instante $t_1 \in (t', t' + \Delta t)$ y $s_i(t_2) = 0 \forall t_2 \in (t' + \Delta t, t' + 2\Delta t)$. 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.

Las avalanchas se caracterizan por su tamaño⁷ y, por tanto, usaremos éste como

⁷Porcentaje de neuronas del cultivo que participan en la avalancha

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 12 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 $\alpha = 3 \cdot 10^{-3}$, 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 $\alpha \simeq 2 \cdot 10^{-2}$, donde tenemos $r^{(iii)} \simeq 0.5$ y, posteriormente, continúa creciendo, más lentamente, hasta $\alpha \simeq 1 \cdot 10^{-1}$ donde la medida se estabiliza en torno a $r^{(iii)} \simeq 0.7$.

6 Correlación estructura - dinámica y resistencia a ataques

En este último apartado nos proponemos como objetivo ver hasta qué punto la dinámica de nuestros cultivos depende de las características topológicas de las redes neuronales que forman. Pero para hacer esto primero necesitamos saber qué propiedades topológicas de la red están más íntimamente relacionadas con su comportamiento. Por este motivo, tomamos como medida de la dinámica la probabilidad de que una neurona inicie una avalancha, p^8 , y estudiamos su evolución con varias medidas de centralidad topológica.

Puesto que para poder realizar estas medidas necesitamos que haya avalanchas bien definidas, nos tenemos que colocar en un valor de α que nos sitúe en el régimen en que la sincronización es posible. Así, fijamos el valor de la probabilidad de conexión a $\alpha = 2 \cdot 10^{-2}$ y pasamos a realizar los histogramas de p frente a varias medidas de centralidad, representados en Fig. 13(a) – 13(e). De estos histogramas podemos ver que el que una neurona sea dinámicamente relevante no depende de forma clara de ninguna propiedad topológica por separado, tal como han observado experimentalmente Orlandi

⁸ La probabilidad de que una neurona inicie una avalancha se calcula como el cociente entre el número de avalanchas iniciadas por esa neurona y el número total de avalanchas que han tenido lugar.

et al en (11). A pesar de esto, se puede apreciar una correlación más significativa de p con el grado de entrada, k_{in} y el grado de entrada a primeros vecinos, k_{in}^{nn} . De esta forma, calculamos el histograma para el parámetro $k_{in} \cdot k_{in}^{nn}$, Fig. 13(f), observando una gran correlación, lo que nos indica que esta medida es significativa.

Habiendo determinado una medida topológica que es dinámicamente significativa, pasamos a ver la respuesta - tanto estructural, a través de $k_{in} \cdot k_{in}^{nn}$, como dinámica, a

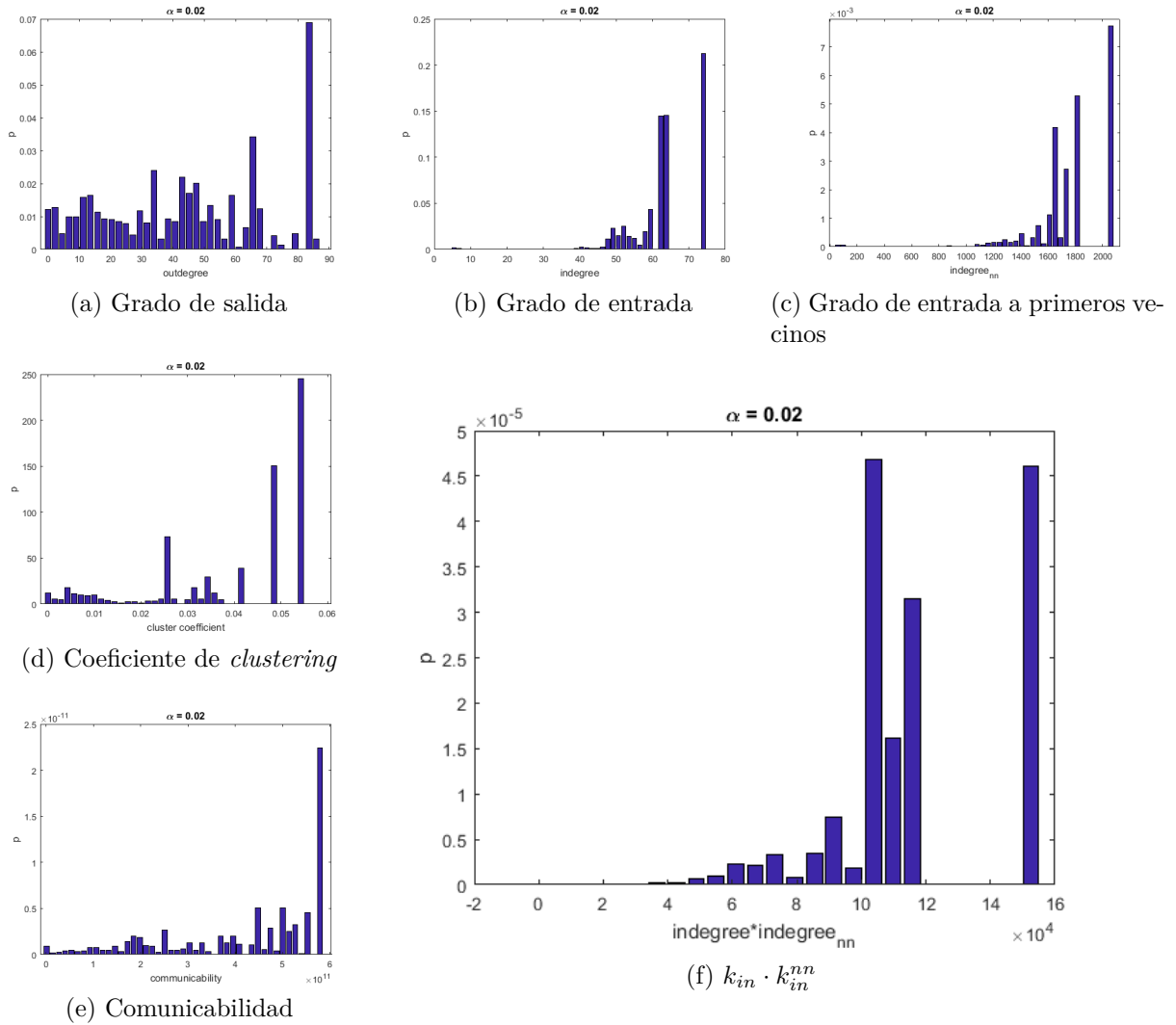


Figure 13: Histogramas de la probabilidad de iniciar una avalancha respecto a diferentes medidas de centralidad. Es importante destacar que las dos correlaciones más fuertes son la del grado de entrada (b) y la del grado de entrada a primeros vecinos (d); lo que hace que, al combinarlas, del parámetro $k_{in} \cdot k_{in}^{nn}$ de (f) sea el más significativo.

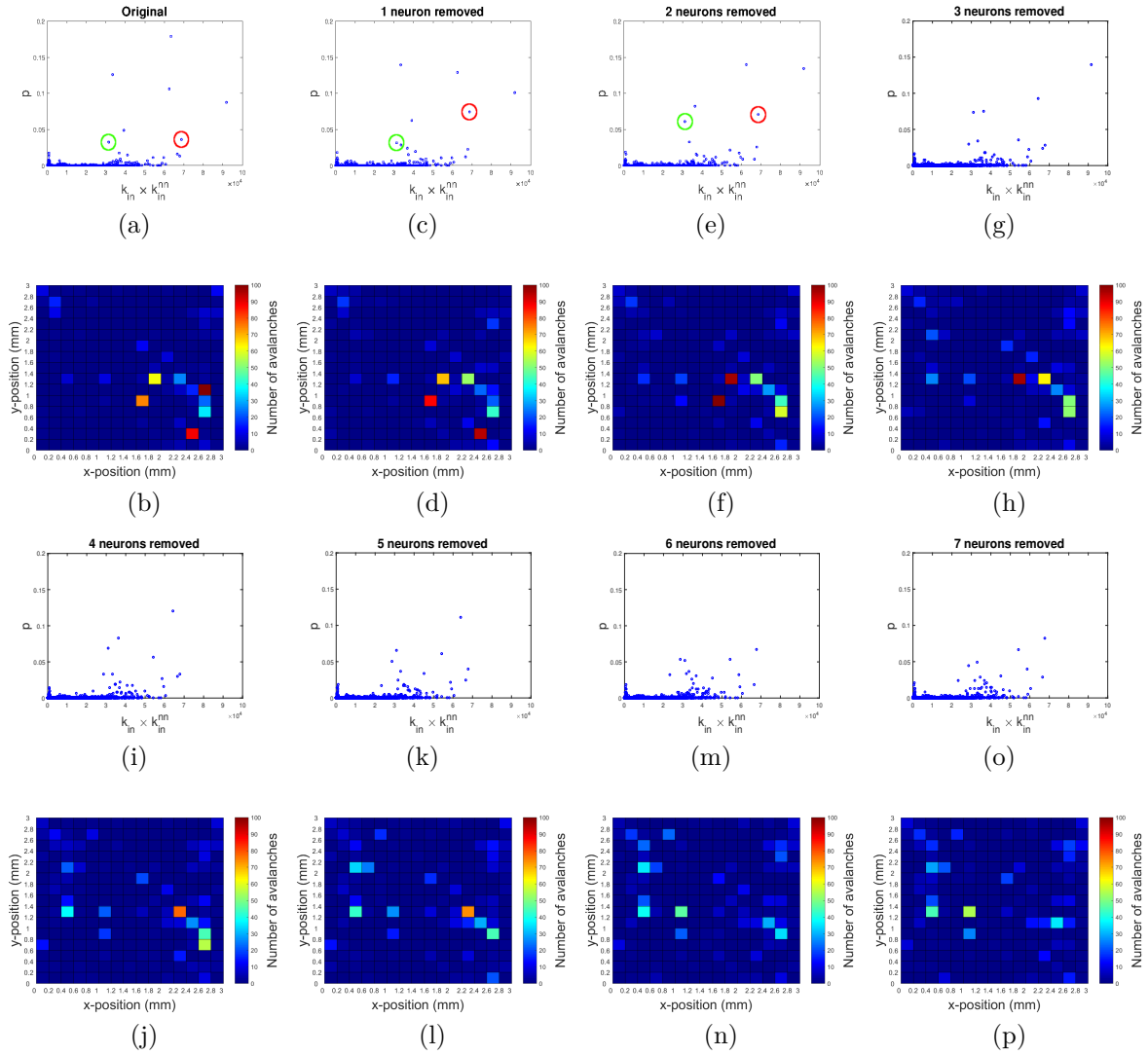


Figure 14: Las imágenes (a), (c), (e), (g), (i), (k), (m) y (o) muestran la relación entre p y $k_{in} \cdot k_{in}^{nn}$ para los casos original y habiéndole quitado 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 neuronas. De estas, en las imágenes (a), (c) y (e) se puede ver de forma cualitativa como cuando la sustracción de una neurona relevante es suplida por una sola neurona (marcada en rojo y verde), esta neurona tiene un valor de $k_{in} \cdot k_{in}^{nn}$ significativamente superior a la media. Las imágenes (b), (d), (f), (h), (j), (l), (n) y (p) muestran el mapa espacial de iniciación de avalanchas para estos mismos cultivos. Aquí se puede apreciar como conforme el número de neuronas sustraídas aumenta, la distribución espacial de los puntos de inicio de las avalanchas se dispersa, es decir, se pasa de tener 4 zonas en las que se inician la inmensa mayoría de las avalanchas en (b) a un cultivo en el que hay muchas zonas en dónde se inician pocas avalanchas en (p).

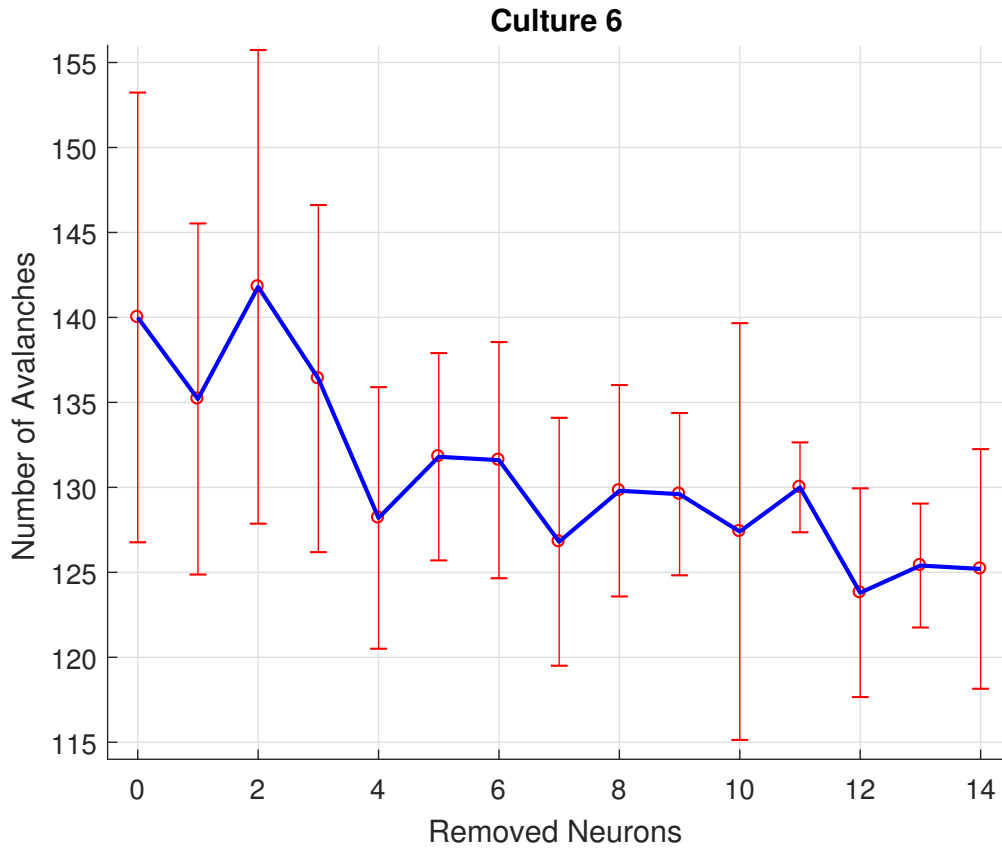


Figure 15: La imagen muestra el número de avalanchas que tienen lugar en todo un cultivo durante un tiempo de 50 segundos en función del número de neuronas dinámicamente relevantes que se han sustraído (el cultivo original es en el que hemos sustraído 0 neuronas). Se puede apreciar que, aunque disminuye, el número de avalanchas no va a cero en cuanto se han sustraído todas las neuronas significativas en el cultivo original (en las Fig.14(a) y Fig. 14(b) se deduce que este cultivo tiene entre 4 y 7 neuronas inicialmente relevantes dinámicamente).

través de p - de los cultivos al sustraer las neuronas que más avalanchas inician. Con esto, queremos ver si una vez sustraídas todas las neuronas más activas, que en un principio generaban las avalanchas, el cultivo muere y su actividad cesa; o si, por el contrario, la topología de la red es tal que permite que neuronas que hubiesen estado inicialmente poco activas pasen a tomar el rol de las neuronas sustraídas.

Gracias a las representaciones de las Fig. 14 y Fig. 15 podemos observar claramente que nos encontramos en el segundo caso: el cultivo no cesa su actividad al quitarle las neuronas más dinámicamente relevantes, sino que algunas neuronas son promovidas para que cubran el puesto de las sustraídas. Por esto podemos decir que nuestra red es resistente frente a ataques dirigidos, ya que, tal y como vemos en la Fig. 15, la dinámica

del cultivo en su conjunto no cambia de forma sustancial a pesar de haber perdido las neuronas más significativas; aunque sí que es cierto que, como muestra la Fig. 14, al quitar más neuronas dinámicamente significativas, la distribución espacial de los puntos de inicio de las avalanchas se hace más dispersa.

Además, podemos notar que, cuando la carencia de neuronas activas es suplida por (fundamentalmente) una nueva neurona activa sola, esta neurona promovida tiene un valor alto del parámetro $k_{in} \cdot k_{in}^{mn}$. Por el contrario, si esta responsabilidad no recae únicamente sobre una neurona, lo que observamos es que varias neuronas del cultivo ven un aumento pequeño o moderado en su probabilidad de iniciar la avalancha.

7 Conclusiones

El principal objetivo de este trabajo era relacionar el comportamiento global de un sistema con el individual de cada uno de los elementos, así como con la estructura del mismo. Para esto nos hemos centrado en uno de los fenómenos colectivos más estudiados en la literatura: la emergencia de sincronización (6). 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 (11). Asimismo, hemos caracterizado mediante el modelo de Izhikevich (21) 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. Además, 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. Tras esto hemos pasado a estudiar la influencia de las propiedades topológicas de nuestras redes sobre la dinámica de los cultivos.

Los resultados más importantes que hemos encontrado son los siguientes:

- I** Las medidas estructurales nos permiten delimitar la región donde la red adquiere un carácter conexo. Esto ocurre para probabilidades de conexión mayores que $\alpha \approx 1.25 \cdot 10^{-3}$. Asimismo, para probabilidades mayores que $\alpha \approx 1 \cdot 10^{-2}$ la red de conexiones entre neuronas está plenamente formada, aunque aún no se hayan formado la mayoría de las conexiones, lo que ocurre para $\alpha \approx 1 \cdot 10^{-1}$.

- II** Asimismo, hemos observado que los cultivos comienzan a manifestar un mínimo grado de sincronización para $\alpha \approx 3 \cdot 10^{-3}$, cuando la componente gigante tiene un tamaño del 85%, y que la sincronización se puede considerar completa para $\alpha \approx 2 \cdot 10^{-2}$, cuando la red está totalmente conectada, con un tamaño de la componente gigante del 100%.
- III** Las medidas de correlaciones entre la probabilidad de que se inicie una avalancha en una neurona y propiedades topológicas, nos muestran que las más fuertes son: el grado de entrada, grado de entrada a primeros vecinos y, especialmente, su producto, $k_{in} \cdot k_{in}^{nn}$.
- IV** Finalmente, las medidas sobre ataque dirigidos nos indican que los cultivos estudiados son resistentes a ellos. Es decir, la actividad neuronal no cesa aunque sean sustraídas las neuronas que más participen en ella. Esto indica que la red suple su carencia promoviendo a una o varias neuronas inicialmente menos activas para que tomen el papel de las sustraídas. Como consecuencia de esto, conforme más neuronas se quitan del cultivo, mas se dispersa la actividad del mismo.

Gracias a la consistencia de estos resultados, consideramos que se ha cumplido el objetivo principal que nos habíamos propuesto inicialmente: relacionar la dinámica global del sistema con la individual de cada uno de los elementos y con la estructura de interacciones que forman.

Es importante resaltar el hecho de que las medidas (**I** y **II**) 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 . Asimismo, también podríamos realizar predicciones sobre la dinámica a nivel local gracias a la posibilidad de medir las propiedades topológicas (**III**), así como al estudio de la respuesta de los cultivos a ataques dirigidos (**IV**). En un contexto más general, esperamos que este trabajo sirva como plataforma para el diseño de futuros experimentos.

References

- [1] Fieguth, P. "An Introduction to Complex Systems: Society, Ecology, and Nonlinear Dynamics" Springer, 2016.
- [2] Mantegna, R. N., and Stanley, H. E. "Introduction to econophysics: correlations and complexity in finance" Cambridge University Press, 1999.
- [3] Galam, S., Gefen, Y. and Shapir., Y. "Sociophysics: A new approach of sociological collective behaviour. I. Mean-behaviour description of a strike" *Journal of Mathematical Sociology* **9**, 1 (1982).
- [4] Galam, S. "Sociophysics: A review of Galam models" *International Journal of Modern Physics C* **19**, 409 (2008).
- [5] Keeling, M. J. and Rohani, P. "Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals" Princeton University Press, 2007.
- [6] Manrubia, S. C., Mikhailov, A. S. and Zanette, D. H. "Emergence of Dynamical Order: Synchronization Phenomena in Complex Systems" World Scientific, 2004.
- [7] Anderson, P. W. "More is different" *Science* **177**, 393 (1972).
- [8] Bak, P., Tang, C., Wiessenfeld, K., "Self-organised criticality: an explanation of $1/f$ noise" *Physical Review Letters* **59**, 381 (1987).
- [9] Bak, P., Tang, C., Wiessenfeld, K., "Self-organised criticality" *Phys. Rev. A.* **38**, 364 (1988).
- [10] Boccara, N. "Modeling Complex Systems" New York: Springer-Verlag, 2010.
- [11] 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).
- [12] Bullmore, E. and Sporns O. "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems" *Nature Reviews Neuroscience* **10**, 186 (2009).
- [13] Barabási, A. L. and Albert, R. "Emergence of Scaling in Random Networks" *Science* **286**, 509 (1999).
- [14] Newman, M.E.J. "Networks: An Introduction" Oxford University Press, 2010.

- [15] Arroyo, A. I., Pueyo, Y., Saiz, H., and Alados, C. L. "Plant–plant interactions as a mechanism structuring plant diversity in a Mediterranean semiarid ecosystem" *Ecology and Evolution* **5**, 5305 (2015)
- [16] Giordano, G and Altafini, C "Qualitative and quantitative responses to press perturbations in ecological networks" *Scientific Reports* **7**, 11378 (2017).
- [17] Erdős, P. and Rényi, A. "On Random Graphs". *Publicationes Mathematicae* **6**, 290 (1959).
- [18] Estrada, E. and Naomichi, H. "Communicability in Complex Networks" *Physical Review E* **77**, 036111 (2008).
- [19] 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).
- [20] 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).
- [21] Izhikevich, E. M. "Simple model of spiking neurons" *IEEE Transactions on neural networks (1990-2011)* **14**, 1569 (2003).
- [22] Strogatz, S. H. "Nonlinear dynamics and chaos with applications to Physics, Biology, Chemistry and Engineering" New York: Westview Press, 2014.
- [23] Gómez-Gardeñes J., Moreno Y., and Arenas A. "Paths to Synchronization on Complex Networks" *Phys. Rev. Lett.* **98**, 034101 (2007).
- [24] 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).
- [25] Beggs, J. M. and Plenz, D. "Neuronal avalanches in neocortical circuits" *J. Neurosci.* **23**, 11167 (2003).
- [26] 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).