

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

ESCUELA POLITECNICA SUPERIOR



TRABAJO FIN DE MÁSTER

Análisis de una topología bioinspirada en la Oliva Inferior

**Máster Universitario en Investigación e Innovación en
TIC (I2-TIC)**

Autor: SAMPEDRO SÁNCHEZ, Estefanía

**Tutor: LATORRE CAMINO, Roberto
Departamento de Ingeniería Informática**

Febrero 2019

Índice general

Resumen.....	9
Introducción	11
1.1 Motivación	11
1.2 Objetivos.....	11
1.3 Organización de la memoria.....	12
Estado del Arte.....	13
2.1 Sistema Nervioso	13
2.2 Potencial de membrana.....	13
2.3 Sinápsis	14
2.4 Oliva Inferior	15
Materiales y métodos	17
3.1 Modelo neuronal	17
3.2 Topologías de red	19
3.3 Modelo de red	22
Resultados.....	25
4.1 Regular	25
4.2 Grafo aleatorio.....	28
4.3 Small world	29
4.4 Libre de escala	30
4.5 Red con una topología bioinspirada.....	31
Discusión de resultados y trabajos futuros.....	37
5.1. Conclusiones.....	37
5.2 Trabajos futuros	38
Referencias.....	41

Índice de figuras

Figura 1. Fotografía de una neurona. En ella se ve el soma, el axón y las dendritas. Las conexiones, sinapsis, normalmente se establecen entre el axón de una célula y las dendritas de la neurona vecina. [Latorre, 2004].....	13
Figura 2. Representación de las 3 fases de una neurona debido a su potencial de membrana. Inicialmente la neurona se encuentra en un estado de reposo (potencial de reposo). Cuando el estímulo alcanza el potencial umbral se abren los canales de sodio lo que provoca que la membrana se depolarice (carga negativa) y se genera el potencial de acción. Los canales de sodio se cierran y se abren los de potasio, lo que produce una hiperpolarización debido a esta salida de potasio. Esto se produce hasta que reestablece la bomba de sodio-potasio hasta llegar al potencial de reposo [Hodgkin and Huxley, 1952].	14
Figura 3. Representación esquemática de una topología regular con conexión a 4 vecinos.....	20
Figura 4. Representación esquemática de una topología regular con conexión a 8 vecinos.....	20
Figura 5. Representación esquemática de una topología Small World con una probabilidad de rotura de conexión $p=0.25$	21
Figura 6. Representación esquemática de una topología Small World con una probabilidad de rotura de conexión $p=0.75$	21
Figura 7. Ejemplo de grafo libre de escala donde el tamaño indica el grado del nodo, esas topologías obtienen esta imagen debido a su propiedad de conexión preferencial en la que un nuevo nodo tiende a conectarse con aquel que tiene un mayor grado	22
Figura 8. Probabilidad de acoplamiento entre pares de neuronas en función de la distancia entre las células [Devor and Yarom, 2002]	22
Figura 9. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución regular de 4 primeros vecinos con un acoplamiento eléctrico moderado ($g_c=0.08$).....	25
Figura 10. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución regular de 8 primeros vecinos con un acoplamiento eléctrico moderado ($g_c=0.08$).....	25
Figura 11. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución regular de 4 primeros vecinos con un acoplamiento eléctrico bajo ($g_c=0.0001$)	26
Figura 12. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución regular de 4 primeros vecinos con un acoplamiento eléctrico alto ($g_c=0.8$)	26
Figura 13. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la propagación de patrones en la red regular conectada a 4 vecinos con un acoplamiento moderado ($g_c=0.08$)	26
Figura 14. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la propagación de patrones en la red regular conectada a 8 vecinos con un acoplamiento moderado ($g_c=0.08$)	26

Figura 15. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la propagación de patrones en la red regular conectada a 8 vecinos con un acoplamiento bajo ($g_c=0.0001$). 26	26
Figura 16. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la propagación de patrones en la red regular conectada a 8 vecinos con un acoplamiento alto ($g_c=0.8$)..... 27	27
Figura 17. El acoplamiento eléctrico disminuye la frecuencia del comportamiento en forma de spikes 28	28
Figura 18. Potencial de membrana para una topología aleatoria con $g_c=0.08$. Se puede observar que no existe sincronización en el comportamiento subumbral ni en el comportamiento en forma de spikes 28	28
Figura 19. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra secuenciación temporal de la red y se observa que no se forman patrones espacio-temporales en la red aleatoria con un acoplamiento $g_c=0.08$ 29	29
Figura 20. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución SW de 4 vecinos con un acoplamiento moderado ($g_c=0.08$) y una probabilidad de ruptura de la rama $p=0.25$ 30	30
Figura 21. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la propagación de patrones en la red SW con una probabilidad $p=0.25$ conectada a 4 vecinos con un acoplamiento moderado ($g_c=0.08$)..... 30	30
Figura 22. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución libre de escala con un acoplamiento $g_c=0.08$ 31	31
Figura 23. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra que no se forman patrones espacio-temporales en la red libre de escala con un acoplamiento $g_c=0.08$ 31	31
Figura 24. Ejemplo de las conexiones neuronales de la neurona 1224 en la topología bioinspirada en la que se observa el sistema de anillos utilizado para la creación de la red con topología bioinspirada siendo el punto central la neurona de la cual queremos mirar a cuales está conectada, la franja azul oscura es la considerada como primer anillo y el más cercano y por tanto el que tiene una probabilidad mayor de conexión, la franja azul claro es el segundo anillo con el cual hay menos probabilidad de conexión, el color verde representa el tercer y último anillo en el que la probabilidad de conexión es aún menor, en la parte morada la probabilidad de conexión es 0 y en amarillo las conexiones establecidas. 32	32
Figura 25. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución bioinspirada con un acoplamiento eléctrico bajo ($g_c=0.0001$) 33	33
Figura 26. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución bioinspirada con un acoplamiento eléctrico moderado ($g_c=0.0025$)..... 33	33
Figura 27. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución bioinspirada con un acoplamiento eléctrico moderado ($g_c=0.02$)..... 33	33
Figura 28. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución bioinspirada con un acoplamiento eléctrico alto ($g_c=0.5$) 33	33
Figura 29. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra secuenciación temporal de la red con una topología bioinspirada y se observa que no se forman patrones espacio-temporales en la red con un acoplamiento bajo ($g_c=0.0001$) 33	33

Figura 30. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra secuenciación temporal de la red con una topología bioinspirada y se observa que se empiezan a formar patrones espacio-temporales en la red con un acoplamiento moderado ($g_c=0.0025$) 34

Figura 31. Instantáneas de la red de la OI en las que se ilustra la secuenciación temporal de la red con una topología bioinspirada y se observa que se empiezan a formar patrones espacio-temporales en la red con un acoplamiento moderado ($g_c=0.02$) 34

Figura 32. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la secuenciación temporal de la red con una topología bioinspirada y se observa que no se generan patrones espacio-temporales en la red ya que al ser una fuerza de acoplamiento alta ($g_c=0.5$), la sincronización es total 34

Figura 33. La frecuencia en la actividad spiking se reduce a medida que aumenta la fuerza de acoplamiento en una red con una topología bioinspirada 36

Resumen

Las neuronas de la Oliva Inferior (Inferior Olive, IO, en inglés) se caracterizan por tener actividad en forma de *spike* y oscilaciones subumbrales. Estas neuronas están acopladas mediante conexiones eléctricas (*gap junctions*) lo cual permite la sincronización entre ellas. En función de este acoplamiento, se generan ciertos patrones en la red que determinan en comportamiento de ésta y la generación de patrones espacio-temporales.

En este trabajo de fin de máster se han simulado modelos de la IO con diferentes topologías de red teóricas que ya habían sido estudiadas con anterioridad, realizando una comparación entre la dinámica global de la red en cada una de ellas en función de distintos parámetros (grado de acoplamiento y número de conexiones entre neuronas). Además, se ha propuesto una nueva topología biológicamente inspirada basada en trabajos experimentales, comparando los resultados obtenidos en redes con esta topología con los observados en las topologías teóricas.

Los resultados obtenidos nos muestran que hay tres parámetros fundamentales en la IO para la propagación del estímulo eléctrico, que son la fuerza de acoplamiento, el número de conexiones establecidas y la topología de red.

Aplicando distintos valores a estos parámetros se observa que el comportamiento de la red de la IO es distinto. Una fuerza de acoplamiento mayor, así como un mayor número de conexiones implica una mayor sincronización de las neuronas de la red tanto en las oscilaciones subumbrales como en la actividad *spiking*, mientras que una fuerza de acoplamiento débil hace que cada neurona se comporte de una manera casi independiente sin conseguir esta sincronización. Por su parte, aplicando distintas topologías y manteniendo los otros dos parámetros también se ven diferencias de comportamiento, con la misma fuerza de acoplamiento en una topología bioinspirada, la sincronización que se genera es mayor que en una teórica y, además, la complejidad de los patrones generados aumenta creando distintos frentes de onda que compiten en sentidos opuestos.

Capítulo 1

Introducción

1.1 Motivación

La Oliva Inferior (Inferior Olive, IO, en inglés) es una red neuronal cuyas neuronas están acopladas eléctricamente y muestran actividad *spiking* (en forma de potencial de acción) y oscilaciones subumbrales [Devor and Yarom, 2002, Schweighofer et al., 2004, Latorre et al., 2013]. Estas conexiones eléctricas permiten la sincronización de las oscilaciones subumbrales y de la actividad en forma de *spike* [Hoge et al., 2011]. Como resultado de esta peculiar anatomía y dinámica electrofisiológica, se ha empezado a considerar a la IO como un controlador del timing de la actividad del cerebelo a través de la generación y coordinación de distintas señales de control y se ha sugerido que juega un papel importante en control de actividad motora [Welsh et al., 1995, Jacobson et al., 2008] y el aprendizaje [Ito, 1982, Kobayashi et al., 1998, Ito, 2005, Swain et al., 2011].

En el contexto de un sistema neuronal difusivo como la IO, las oscilaciones subumbrales tienen un importante papel en el procesado de información, donde además de la actividad *spiking*, se propagan estas pequeñas diferencias de potencial a los vecinos de cada neurona [Schweighofer et al., 1999, Onizuka et al., 2013]. Estas conexiones eléctricas entre las diferentes neuronas (llamadas sinapsis) de la IO generan patrones espacio-temporales que se propagan a través de la red [Latorre et al., 2013, Velarde et al., 2004].

En este Trabajo Fin de Máster se ha realizado un estudio de distintos modelos de redes y topologías teóricas (primeros vecinos, small-world...) y además se estudiará un tipo de red con una topología bioinspirada que se adecúe más a las características de la IO y realizando una comparación de esta red con una topología teórica.

1.2 Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es el estudio de una nueva red neuronal con las características de la Oliva Inferior como soporte para la codificación de patrones espacio-temporales.

Los objetivos específicos establecidos para de este Trabajo de Fin de Máster son:

1. Estudio del estado del arte de modelos neuronales de la Oliva Inferior.
2. Estudio del estado del arte de distintos modelos de conectividad utilizados en estudios computacionales vs. topologías identificadas en el laboratorio en distintos estudios experimentales .
3. Diseño e implementación de una nueva red neuronal con una topología bioinspirada.

4. Análisis de los resultados, elaboración de conclusiones y planteamiento de trabajos futuros a realizar.

1.3 Organización de la memoria

La estructura que sigue este documento, sin tener en cuenta este apartado de introducción en el que nos encontramos es:

- En el capítulo 2 se realiza una breve introducción sobre conceptos biológicos que permitan entender el funcionamiento del Sistema Nervioso y sus células (neuronas), también se define el comportamiento de los mecanismos de transmisión de información entre ellas.
- En el capítulo 3 se describen los aspectos técnicos como la descripción del modelo neuronal, de distintas redes topológicas teóricas aplicadas a la Oliva Inferior y el modelo de la nueva red topológicamente bioinspirada.
- El capítulo 4 se realiza un estudio detallado de las configuraciones de red simuladas que nos permite recoger los resultados de nuestro estudio. Se realiza un análisis de estos resultados obtenidos y se comparan entre ellos.
- En el capítulo 5 se realiza una discusión de los resultados obtenidos de este estudio y se indican cuáles son las líneas futuras en esta investigación.

Estado del Arte

2.1 Sistema Nervioso

El sistema nervioso está formado por un conjunto de células llamadas neuronas, este sistema se caracteriza por su alta capacidad de recibir, procesar y transmitir información. Las neuronas son los elementos responsables de la comunicación y el procesamiento de información en el sistema nervioso gracias principalmente a su excitabilidad eléctrica.

Su morfología consta de tres partes, soma, axón y dendritas (Figura 1). Desde una perspectiva simplificada, podemos considerar que cada una de estas partes desempeña una función diferente dentro del procesamiento de información neuronal. El soma es el núcleo de la neurona donde se computa la respuesta. Las dendritas son ramificaciones que parten del soma y forman los árboles dendríticos que reciben las señales de entrada. El axón es el encargado de propagar la señal de salida a las neuronas vecinas (terminales presinápticos).

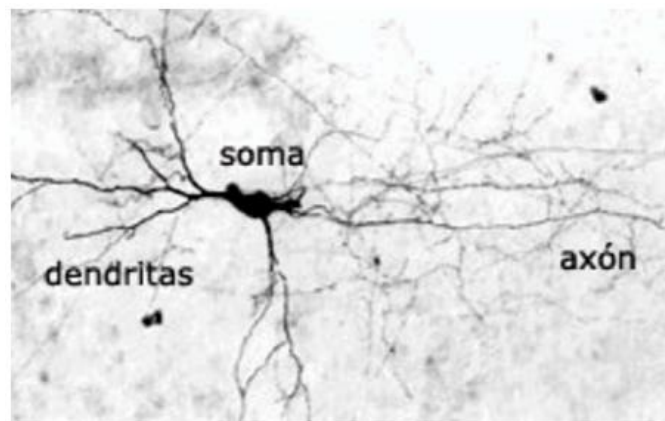


Figura 1. Fotografía de una neurona. En ella se ve el soma, el axón y las dendritas. Las conexiones, sinapsis, normalmente se establecen entre el axón de una célula y las dendritas de la neurona vecina. [Latorre, 2004]

2.2 Potencial de membrana

Al igual que cualquier otra célula, las neuronas poseen una membrana que determina los bordes de ésta y la separa del ambiente extracelular (membrana citoplásmica). Dentro de la neurona hay acumulación de carga positiva (K^+), mientras que en el exterior predomina la carga negativa (Cl^- y Na^+), produciendo una diferencia de potencial, llamado potencial de membrana, cuya evolución temporal caracteriza el comportamiento de la neurona.

La membrana citoplásmica posee una serie de canales iónicos que permite la transferencia de iones a través de ellos. El movimiento de iones por dentro de estos canales es lo que provoca el cambio de potencial de la neurona y, por lo tanto, lo que produce el impulso nervioso.

En una neurona en reposo (sin estímulos externos), el potencial viene dado por la permeabilidad de los canales iónicos, debido al intercambio de los iones de Na^+ y K^+ se producen pequeñas oscilaciones en el potencial de membrana llamadas oscilaciones subumbrales [Hodgkin and Huxley, 1952]. Una vez que la neurona recibe un estímulo, se abren los canales de sodio, lo que provoca que la membrana se depolarice y se genera el potencial de acción o *spike*. Después de esto se cierran los canales de sodio y se abren los de potasio y se produce la llamada repolarización de la neurona hasta que el potencial de membrana desciende por debajo del potencial de reposo, en el que se vuelven a cerrar los canales de potasio y se vuelve a al estado de reposo. Este comportamiento y cada una de las etapas descritas del potencial de membrana se pueden observar en la Figura 2.

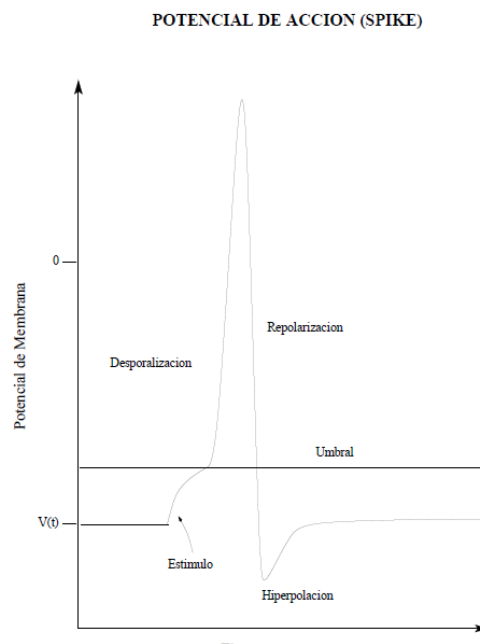


Figura 2. Representación de las 3 fases de una neurona debido a su potencial de membrana. Inicialmente la neurona se encuentra en un estado de reposo (potencial de reposo). Cuando el estímulo alcanza el potencial umbral se abren los canales de sodio lo que provoca que la membrana se depolarice (carga negativa) y se genera el potencial de acción. Los canales de sodio se cierran y se abren los de potasio, lo que produce una hiperpolarización debido a esta salida de potasio. Esto se produce hasta que reestablece la bomba de sodio-potasio hasta llegar al potencial de reposo [Hodgkin and Huxley, 1952].

2.3 Sinápsis

Una de las principales características del Sistema Nervioso es su capacidad para transmitir información en forma de impulsos nerviosos entre sus neuronas. Esta transmisión de información nerviosa se produce gracias a la sinapsis (química y eléctrica). Las conexiones sinápticas entre neuronas típicamente se producen entre la terminación axónica de la neurona presináptica y el árbol dendrítico de la neurona postsináptica.

La sinapsis química es aquella en la que no existe continuidad entre las membranas, la neurona presináptica libera neurotransmisores al medio, la neurona postsináptica es la encargada de “recoger” estos neurotransmisores lo que provoca que se abran ciertos canales iónicos en esta neurona y produce la transmisión del impulso nervioso.

En las sinapsis eléctricas, *gap junctions* o uniones comunicantes, aunque existe una pequeña separación entre las neuronas, los iones pasan directamente del medio intracelular de una neurona a otra de manera bidireccional a través de unos canales proteicos formados por unidades de una proteína de membrana llamada *conexina*. La velocidad de transmisión de las *gap junctions* es mayor que con la sinapsis química [Belousov and Fontes, 2012, Bennett and Zukin, 2004].

2.4 Oliva Inferior

Se ha demostrado en diversos experimentos [Lampl and Yarom, 1993, Lampl and Yarom, 1997] que las células de la IO están acopladas eléctricamente mediante *gap junctions* y que presentan un comportamiento caracterizado por la presencia de oscilaciones subumbrales y actividad spiking [Welsh et al., 1995, Yarom and Cohen, 2002].

Las conexiones eléctricas permiten la sincronización entre las distintas neuronas [Watanabe, 1958], de manera que se consiguen ritmos de oscilación coordinados tanto en los potenciales de acción como en los patrones subumbrales con las neuronas vecinas [Galarreta and Hestrin, 2001].

Las oscilaciones eléctricas y su propagación han sido estudiadas utilizando diversos modelos neuronales con sinapsis eléctricas que han sido capaces de reproducir aspectos de la Oliva Inferior como las oscilaciones subumbrales y los potenciales de acción usando modelos de conductancia tipo Hodgkin-Huxley [De grujil et al., 2012, Garden et al, 2017, Jacobson et al., 2008, Katori et al, 2010, Manor et al., 1997, Torben-Nielsen et al., 2012, Varona et al., 2001, Velarde et al., 2004], los resultados de estos estudios indican que las *gap junctions* influyen en esta sincronización y en la creación de los patrones espacio-temporales en la IO.

Materiales y métodos

3.1 Modelo neuronal

Para simular el comportamiento individual de las neuronas de nuestra red se ha utilizado un modelo de conductancias propuesto en [Latorre et al., 2013]. Este modelo describe el comportamiento en forma de *spikes* y comportamiento subumbral observado en las neuronas de la Oliva Inferior. Se utiliza un modelo monocompartmental en el que actúan cinco corrientes iónicas (I_{Na} , I_{Nap} , I_{Kd} , I_{Ks} , I_h) una de fuga (I_l) y una corriente de inyección (I_{inj}) para describir el comportamiento de una neurona. La siguiente ecuación define el potencial de membrana de una neurona:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(I_{Na} + I_{Nap} + I_{Kd} + I_{Ks} + I_h + I_l + I_{inj} + I_{elec})$$

Donde $C_m = 1 \mu F/cm^2$; $I_l = g_l(V - V_l)$ con $g_l = 0.1 \text{ ms/cm}^2$ y $V_l = -60 \text{ mV}$, I_{inj} es una corriente depolarizante constante, e I_{elec} es la corriente total de las sinapsis eléctricas que conectan las neuronas,.

La descripción general de las cinco corrientes iónicas, siguen el formalismo Hodgkin-Huxley [Hodgkin and Huxley, 1952]:

$$I_i = \bar{g}_i \cdot x^p \cdot y^q \cdot (V - V_i)$$

Donde \bar{g}_i es la conductancia máxima de la corriente, V es el potencial de membrana, V_i es el potencial inverso y x e y son las variables de activación y desactivación definidas por las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_\infty - x}{\tau_x}$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y_\infty - y}{\tau_y}$$

En la tabla 2.1 se muestran los valores de los parámetros de cada corriente.

Tabla 1 Descripción de la conductancia, la conductancia máxima y el potencial inverso para cada una de las corrientes iónicas de un modelo neuronal individual

Corriente ($\mu A/cm^2$)	Conductancia	$\bar{g}_i(\text{mS/cm}^2)$	$V_i(\text{mV})$
I_{Na}	$\bar{g}_{Na} m_\infty^3 h$	$\bar{g}_{Na} = 52$	$V_{Na} = 55$
I_{Nap}	$\bar{g}_{Nap} n_\infty$	$\bar{g}_{Nap} = 0.1$	$V_{Na} = 55$

I_{Kd}	$\bar{g}_{Kd}c^4$	$\bar{g}_{Kd} = 20$	$V_K = -90$
I_{Ks}	$\bar{g}_{Ks}d(\rho e + (1 - \rho)f)$	$\bar{g}_{Ks} = 14$	$V_K = -90$
I_h	\bar{g}_ht	$\bar{g}_h = 0.1$	$V_h = -43$

Las variables de estado y las constantes de tiempo para cada una de las corrientes son las siguientes:

- I_{Na}

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$\alpha_m = 0.1 \frac{V + 30 - \sigma}{1 - \exp(-0.1(V + 30 - \sigma))}$$

$$\beta_m = 4 \exp \frac{-V - 55 + \sigma}{18}$$

$$h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$$

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$$

$$\alpha_h = 1.99 \exp \frac{-V - 44 + \sigma}{20}$$

$$\beta_h = \frac{28.57}{1 + \exp(-0.1(V + 14 - \sigma))}$$

- I_{Nap}

$$n_\infty = \Gamma(V, 51, 5)$$

- I_{Kd}

$$c_\infty = \frac{\alpha_c}{\alpha_c + \beta_c}$$

$$\tau_c = \frac{1}{\alpha_c + \beta_c}$$

$$\alpha_c = 0.2857 \frac{V + 34 - \sigma}{1 - \exp(-0.1(V + 34 - \sigma))}$$

$$\beta_c = 3.57 \exp \frac{-V - 44 + \sigma}{80}$$

- I_{Ks}

$$d_\infty = \Gamma(V, 34, 6.5)$$

$$\tau_d = 50 \text{ ms}$$

$$e_\infty = \Gamma(V, -65, 6.6)$$

$$\tau_e = 200 + 220\Gamma(V, 71.6, 6.85)$$

$$f_\infty = \Gamma(V, -65, 6.6)$$

$$\tau_f = 200 + 3200\Gamma(V, 63.6, 4)$$

- I_h

$$t_\infty = \Gamma(-V, -45, 5.5)$$

$$\tau_t = \frac{1}{\exp(-14.59 - 0.089V) + \exp(-1.87 + 0.0701V)}$$

Siendo $\Gamma(X, Y, Z)$ definido de la siguiente forma:

$$\Gamma(X, Y, Z) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-(X + Y)}{Z}\right)}$$

En nuestras simulaciones, estas ecuaciones están resueltas mediante el método de paso variable de Range-Kutta, siendo su error máximo de 10^{-13} y definiendo $\sigma = 1$ y $\rho = 0.6$.

3.2 Topologías de red

Las topologías de red más frecuentemente utilizadas en los estudios teóricos del sistema nervioso son:

- Grafos aleatorios
- Grafos regulares

- Mundo pequeño
- Grafos libres de escala

Todas las redes estudiadas son bidimensionales con un tamaño de red de 50x50 neuronas, conectadas por sinapsis eléctricas bidireccionales simétricas y aplicando condiciones de contorno para así evitar los efectos de borde. Los parámetros de cada unidad individual de la red han sido dispuestos de tal forma que se generen de forma espontánea oscilaciones subumbrales y actividad en forma de *spike*.

Para estudiar los modelos neuronales, los grafos regulares son de los más usados, un caso particular de los grafos regulares son aquellos conectados a $2*k$ vecinos. En las Figuras 3 y 4 podemos ver las conexiones que se formarían al aplicar una topología regular conectada a 4 y 8 vecinos respectivamente.

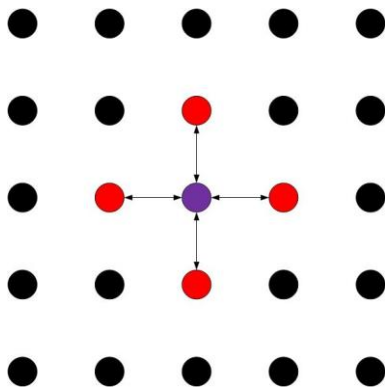


Figura 3. Representación esquemática de una topología regular con conexión a 4 vecinos.

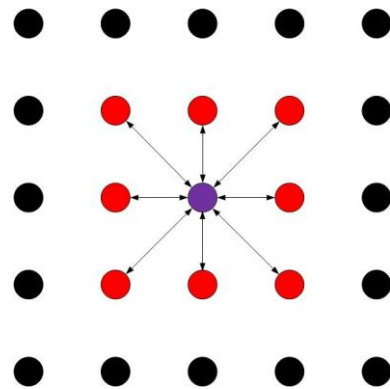


Figura 4. Representación esquemática de una topología regular con conexión a 8 vecinos

En el caso de estos grafos regulares, se simularon los experimentos que se hicieron en [Latorre et al., 2013] tratando de reproducir los resultados obtenidos con un modelo de la IO con topología regular. En este trabajo se hacen distintas simulaciones aplicando diferentes fuerzas de acoplamiento y número de conexiones.

En nuestras simulaciones, se han utilizado dos disposiciones distintas, conexión a los 4 vecinos más próximos y conexión a los 8 vecinos más próximos (estas disposiciones se muestran en las Figuras 3 y 4); en ambos casos las neuronas están conectadas por conexiones eléctricas bidireccionales sin ningún estímulo externo. Para las conexiones a 4 vecinos más próximos se han utilizado los mismos valores que en [Latorre et al., 2013], una fuerza de acoplamiento pequeña (0.0001), una moderada (0.08) y una alta (0.8).

Los grafos aleatorios fueron estudiados en los años 50-60 por Erdos y Renyi [Erdos and Rényi, 1960], en el que cada rama del grafo existe con una posibilidad p .

En nuestras simulaciones, para la creación de redes con topología aleatoria se consideraron 2500 neuronas que se conectaban entre sí con una probabilidad de 0.25 y además una conectividad moderada $g_c=0.08$.

Las redes de mundo pequeños empezaron a estudiarse en 1998 por Watts y Strogatz [Watts and Strogatz, 1998], en el que proponen un modelo de red dependiente de un parámetro p , se interpola entre un grado regular y un grafo aleatorio. Se colocan inicialmente los nodos en un anillo y cada nodo se conecta a $2k$ vecinos, para cada rama de este grafo, con probabilidad p , se decide si la rama se modifica o no; si la rama se modifica, se elige un nuevo nodo al azar con probabilidad uniforme (sin ramas dobles ni autoconexiones). En las Figuras 5 y 6 podemos ver una representación esquemática de la topología Small-World.

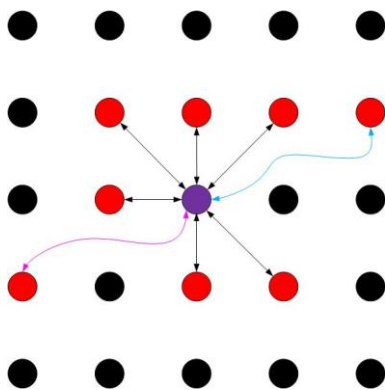


Figura 5. Representación esquemática de una topología Small World con una probabilidad de rotura de conexión $p=0.25$

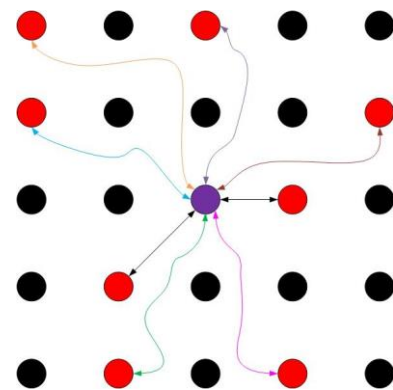


Figura 6. Representación esquemática de una topología Small World con una probabilidad de rotura de conexión $p=0.75$

El primer paso para crear esta red fue crear un grafo con la topología regular, una vez hecho esto cada conexión con un vecino se rompe con probabilidad p para conectarla con otra neurona de forma aleatoria. Esta probabilidad refleja la proporción de conexiones aleatorias y controla el grado de regularidad de la red.

En 1999 Barabasi y Albert [Barabási et al., 1999] estudian otro tipo de grafos, los grafos libres de escala, a diferencia de los anteriores tipos de red, para construir este grafo, se parte de un número pequeño de nodos y se van añadiendo a la red, cada uno de estos nodos que se van añadiendo, tiende a conectarse a aquel que tiene un mayor número de ramas (conexión preferencial). En la Figura 7 podemos ver un ejemplo de un grafo libre de escala, donde el tamaño del nodo indica su propio grado (número de vecinos a los que está conectado).

La forma de construir esta red es distinta a las anteriores, se parte de una red pequeña (5x5 vecinos) y se van añadiendo nuevas neuronas, estas neuronas tendrán una mayor probabilidad a conectarse a aquellas que tengan un mayor número de conexiones hasta llegar a una red de 50x50.

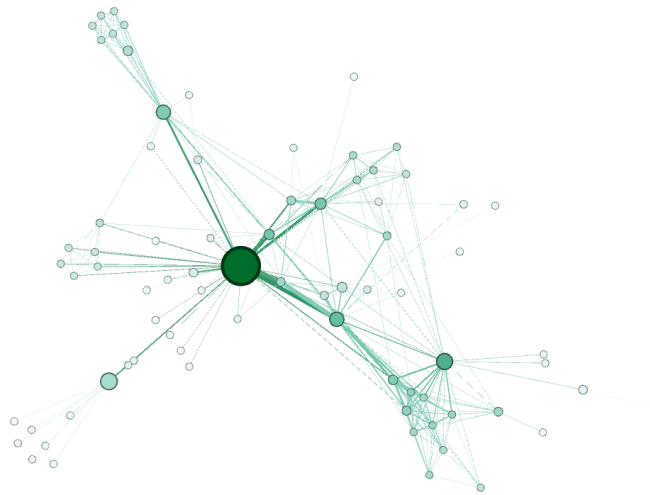


Figura 7. Ejemplo de grafo libre de escala donde el tamaño indica el grado del nodo, esas topologías obtienen esta imagen debido a su propiedad de conexión preferencial en la que un nuevo nodo tiende a conectarse con aquel que tiene un mayor grado

3.3 Modelo de red

En los estudios teóricos del sistema nervioso en general y de la IO en particular se suelen utilizar topologías de red teóricas como la aleatoria, regular o distintos grados de small-world. Sin embargo, experimentos in vitro han demostrado que el acoplamiento eléctrico entre las neuronas de la Oliva Inferior varía en función de la distancia a la que las neuronas vecinas se encuentren [Devor and Yarom, 2002]. La oportunidad de encontrar un par de neuronas acopladas eléctricamente es del 80% en los vecinos inmediatos, pero esta probabilidad se reduce al 30% en distancias superiores a 40 μm y a partir de 70 μm la probabilidad de encontrar alguna neurona acoplada es nulo. La Figura 8 muestra el número de pares de neuronas acopladas.

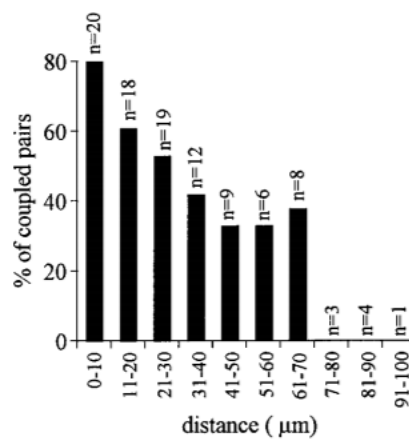


Figura 8. Probabilidad de acoplamiento entre pares de neuronas en función de la distancia entre las células [Devor and Yarom, 2002]

Para construir las redes con topología bio-inspirada se ha utilizado una red de 50x50 neuronas bidimensional conectadas por sinapsis eléctricas. Además, se aplicarán condiciones de contorno para evitar los efectos de borde.

La red está conectada aplicando unas condiciones de “anillos” para así simular los resultados de [Devor and Yarom, 2002]. Cada neurona posee 3 anillos, el primer anillo sería el equivalente a cuartos vecinos, el segundo anillo de quintos a octavos y el tercer anillo de novenos a treceavos.

Resultados

El objetivo de este Trabajo Fin de Master era la realización de un estudio de una nueva red topológicamente bioinspirada y realizar una comparación de ésta con otras topologías de red teóricas que se han nombrado en el apartado 3.2.

4.1 Regular

En todas las simulaciones realizadas observamos que la red genera oscilaciones subumbrales y actividad en forma de *spike*. En las Figuras 9 y 10 se pueden observar los patrones espacio-temporales creados por una distribución del grafo regular para una fuerza de acoplamiento eléctrico moderada ($g_c=0.08$) entre las neuronas para 4 y 8 vecinos respectivamente. En la Figura 11 se muestra el patrón espacio-temporal también para una topología regular de 4 vecinos pero con un acoplamiento bajo ($g_c=0.0001$) y en la Figura 12 para un acoplamiento alto ($g_c=0.8$). En las figuras 13, 14, 15 y 16 se pueden observar las instantáneas que ilustran los patrones de actividad para cada una de estas distribuciones, el nivel de actividad de cada neurona está representado con la escala de color que se encuentra a la derecha de las instantáneas (unidades en mV).

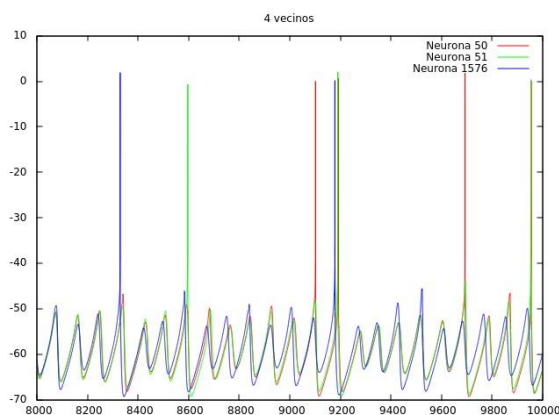


Figura 9. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución regular de 4 primeros vecinos con un acoplamiento eléctrico moderado ($g_c=0.08$)

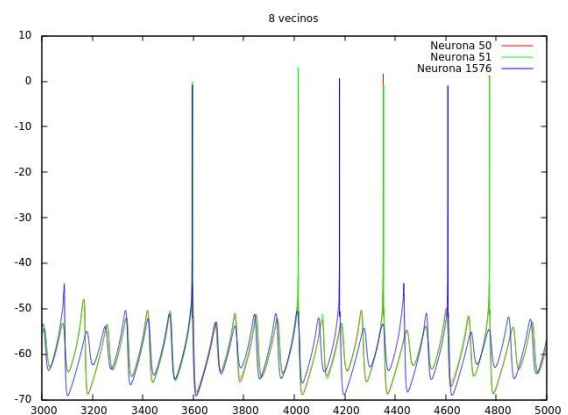


Figura 10. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución regular de 8 primeros vecinos con un acoplamiento eléctrico moderado ($g_c=0.08$)

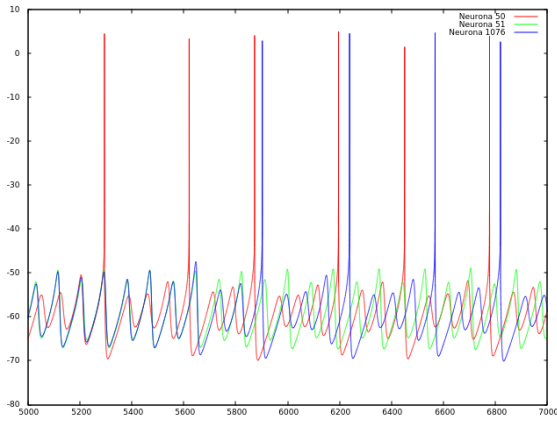


Figura 11. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución regular de 4 primeros vecinos con un acoplamiento eléctrico bajo ($g_c=0.0001$)

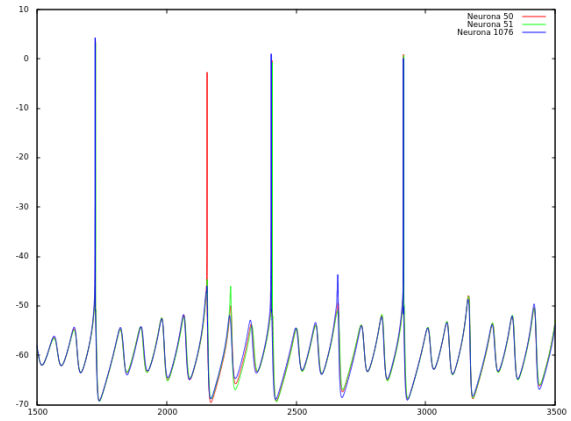


Figura 12. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución regular de 4 primeros vecinos con un acoplamiento eléctrico alto ($g_c=0.8$)

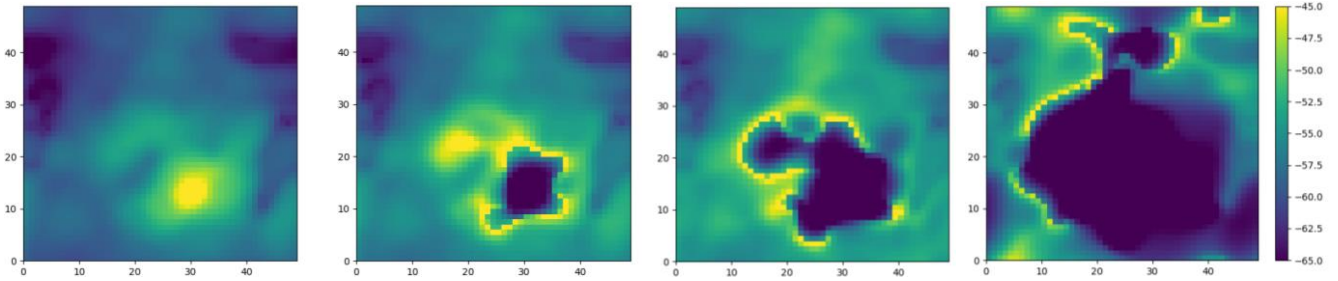


Figura 13. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la propagación de patrones en la red regular conectada a 4 vecinos con un acoplamiento moderado ($g_c=0.08$)

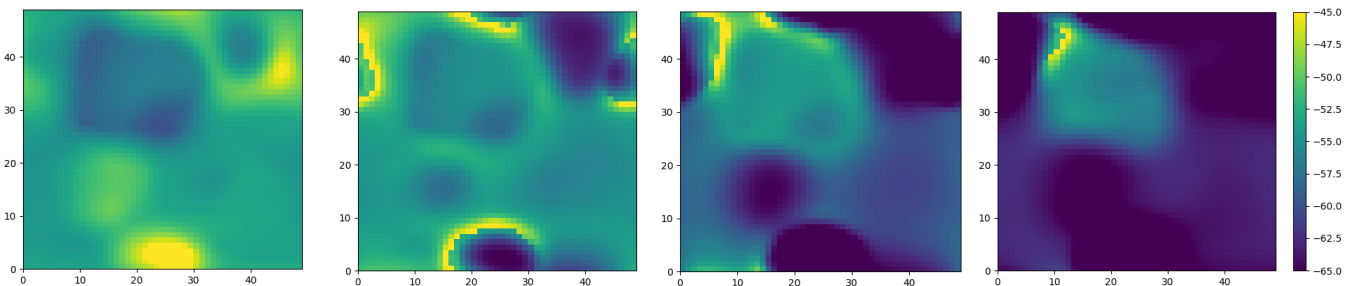


Figura 14. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la propagación de patrones en la red regular conectada a 8 vecinos con un acoplamiento moderado ($g_c=0.08$)

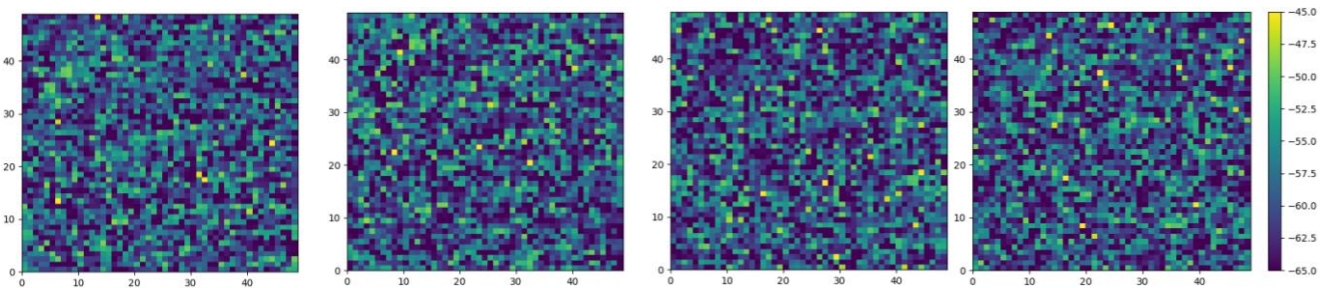


Figura 15. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la propagación de patrones en la red regular conectada a 8 vecinos con un acoplamiento bajo ($g_c=0.0001$)

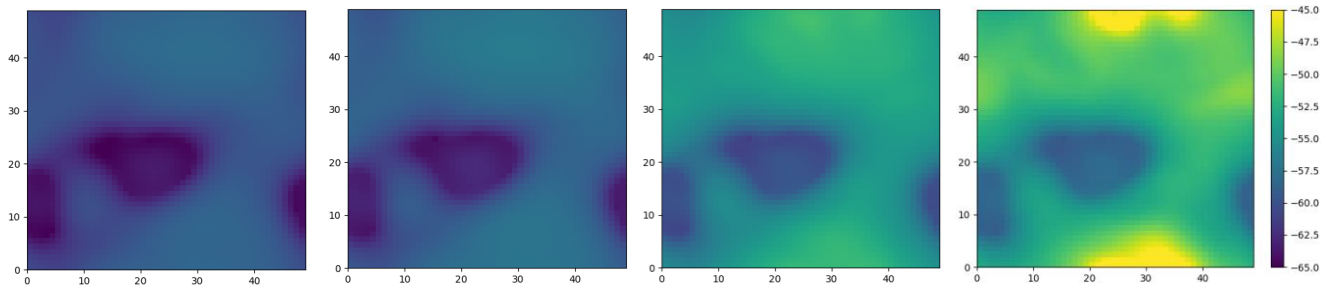


Figura 16. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la propagación de patrones en la red regular conectada a 8 vecinos con un acoplamiento alto ($g_c=0.8$)

Se han realizado los experimentos con las distintas fuerzas de acoplamiento anteriormente nombradas y con aquellas que se muestran en el artículo, todas estas imágenes no han sido incluidas en la memoria ya que se pueden encontrar en el artículo citado.

Estos resultados concuerdan con los resultados obtenidos en el artículo [Latorre et al., 2013], se observa que la actividad de la IO depende tanto de la magnitud del acoplamiento eléctrico como del número de conexiones de cada neurona. Con una fuerza de acoplamiento muy pequeña ($g_c < 0.01$ mS/cm²) no se crean patrones coherentes. Con un acoplamiento alto ($g_c > 0.7$ mS/cm²) la sincronización de la red es total y así mismo tampoco se forman patrones. Sin embargo, cuando nos movemos en unos valores de acoplamiento eléctrico más moderados, se observa la generación de estos patrones espacio-temporales que consisten en frentes de onda que se propagan a través de toda la red. Cuando se incrementa este número de vecinos (8 vecinos en las Figura 12), se puede observar que el efecto que produce en la red es similar al que ocurre cuando se incrementa la fuerza de acoplamiento.

Analizando los potenciales de membrana se puede observar que un nivel bajo de acoplamiento corresponde a que cada neurona se comporta de una manera independiente, quedando no sincronizada la actividad subumbral debido a que esta baja corriente no aporta coherencia a la red. Un valor alto de acoplamiento eléctrico, tampoco produce patrones espacio-temporales, aunque sí induce a una mayor sincronización de la actividad subumbral de la red, disminuyendo la frecuencia del comportamiento en forma de *spike* (Figura 17).

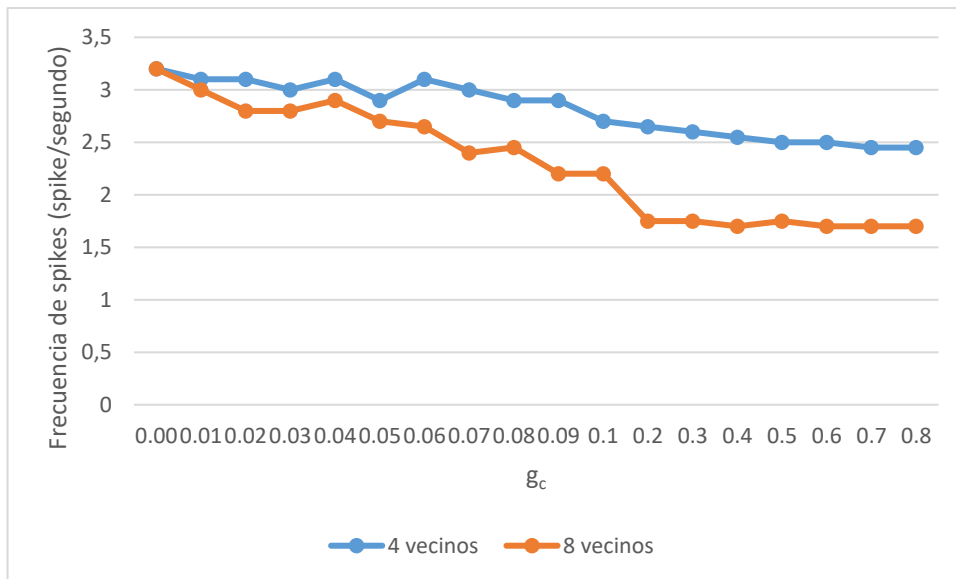


Figura 17. El acoplamiento eléctrico disminuye la frecuencia del comportamiento en forma de spikes

4.2 Grafo aleatorio

Los resultados de esta simulación podemos observarlos en las Figuras 18 y 19. Se produce una actividad subumbral la cual no está sincronizada entre las 3 neuronas, y también comportamiento en forma de *spike*. Si comparamos este potencial con el de una topología regular a 4 vecinos y la misma fuerza de acoplamiento (Figura 9), observamos que en el caso de topología regular sí que había una sincronización subumbral, mientras que en la Figura 18 no existe esa sincronía. Esta falta de sincronización se debe a que la fuerza de acoplamiento no es muy alta y a que la disposición de la red no permite que se creen patrones espacio-temporales. En la secuencia temporal también observamos este comportamiento con falta de sincronización entre los componentes de la red.

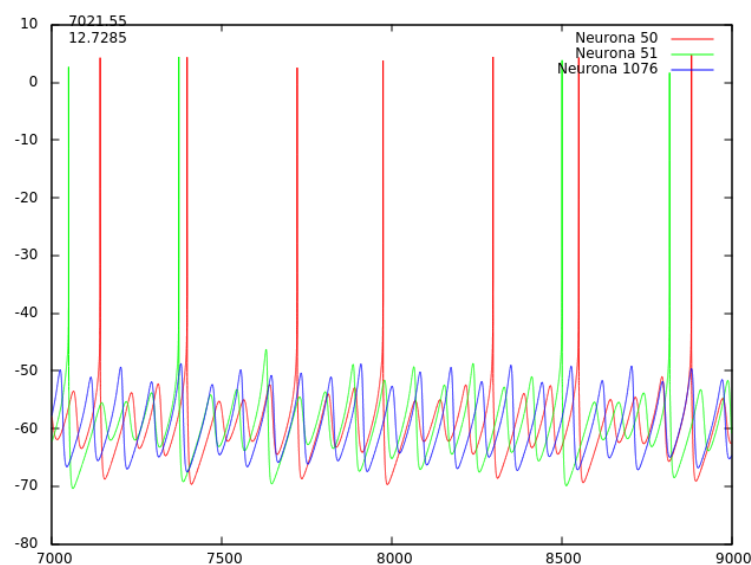


Figura 18. Potencial de membrana para una topología aleatoria con $g_c=0.08$. Se puede observar que no existe sincronización en el comportamiento subumbral ni en el comportamiento en forma de spikes

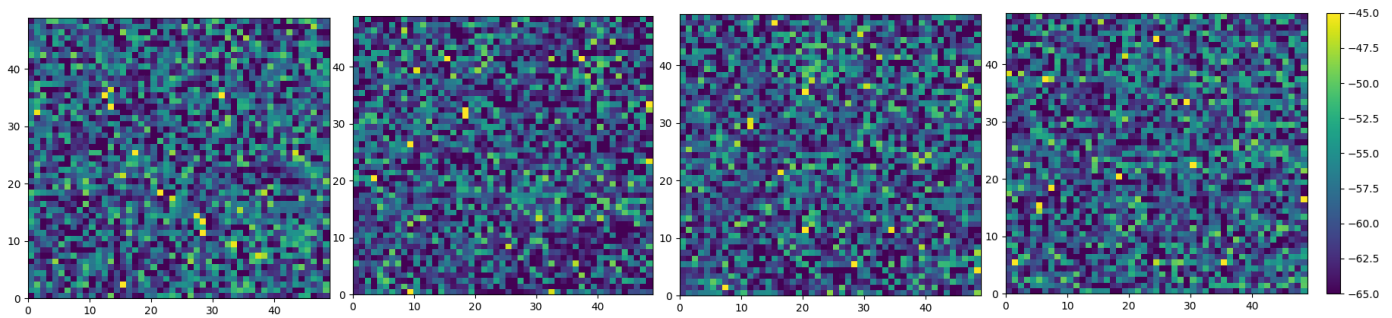


Figura 19. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra secuenciación temporal de la red y se observa que no se forman patrones espacio-temporales en la red aleatoria con un acoplamiento $g_c=0.08$

4.3 Small world

En el caso de las topologías small-world nos vamos a centrar en las simulaciones realizadas con $g_c=0.08$, ya que este valor de acoplamiento eléctrico es con el que se ha visto que se creaban patrones espacio-temporales en la topología regular. Se utiliza además un valor $p=0,25$ para así tener una simulación más cercana al caso de una topología regular ($p=1$) que a la topología aleatoria, ya que en la primera es donde se ha observado que se conseguían patrones más interesantes.

De igual forma que con la topología regular, se ha trabajado con 4 y 8 vecinos. Se observan características muy similares a las de los grafos anteriores, la sincronía aumenta a medida que aumenta nuestra fuerza de acoplamiento eléctrico y si aumenta el número de neuronas vecinas, como se puede ver en la Figura 20, también hay sincronización subumbral y de *spiking* pero sí que se observan diferencias en cuanto a la dispersión de las señales.

En el caso de Small World vemos que hay una velocidad de propagación mayor que la de los grafos regulares y que los frentes de ondas generados no son tan claros como en una topología regular, esto es debido a que las neuronas tienen vecinos más alejados, por lo que el traspaso del estímulo llega en una menor cantidad de tiempo a aquellas que se encuentran más alejadas y de igual manera se dispersa más el estímulo por toda la red. Este aumento en la velocidad de dispersión lo podemos observar en las instantáneas de la Figura 21. Por simplicidad sólo se han incluido en la memoria las imágenes correspondientes a la simulación de 4 vecinos.

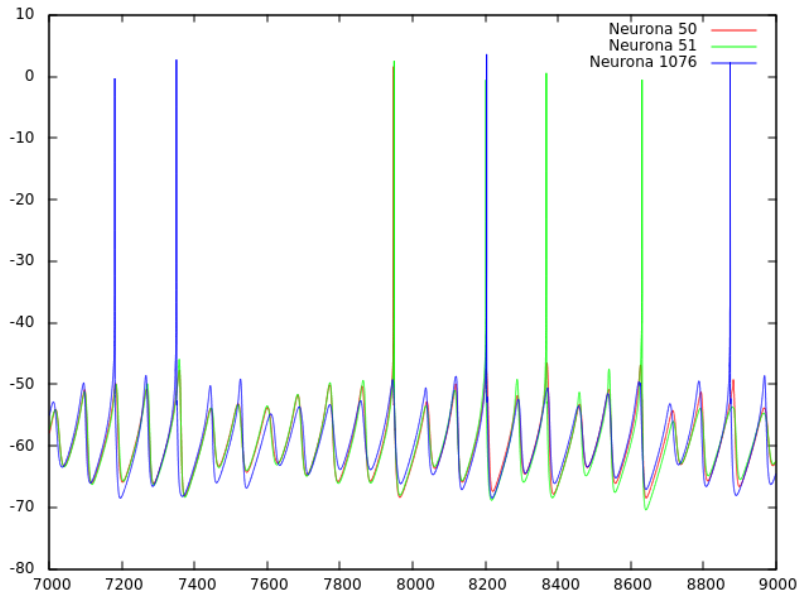


Figura 20. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución SW de 4 vecinos con un acoplamiento moderado ($g_c=0.08$) y una probabilidad de ruptura de la rama $p=0.25$

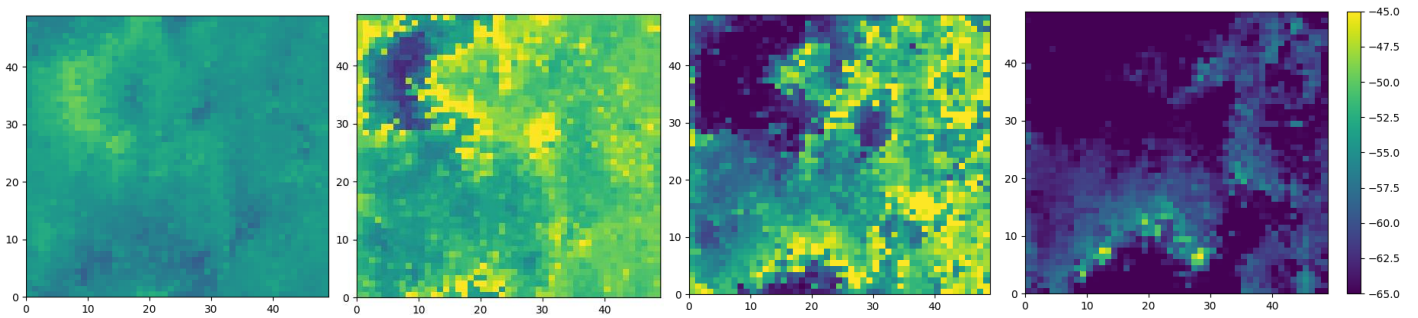


Figura 21. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la propagación de patrones en la red SW con una probabilidad $p=0.25$ conectada a 4 vecinos con un acoplamiento moderado ($g_c=0.08$)

4.4 Libre de escala

El parámetro de conductancia utilizado ha sido el mismo que en la topologías anteriores: $g_c=0.08$ y el la probabilidad ha sido $p=0.5$. La configuración inicial era de 10 neuronas y cada una de ellas se conectaba a 2 nuevas ramas.

Podemos observar en las Figuras 22 y 23 que la red está totalmente sincronizada, aunque el acoplamiento es moderado, este tipo de topología ofrece un camino característico entre los distintos nodos mucho menor que en otro tipo de red, por lo que la sincronización será mayor que en otras topologías.

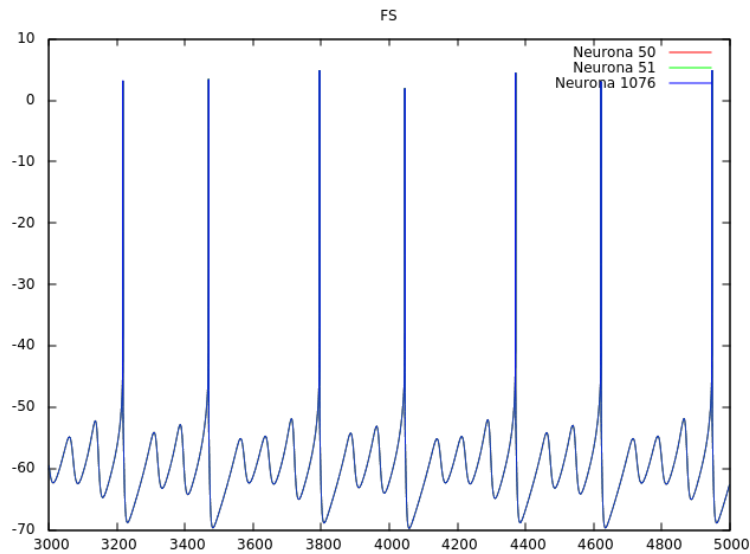


Figura 22. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución libre de escala con un acoplamiento $g_c=0.08$

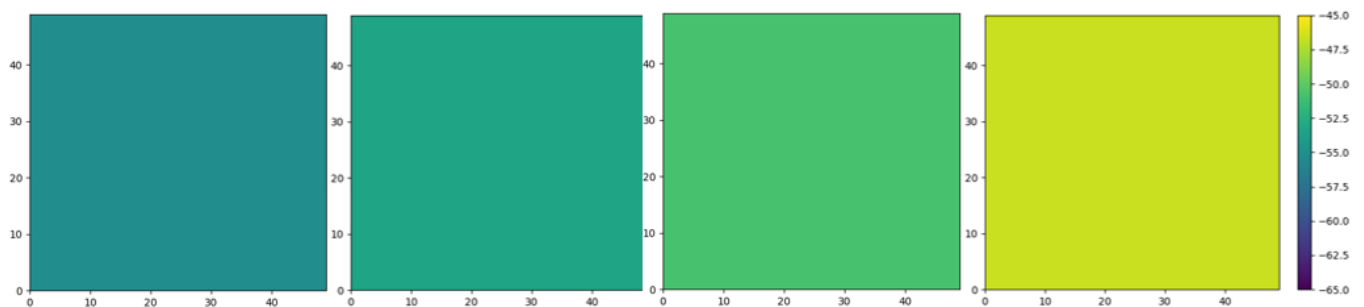


Figura 23. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra que no se forman patrones espacio-temporales en la red libre de escala con un acoplamiento $g_c=0.08$.

4.5 Red con una topología bioinspirada

Como ya se ha explicado en el apartado 3.3, se optó por construir una red neuronal con una topología bioinspirada en el que la probabilidad de conexión es mayor cuanto menor es la distancia entre las neuronas, esta probabilidad disminuye a medida que la distancia entre ellas se va haciendo mayor.

Los trabajos teóricos sobre la IO estudiados conforman redes que no casan con los estudios observacionales de la morfología de una neurona, por lo que esta visión topológicamente bioinspirada encaja mejor con estos estudios biológicos, en la que es más probable crear conexiones con aquellas neuronas que están más cercanas, pero que también se pueden crear estas conexiones con neuronas más alejadas.

Esto se traduce en una topología más compleja que las estudiadas en los apartados anteriores; para recrear esta red, nos hemos basado en lo explicado en el apartado 3.3, una topología basada en “anillos” donde cada anillo muestra los límites de la probabilidad de que ahí haya una conexión neuronal, se puede observar en la Figura 24.

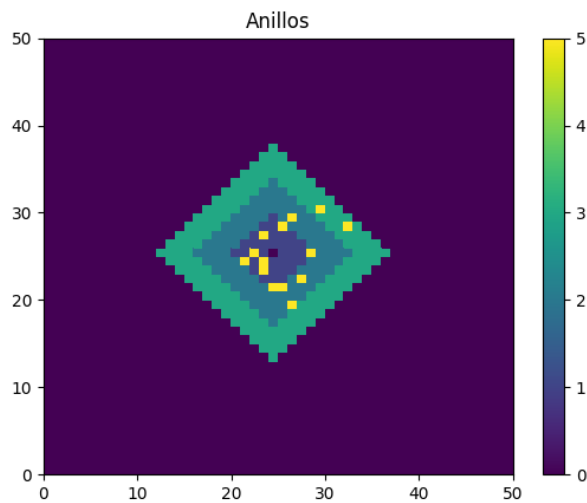


Figura 24. Ejemplo de las conexiones neuronales de la neurona 1224 en la topología bioinspirada en la que se observa el sistema de anillos utilizado para la creación de la red con topología bioinspirada siendo el punto central la neurona de la cual queremos mirar a cuales está conectada, la franja azul oscura es la considerada como primer anillo y el más cercano y por tanto el que tiene una probabilidad mayor de conexión, la franja azul clara es el segundo anillo con el cual hay menos probabilidad de conexión, el color verde representa el tercer y último anillo en el que la probabilidad de conexión es aún menor, en la parte morada la probabilidad de conexión es 0 y en amarillo las conexiones establecidas.

La red neuronal escogida tiene unas dimensiones de 50x50 neuronas, y basándonos en la Figura 8, se decidió que el número de conexiones máximas de cada una de las neuronas es de 14, estas conexiones van a estar divididas en 3 anillos, el primer anillo (de color azul oscuro en la Figura 24) es el más cercano y admitirá como máximo 8 conexiones a neuronas vecinas, el segundo anillo (en color azul claro) admitirá un máximo de 4 conexiones, mientras que el tercer y último anillo (en color verde), admitirá un máximo de 2 conexiones. Para que esta disposición sea dada como buena, cada neurona debe tener un mínimo del 85% de conexiones de este máximo de 14, se han aplicado condiciones de contorno para no crear efecto de borde.

Con el fin de estudiar el comportamiento de esta red, se han realizado simulaciones con distintas fuerzas de acoplamiento eléctrico entre las neuronas. Primero se estableció como valor de conductancia, el escogido en las anteriores simulaciones, $g_c=0.08$, pero se observó que estos resultados no eran tan interesantes debido a que el acoplamiento era muy alto y la red estaba sincronizada, por lo que se fueron variando estos valores a unos más pequeños para así comprobar como evolucionaba la red con un acoplamiento más bajo. Se han aplicado g_c muy pequeñas (0.0001), moderadas (0.0025, 0.02) y altas (0.5). El potencial de membrana para cada una de estas configuraciones se muestra en las Figuras 28-31 y las instantáneas que ilustran los patrones de actividad en las Figuras 32-35.

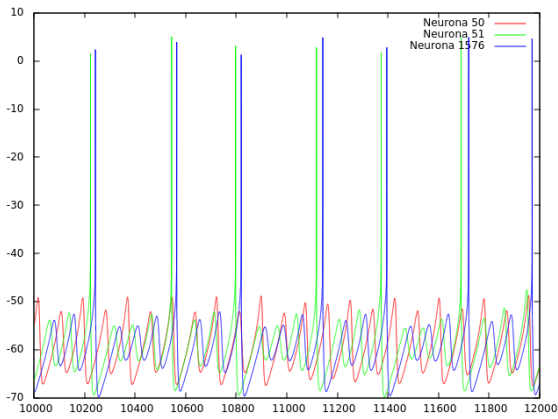


Figura 25. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución bioinspirada con un acoplamiento eléctrico bajo ($g_c=0.0001$)

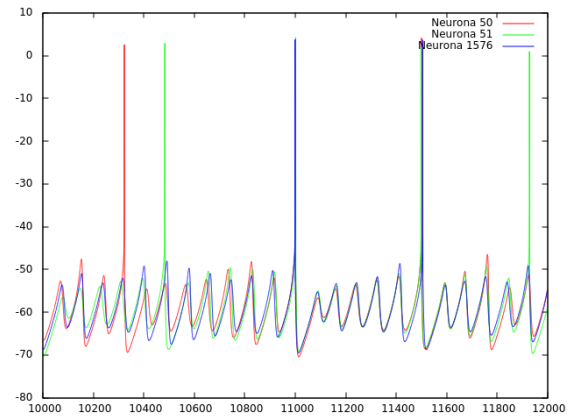


Figura 26. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución bioinspirada con un acoplamiento eléctrico moderado ($g_c=0.0025$)

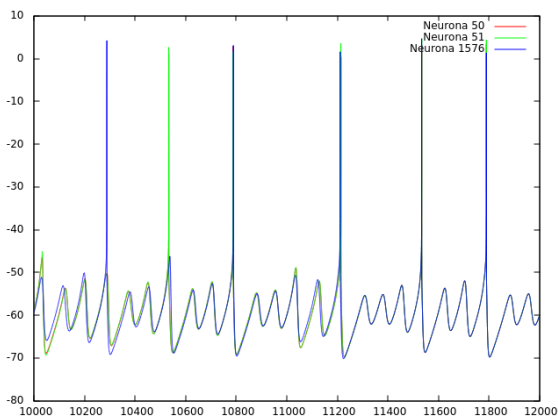


Figura 27. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución bioinspirada con un acoplamiento eléctrico moderado ($g_c=0.02$)

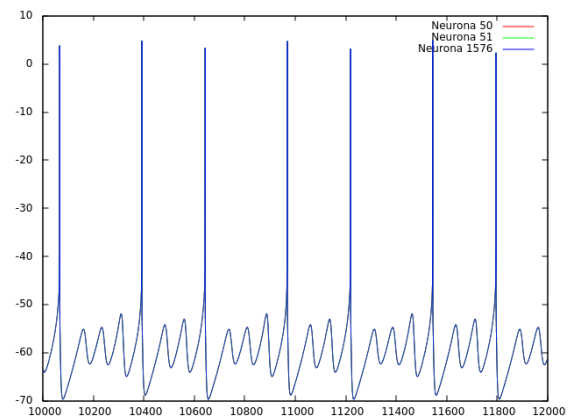


Figura 28. Patrón espacio-temporal generado por el modelo neuronal de la IO para una distribución bioinspirada con un acoplamiento eléctrico alto ($g_c=0.5$)

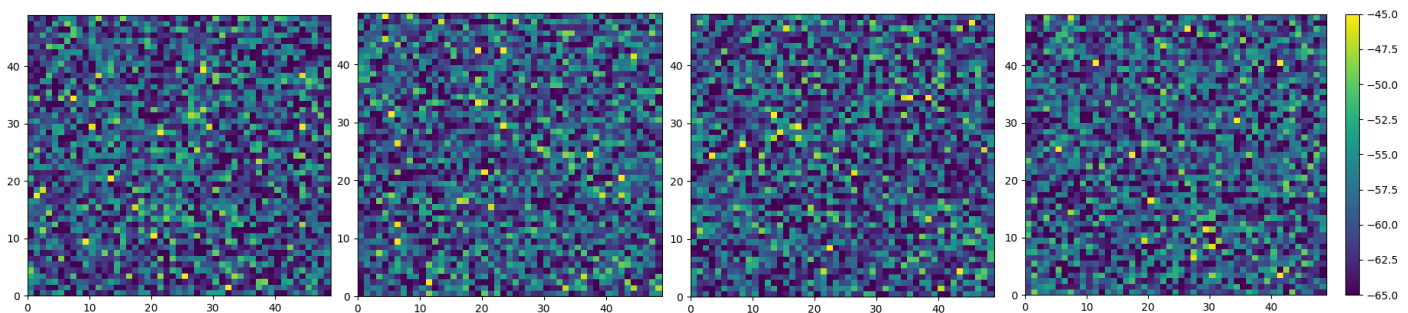


Figura 29. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra secuenciación temporal de la red con una topología bioinspirada y se observa que no se forman patrones espacio-temporales en la red con un acoplamiento bajo ($g_c=0.0001$)

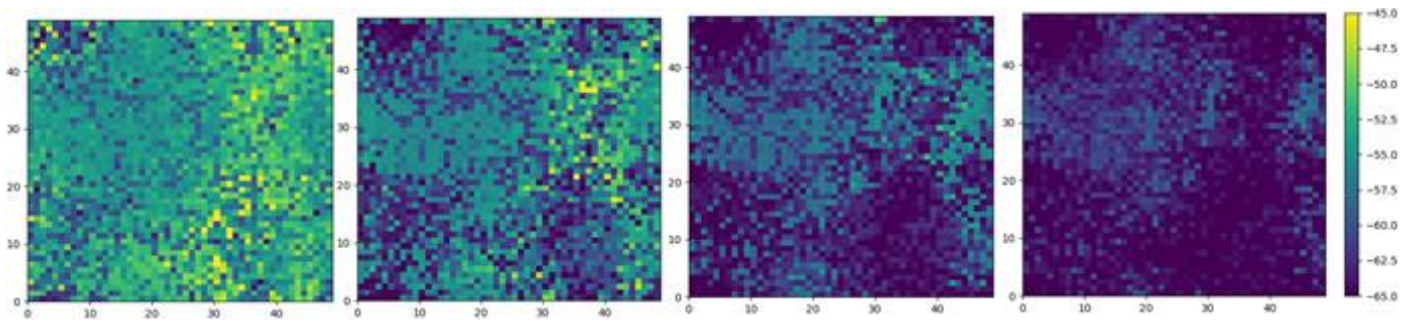


Figura 30. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra secuenciación temporal de la red con una topología bioinspirada y se observa que se empiezan a formar patrones espacio-temporales en la red con un acoplamiento moderado ($gc=0.0025$)

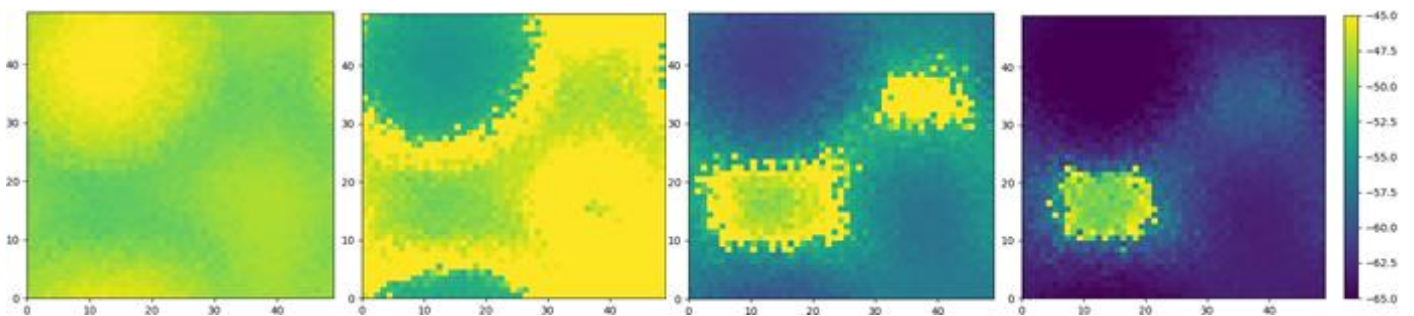


Figura 31. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la secuenciación temporal de la red con una topología bioinspirada y se observa que se empiezan a formar patrones espacio-temporales en la red con un acoplamiento moderado ($gc=0.02$)

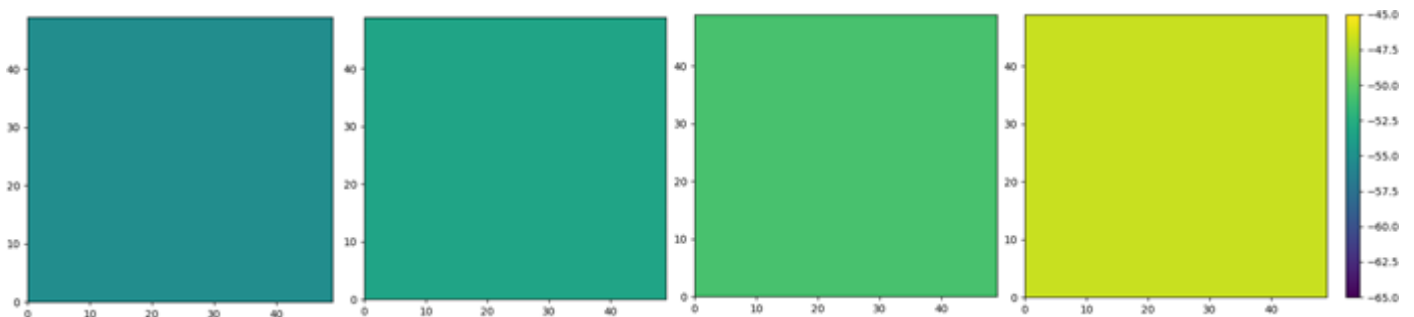


Figura 32. Instantáneas de la red de la IO en las que se ilustra la secuenciación temporal de la red con una topología bioinspirada y se observa que no se generan patrones espacio-temporales en la red ya que al ser una fuerza de acoplamiento alta ($gc=0.5$), la sincronización es total

Estos resultados se asemejan bastante a los resultados obtenidos con redes con una topología regular. Con una fuerza de acoplamiento baja, no se consigue generación de patrones espacio-temporales que se propaguen por la red, al igual que tampoco se aprecia una sincronización ni en las oscilaciones subumbrales ni en el spiking, este resultado es comparable a las grafos regulares también con una fuerza de acoplamiento muy baja (ver Figuras 11 y 15).

Lo contrario ocurre con las fuerzas de acoplamiento muy altas, se observan situaciones en las que todas las neuronas se comportan de la misma manera en los mismos periodos de tiempo, lo que nos muestra que hay una sincronía total en la red, tanto en el comportamiento subumbral como en los *spikes* por lo que tampoco se aprecia la generación de estos patrones espacio-temporales. Esta situación se asemeja al caso de una fuerza de acoplamiento alta en los grafos regulares, pero en este caso observamos una mayor sincronización con una fuerza de acoplamiento más baja (0,5 frente a un acoplamiento de 0,8 es el estudiado en el artículo) pero con un número mayor de conexiones.

Igualmente que en el caso anterior, cuando la fuerza de acoplamiento en esta red bioinspirada es de 0.02, observamos que el caso de las topologías regulares que más se asemeja, es un grafo regular conectado a 4 vecinos con una fuerza de acoplamiento de 0.8, observando el potencial de membrana que se genera en ambos casos, podemos ver el mismo resultado, una actividad subumbral sincronizada y generación de *spikes*, así mismo la frecuencia en la generación de estos *spikes* es menor que la que se observa con un grado de conectividad inferior.

Aplicando una g_c de valor intermedio (0.0025), podemos observar la generación de estos patrones y la propagación de frentes de onda por la red, así mismo analizando el potencial de membrana en la Figura 29, podemos ver la sincronización subumbral de las distintas neuronas, no así la sincronización de los *spikes*, lo que revela lo que se observa en las instantáneas, la propagación de este frente de onda. Estos resultados muestran que la sincronización en una red con una topología bioinspirada conectada cada neurona a 13-14 vecinos, es mayor que una red regular conectada a un menor número de vecinos (4 conexiones) y con una fuerza de acoplamiento mucho menor (32 veces menor).

En las simulaciones con topologías regulares se muestra un ejemplo con una fuerza de acoplamiento de 0.01 mS/cm² en un grafo regular conectado a 12 vecinos. Para este caso también se forman patrones que se propagan a través de la red y una sincronización subumbral. Aún así, la red bioinspirada sigue teniendo un mayor nivel de sincronismo en la actividad en forma de *spikes* así como también se ve reducida la frecuencia de generación de estos *spikes* (Figura 36).

La aparición de *spikes* en una neurona provoca la creación de patrones espacio-temporales que se propagan por la red haciendo que la frecuencia de *spiking* sea menor cuanto mayor sea la fuerza de acoplamiento, mientras que cuando este acoplamiento tiene un valor más débil y no se produce una creación de estos patrones espacio temporales, la actividad de cada neurona es independiente, lo que hace que no haya una sincronización en la actividad subumbral de la red de la IO. Los resultados generales en cuanto a esta frecuencia de *spikes* que se observa en las simulaciones es similar a la que se ve en la topología regular.

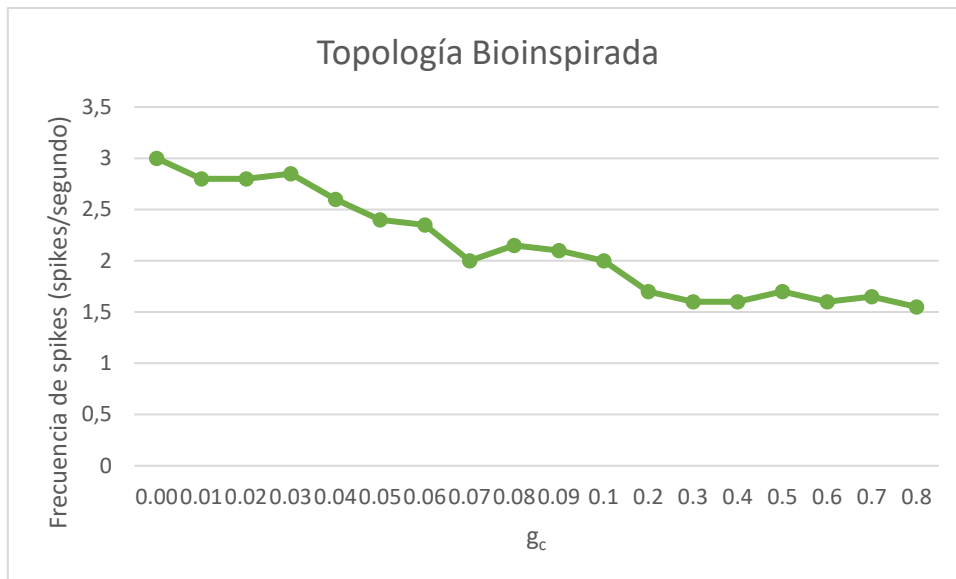


Figura 33. La frecuencia en la actividad spiking se reduce a medida que aumenta la fuerza de acoplamiento en una red con una topología bioinspirada

Discusión de resultados y trabajos futuros

5.1. Conclusiones

Se han realizado numerosos estudios sobre la Oliva Inferior, aunque aún se desconoce el rol que desempeña, se manejan dos grandes hipótesis sobre sus funcionalidades:

- La actividad de la Oliva Inferior modifica la entrada y la salida cerebelar a través de las depresiones a largo plazo generando señales usadas en el aprendizaje. [Ito, 1982, Kobayashi et al., 1998, Ito, 2005, Swain et al., 2011]
- La Oliva Inferior actúa como controlador del timing generando señales de control [Welsh et al., 1995, Jacobson et al., 2008]

La forma en que las neuronas de una red neuronal se conectan entre sí deriva en la formación de distintos grafos o redes topológicas que dependen de la fuerza de acoplamiento entre éstas y el número de conexiones que cree cada neurona. En el caso de la IO, las características fisiológicas de la red desembocan en distintos niveles de sincronización entre sus unidades (tanto oscilaciones subumbrales como generación de *spikes*) [Chen and DeHaan, 1993, Galarreta and Hestrin, 2001, Latorre et al., 2013, Perez Velazquez and Carlen, 2000, Varona et al., 2001, Yang and Michelson, 2001] y en la generación de patrones espacio-temporales que se transmiten a través de la red.

En este Trabajo Fin de Máster, primero se han descrito brevemente las distintas características biológicas subyacentes a la transmisión de información en el Sistema Nervioso. Esto ha incluido un análisis de las neuronas, su morfología y su funcionalidad dentro de este sistema. Se incidió especialmente en el potencial de membrana asociado a cada neurona individual, estudiando cada una de sus fases y la generación de *spikes* y del comportamiento subumbral.

Las conexiones entre las neuronas acaban convirtiéndose en redes más complejas, ya que, gracias a estas conexiones, las neuronas son capaces de transmitir corriente a sus neuronas vecinas. Se analizaron distintas redes y topologías viendo cual se podía adaptar más a nuestro ámbito de estudio que era la Oliva Inferior.

Viendo las características de la Oliva Inferior, se decidió analizar un nuevo tipo de red que estuviese biológicamente inspirada. Ninguna de las topologías utilizadas en estudios anteriores sobre la IO utiliza un modelo que se adecue a la morfología de una neurona típica, por lo que se propuso una nueva disposición en la que se tuviese en cuenta esta morfología. Los estudios experimentales de la IO muestran que las neuronas tienen una posibilidad mayor de estar conectadas con aquellas que son más cercanas a ellas, pero también existe la posibilidad de que éstas estén conectadas con algunas más lejanas (aunque esta probabilidad sea menor) y esto hace que ni las topologías regulares, ni las aleatorias ni siquiera las *small-world* reflejen el patrón de conectividad de la IO.

La propuesta fue la realización de distintos niveles de cercanía asignando a cada uno de estos niveles cierta probabilidad de conexión y se hizo una comparación con las redes regulares, aleatorias, *small-world* y libre de escala. Los resultados que arrojaron estas

simulaciones en esta nueva distribución corroboran que la sincronización de la red aumenta a medida que aumenta la fuerza de acoplamiento entre las neuronas, así como si aumenta el número de conexiones dentro de la red. Con unos valores de fuerza de acoplamiento muy bajos no se consigue esta sincronización y cada neurona individual se comporta de manera independiente dentro de la red. Una fuerza de acoplamiento alta hace que las oscilaciones subumbrales y los spikes estén sincronizados, pero no se consigue la generación de patrones espacio-temporales; para conseguir estos patrones se tiene que configurar la red con una fuerza de acoplamiento intermedia, donde se observa también la generación de spikes y la sincronización subumbral. Sin embargo, la fuerza de acoplamiento necesaria para la generación de los patrones espacio-temporales es menor en la topología bioinspirada que en la topología regular; además, la dispersión de estos patrones se aprecia distinta en estas dos topologías, siguiendo un patrón más complejo en la bioinspirada debido a que los distintos frentes de onda compiten entre ellos.

Otro de los factores fundamentales para la realización de estudios de la Oliva Inferior es la topología utilizada, se pueden observar diferencias entre una topología regular y una Small World incluso aunque el acoplamiento sea el mismo. Como se ha explicado, otro de los factores determinantes es el número de conexiones establecidas, a mayor número de conexiones mayor sincronismo de la red, pero aun así, la topología sigue siendo importante, en una topología aleatoria hay un número de conexiones elevado y aun así no se consigue una sincronización aunque la fuerza de acoplamiento sea la misma. Aunque este número de vecinos sea muy parecido (topología regular con 12 vecinos y topología inspirada biológicamente, entre 13 y 14 vecinos) en la topología regular se empiezan a observar patrones con un acoplamiento de 0.01, mientras que en la bioinspirada con $g_c=0.0025$ se pueden visualizar indicios de estos patrones y con un acoplamiento $g_c=0.02$ son muy claros.

Además también se observan diferencias en la velocidad de propagación, en una topología regular se crean patrones muy claros que se propagan de forma más lenta mientras que en las bioinspirada esta velocidad de propagación del impulso es más rápida aunque el frente de onda no esté tan claramente definido.

5.2 Trabajos futuros

El objetivo de este trabajo era la realización de un estudio de una red con las características de la IO como soporte para la codificación de patrones espacio-temporales.

Este estudio era un primer acercamiento a la idea de implementar una red con una topología bioinspirada y así poder ver y comparar estos resultados con resultados ya conocidos y estudiados como las redes regulares en la IO. El trabajo futuro que se propone realizar es ahondar más en el estudio de esta red. Para ello, se definirían nuevos parámetros con los que construir esta red (así como número de vecinos o disposición de estos) y la introducción de un estímulo externo como excitante de la red neuronal para ver la respuesta de ésta. Además también sería interesante aplicar esta topología a una red heterogénea, en forma de distintas conductancia de acoplamiento en la red, que se enmarca más en nuestra hipótesis de topología bioinspirada ya que esta heterogeneidad en los patrones de conexión de las neuronas de la red tienen una base biológica.

Hemos visto que esta topología bioinspirada aporta complejidad a los patrones espacio-temporales de la red de la IO, se debería estudiar de manera más exhaustiva la sincronización subumbral que existe y la propagación de los spikes, debido a esta topología, los frentes de onda que compiten son mayores, lo que permite codificar un mayor número de estímulos en la red.

Referencias

[Barabási et al., 1999] Albert-László Barabási, Réka Albert, Hawoong Jeong (1999). Mean-field theory for scale-free random networks. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Volume 272, Issues 1–2, pages 173-187, ISSN 0378-4371, [https://doi.org/10.1016/S0378-4371\(99\)00291-5](https://doi.org/10.1016/S0378-4371(99)00291-5).

[Belousov and Fontes, 2013] Belousov, A. B., & Fontes, J. D. (2012). Neuronal gap junctions: making and breaking connections during development and injury. *Trends in neurosciences*, 36(4), 227-36.

[Bennett and Zukin, 2004] Bennett, M. V. L., & Zukin, R. S. (2004). Electrical Coupling and Neuronal Synchronization in the Mammalian Brain. *Neuron*, 41(4), 495–511. [http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00043-1](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00043-1)

[Chen and DeHaan, 1993] Chen, Y. hua, & DeHaan, R. L. (1993). Temperature dependence of embryonic cardiac gap junction conductance and channel kinetics. *The Journal of Membrane Biology*, 136(2), 125–134.

[De gruijl et al., 2012] De Gruijl, J. R., Bazzigaluppi, P., de Jeu, M. T. G., & de Zeeuw, C. I. (2012). Climbing Fiber Burst Size and Olivary Sub-threshold Oscillations in a Network Setting. *PLoS Computational Biology*, 8(12).

[Devor and Yarom, 2002] Devor, A., & Yarom, Y. (2002). Electrotonic coupling in the inferior olivary nucleus revealed by simultaneous double patch recordings. *Journal of Neurophysiology*, 87(6), 3048-3058.

[Erdos and Rényi, 1960] Erdos, P., & Rényi, A. (1960). On the evolution of random graphs. *Publ. Math. Inst. Hung. Acad. Sci*, 5(1), 17-60.

[Galarreta and Hestrin, 2001] Galarreta, M., & Hestrin, S. (2001). Electrical synapses between GABA-releasing interneurons. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(6), 425–433.

[Garden et al, 2017] Garden, D. L., Rinaldi, A., & Nolan, M. F. (2017). Active integration of glutamatergic input to the inferior olive generates bidirectional postsynaptic potentials. *The Journal of physiology*, 595(4), 1239-1251.

[Hodgkin and Huxley, 1952] Hodgkin, A. L., and Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117, 500–544.

[Hoge et al., 2011] Hoge, G. J., Davidson, K. G., Yasumura, T., Castillo, P. E., Rash, J. E., & Pereda, A. E. (2011). The extent and strength of electrical coupling between inferior olivary neurons is heterogeneous. *Journal of neurophysiology*, 105(3), 1089-1101.

[Ito, 1982] Ito, M. (1982). Cerebellar control of the vestibulo-ocular reflex—around the flocculus hypothesis. *Annu.Rev. Neurosci.* 5, 275–296. doi: 10.1146/annurev.ne.05.030182.001423

[Ito, 2005] Ito, M. (2005). Bases and implications of learning in the cerebellum—adaptive control and internal model mechanism. *Prog. Brain Res.* 148, 95–109. doi: 10.1016/S0079-6123(04)48009-1

[Jacobson et al., 2008] Jacobson, G.A., Rokni, D., and Yarom, Y. (2008). A model of the olivo-cerebellar system as a temporal pattern generator. *Trends Neurosci.* 31, 617–625. doi: 10.1016/j.tins.2008.09.005

[Katori et al, 2010] Katori, Y., Lang, E. J., Onizuka, M., Kawato, M., & Aihara, K. (2010). Quantitative modeling of spatio-temporal dynamics of inferior olive neurons with a simple conductance-based model. *International Journal of Bifurcation and Chaos*

[Kobayashi et al., 1998] Kobayashi, Y., Kawano, K., Takemura, A., Inoue, Y., Kitama, T., Gomi, H., et al. (1998). Temporal firing patterns of Purkinje cells in the cerebellar ventral paraflocculus during ocular following responses in monkeys ii. complex spikes. *J. Neurophysiol.* 80, 832–848.

[Lampl and Yarom, 1993] Lampl, I., and Yarom, Y. (1993). Subthreshold oscillations of the membrane potential: a functional synchronizing and timing device. *J. Neurophysiol.* 70, 2181–2186.

[Lampl and Yarom, 1997] Lampl, I., and Yarom, Y. (1997). Subthreshold oscillations and resonant behavior: two manifestations of the same mechanism. *Neuroscience* 78, 325–341.

[Latorre et al., 2013] Latorre R., Aguirre C., Rabinovich M.I. and Varona P. (2013) Transient dynamics and rhythm coordination of inferior olive spatio-temporal patterns. *Front. Neural Circuits* 7:138. doi: 10.3389/fncir.2013.00138

[Latorre, 2014] Latorre R. (2004) .Estudio de las firmas neuronales en los generadores centrales de patrones.

[Manor et al., 1997] Manor, Y., Rinzel, J., Segev, I., & Yarom, Y. (1997). Low-amplitude oscillations in the inferior olive: a model based on electrical coupling of neurons with heterogeneous channel densities. *Journal of Neurophysiology*, 77(5), 2736–2752.

[Onizuka et al., 2013] Onizuka, M., Hoang, H., Kawato, M., Tokuda, I. T., Schweighofer, N., Katori, Y., ... & Toyama, K. (2013). Solution to the inverse problem of estimating gap-junctional and inhibitory conductance in inferior olive neurons from spike trains by network model simulation. *Neural Networks*, 47, 51-63.

[Perez Velazquez and Carlen, 2000] Perez Velazquez, J. L., & Carlen, P. L. (2000). Gap junctions, synchrony and seizures. *Trends in Neurosciences*

[Swain et al., 2011] Swain, R.A., Kerr, A.L., and Thompson, R.F. (2011). The cerebellum: a neural system for the study of reinforcement learning. *Front. Behav. Neurosci.* 5:8. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00008

[Schweighofer et al., 1999] Schweighofer, N., Doya, K., & Kawato, M. (1999). Electrophysiological properties of inferior olive neurons: a compartmental model. *Journal of neurophysiology*, 82(2), 804-817.

[Schweighofer et al., 2004] Schweighofer, N., Doya, K., Fukai, H., Chiron, J. V., Furukawa, T., & Kawato, M. (2004). Chaos may enhance information transmission in the inferior olive. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(13), 4655-4660.

[Torben-Nielsen et al., 2012] Torben-Nielsen, B., Segev, I., & Yarom, Y. (2012). The generation of phase differences and frequency changes in a network model of Inferior Olive subthreshold oscillations. *PLoS Computational Biology*, 8(7).

[Varona et al., 2001] Varona, P., Torres, J. J., Abarbanel, H. D. I., Rabinovich, M. I., & Elson, R. C. (2001). Dynamics of two electrically coupled chaotic neurons: Experimental observations and model analysis. *Biological Cybernetics*, 84(2), 91–101.

[Velarde et al., 2004] Velarde, M. G., Nekorkin, V. I., Makarov, V. A., Makarenko, V. I., & Llinás, R. R. (2004). Clustering behavior in a three-layer system mimicking olivocerebellar dynamics. *Neural networks*, 17(2), 191-203

[Wang, 1993] Wang, X. J. (1993). Ionic basis for intrinsic 40 hz neuronal oscillations. *Neuroreport* 5, 221–224. doi: 10.1097/00001756-199312000-00008

[Watanabe, 1958] Watanabe, A. (1958). The interaction of electrical activity among neurons of lobster cardiac ganglion. *Journal of Physiology*, 8, 305–318

[Watts and Strogatz, 1998] D. J. Watts and S. H. Strogatz (1998). Collective dynamics of small-world networks. *Nature*, 393(6684):440{442.

[Welsh et al., 1995] Welsh, J.P., Lang, E.J., Sugihara, I., and Llinas, R. (1995). Dynamic organization of motor control within the olivocerebellar system. *Nature* 374, 453–457.

[Yang and Michelson, 2001] Yang, Q., & Michelson, H. B. (2001). Gap junctions synchronize the firing of inhibitory interneurons in guinea pig hippocampus. *Brain Research*, 907(1-2), 139–143

[Yarom and Cohen, 2002] Yarom, Y., and Cohen, D. (2002). The olivocerebellar system as a generator of temporal patterns. *Ann. N Y Acad. Sci.* 978, 122–134.

