



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Licenciatura en Neurociencias

Redes complejas como herramienta de análisis para registros  
electrofisiológicos

Para obtener el grado de:  
Licenciada en Neurociencias

Presenta:  
Aidee Lashmi García Kroepfly

Tutor:  
Dr. Guillermo de Anda Jáuregui

Cd. Mx. 16/05/2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedico el resultado de esta disertación a las amigas y amigos que la licenciatura me permitió conocer y que al final de la carrera, y sobre todo a lo largo de la pandemia fueron de mis más grandes apoyos: Diana Núñez, José Manuel Cuellar, Iván Oliver, Andrea Espinoza, Diana Ruiz, Berny Andrade, Daniel Lombardi y J.M.Tripp

## **Agradecimientos**

Agradezco a mi tutor, el Dr. Guillermo de Anda por su guía durante la escritura de mi tesis y a lo largo de la investigación realizada. Igualmente, agradezco al Dr. Enrique Hernández-Lemus por su acompañamiento durante este trabajo y por recibirme en su laboratorio y permitirme unirme al proyecto del cuál surgió inicialmente mi tesis.

Por el registro de los datos, el entrenamiento de los monos, y la recopilación final de la base de datos utilizada en este proyecto, agradezco al Dr. Hugo Merchant, al Dr. Wilbert Zarco y al Dr. Oswaldo Pérez.

Por la beca otorgada a través de: proyectos apoyados en el marco de la Convocatoria de “Ciencia Básica y/o Ciencia de Frontera Modalidad: Paradigmas y Controversias de la Ciencia 2022”, el cual le permitirá continuar con el desarrollo de su proyecto No. 320557, titulado: “Difusión de agentes infecciosos en redes complejas urbanas”. Proyecto para el cuál se desarrolló el algoritmo de ‘modelos nulos’ presentado en esta tesis.

## Resumen

Una red es un objeto matemático que permite reducir un sistema a una estructura abstracta que conserva las propiedades originales tanto de los integrantes de este, como de las interacciones entre ellos; se compone de un conjunto de nodos y uno de enlaces. Los enlaces conectan parejas de nodos indicando algún tipo de interacción o conexión entre ellos. Es posible estudiar características globales, locales, y de conectividad en las redes, y estas características a su vez, reflejan propiedades del sistema que se está modelando y permiten generar hipótesis sobre su funcionamiento. La composición del cerebro, un órgano constituido a partir de células neuronales que se comunican entre sí a través de gradientes electroquímicos, lo convierte en un sistema modelable mediante el uso de redes.

El estudio de cómo el cerebro realiza el procesamiento del paso del tiempo continúa siendo un tema de investigación para las neurociencias actuales. A través de estudios conductuales y de imagenología funcional se ha implicado a diferentes áreas como participantes en la codificación de estímulos temporales, entre ellas se enlistan áreas de la corteza premotora medial, como el área motora pre suplementaria (Pre-SMA) y el área motora suplementaria (SMA). Una tarea que permite el estudio del procesamiento temporal es la conocida como “Synchronization-Continuation Task” (SCT), que consiste en replicar diferentes intervalos temporales con y sin ayuda de un metrónomo visual o auditivo.

En este trabajo, se analizó la actividad eléctrica cerebral de monos mientras realizaban la SCT con 5 intervalos temporales diferentes. Se utilizaron registros electrofisiológicos del área SMA, los cuales fueron proporcionados por parte del laboratorio de Neurofisiología de Sistemas en Primates, del Instituto de Neurobiología de la UNAM, a cargo del Dr. Hugo Merchant. A partir de estos análisis, se construyeron redes funcionales de escala microscópica.

Se infirió una red por intervalo y se caracterizaron las propiedades globales, locales y de conectividad de cada una de ellas con el fin de compararlas y generar nuevas hipótesis sobre el procesamiento llevado a cabo por el cerebro para poder realizar esta tarea. Se encontró que las 5 redes construidas presentaban propiedades de mundo pequeño y que en la escala global son similares, en la mesoescala, se detectó que en cada red es posible localizar comunidades conformadas por diferentes nodos lo cuál podría indicar diferentes tipos de interacciones entre las neuronas de esta área que dependen del intervalo presentado.

# Índice

1. Introducción	(6)
1.1. Redes complejas	
1.2. Análisis de redes	
1.3. Redes como modelo de estudio	
1.4. Redes en Neurociencia	
1.5. Información mutua y su relación con la inferencia de redes	
1.6. Percepción temporal: un fenómeno de interés para las neurociencias	
2. Hipótesis y Objetivos	(21)
3. Materiales y Métodos	(23)
4. Resultados	(30)
5. Discusión y conclusiones	(48)
6. Apéndice	(52)
7. Referencias	(61)

## **Introducción**

## 1.1. Redes complejas

La ciencia de redes es un campo de estudio que se sustenta en diferentes teorías y métodos matemáticos, algunos de estos son: la teoría de grafos, la mecánica estadística, la estadística inferencial y la minería de datos [1]. El objeto de estudio de esta ciencia son las denominadas ‘redes complejas’. Una red compleja es una representación abstracta de un sistema perteneciente al mundo real [2], en la representación generada a través de modelos de redes, los componentes del sistema se traducen a un conjunto denominado ‘nodos’ y las relaciones entre estos se representan con otro conjunto que recibe el nombre de ‘enlaces’. un ejemplo del mundo real puede ser el sistema de transporte colectivo de la Ciudad de México y su área metropolitana (el metro), las estaciones de este pueden entenderse como nodos, y las vías que conectan a las estaciones entre sí como enlaces.

Las redes son utilizadas como una herramienta que permite generar modelos matemáticos. Las ventajas de estudiar un sistema real a través de un modelo de red radican en que ciertas propiedades organizacionales del mismo pueden volverse más evidentes en la abstracción, a través de un modelo, que con la observación empírica. Además, los modelos de redes permiten la cuantificación de características específicas del sistema e incluso, posibilitan la simulación de ataques al mismo, lo cual supone una ventaja ética, sobre todo en el caso de sistemas biológicos y sociales pues el daño no se realiza en el mundo real.

La teoría de grafos es el cimiento principal de la ciencia de redes., es posible trazar el inicio de esta al trabajo de Leonhard Euler solucionando el problema matemático conocido como los puentes de Königsberg (Euler, 1741). Un grafo se define como  $G = (V, E)$ , es decir, un grafo es una estructura matemática que consta de dos conjuntos  $V$  y  $E$ . Los elementos de  $V$  son llamados vértices, y los elementos de  $E$  se llaman aristas. En la literatura científica ‘grafo’ y ‘red’ suelen utilizarse de manera intercambiable, sin embargo, la manera de nombrar a sus componentes varía, cuando se habla de ‘redes complejas,’ a los vértices se les cambia el nombre por ‘nodos’ y las aristas pasan a ser denominadas ‘enlaces’ [2]. La diferencia clave entre un grafo y una red, es que una red está representando a un sistema que existe en el mundo real y no a una estructura matemática abstracta. Quien desee trabajar haciendo modelos matemáticos de redes, debe definir quiénes serán los nodos en el modelo y elegir criterios de interacción coherentes con el sistema que desea estudiar.



Una vez definidos los nodos (N) y enlaces (E), podemos expresar a la red inferida con una matriz de adyacencia o una lista de adyacencia. Una matriz de adyacencia es una matriz cuadrada de NxN y una lista de adyacencia enumera a todos los componentes de la red junto con los elementos a los cuales están conectados. Usualmente, las matrices de adyacencia son binarias, si un nodo << i >> tiene un enlace con otro nodo << j >>, se coloca un uno en la posición ij de la matriz y de lo contrario se coloca un cero. Si la matriz es simétrica, la red a la que representa se denomina *no dirigida*. De lo contrario, se conoce como *red dirigida*.

Con la información contenida en la matriz de adyacencia, es posible estudiar y analizar propiedades estructurales y dinámicas de las redes [4]. El estudio de estas propiedades suele realizarse en tres diferentes escalas: la escala macro, que caracteriza propiedades globales de las redes, la mesoescala que estudia propiedades de conjuntos de nodos y, por último, la microescala que se enfoca en las propiedades de nodos individuales [2,4].

## 1.2. Análisis de redes

### Descriptores globales

En el nivel de estudio global, las mediciones realizadas a las redes son aquellas que permiten cuantificar su estructura general, entre estas podemos encontrar: densidad, coeficiente de agrupamiento global, longitud característica, distribución de grado, etc.

- Densidad

De acuerdo con la definición de Barabási (2016), el número máximo de enlaces posibles en una red que no contenga auto enlaces (enlaces de un nodo consigo mismo) o enlaces múltiples (dos o más enlaces que conectan a dos mismos nodos), se define como:

$$\frac{1}{2}N(N - 1)$$

La densidad ( $\rho$ ) de una red es la fracción de estos enlaces que de hecho se encuentran presentes, y se calcula de la siguiente manera:

Si la red es no dirigida:

$$\rho = \frac{2m}{N(N-1)}$$

Si la red es dirigida:

$$\rho = \frac{m}{N(N-1)}$$

En donde  $m$ , representa a los enlaces totales de la red.

Los valores que puede tomar  $\rho$ , oscilan entre cero y uno, estos nos indican el grado de conexión entre los nodos de la red, si  $\rho = 0$ , entonces la red está totalmente desconectada y no hay enlaces entre los nodos, por otra parte, si  $\rho = 1$ , la red posee el máximo número de enlaces posibles. En la **Figura 1**, se contrastan dos redes con densidades diferentes (0 y 1), es posible notar como en la red con densidad cero, los nodos se encuentran aislados y el tránsito entre ellos es imposible, mientras que en la red con densidad 1 ocurre lo opuesto. Adicionalmente, los valores tomados por esta fracción permiten predecir características intrínsecas de las redes tales como si hay suficiente conectividad entre nodos para permitir la aparición de un componente gigante (conjunto con el mayor número de nodos conectados entre sí de toda la red) o si no hay interacción entre los componentes del sistema. En ciertos tipos de redes, la existencia de un componente gigante que abarque a la mayoría de los nodos es crucial [4]. Tomando como ejemplo al internet, si no existiera un camino a través de esta red que permitiese la conexión entre computadoras, el propósito de proveer comunicación entre usuarios sería incumplible.

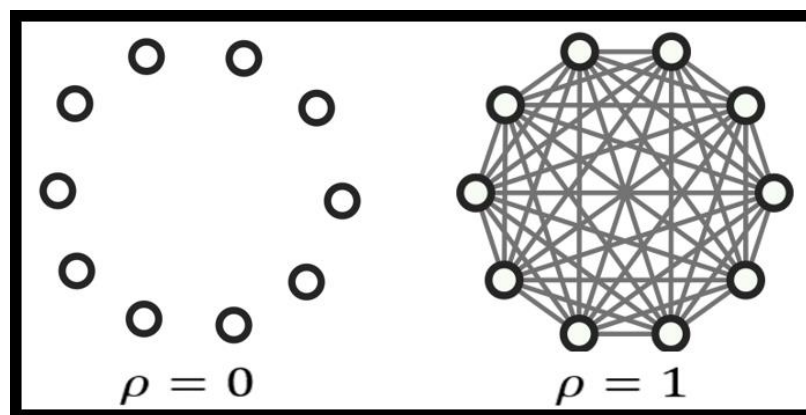


Figura 1. **Densidad.** Se muestran dos redes, la red izquierda tiene una densidad de cero, la red a la derecha tiene una densidad de uno.

- Coeficiente de agrupamiento global

El coeficiente de agrupamiento mide el grado en que los nodos de una red tienden a juntarse entre sí. Para entender esta medida es necesario conocer el concepto de nodos vecinos, los vecinos de un nodo  $\langle i \rangle$ , son el conjunto de nodos que están conectados a  $i$  [2].

El coeficiente de agrupamiento local de cada nodo se define como:

$$C_i = \frac{2L_i}{k_i(k_i - 1)}$$

En donde  $L_i$  representa el número de enlaces entre los nodos vecinos de  $i$  ( $k_i$ ).

El significado de este coeficiente puede comprenderse mejor a través de un ejemplo, si un nodo  $\langle i \rangle$  representa a una persona que debe formar lazos de amistad para conectarse con otros nodos, entonces es posible entender a los vecinos de  $i$  como sus amigos, en este caso el coeficiente de agrupamiento local del nodo  $i$ , sería una medida de qué tanto los amigos de  $i$  son también amigos entre sí.

El coeficiente de agrupamiento global por otra parte es el promedio de los coeficientes de agrupamiento locales de todos los nodos de una red, convirtiéndose entonces en un indicador de los patrones de conexiones entre conjuntos de nodos y del nivel de agrupamiento de estos. Se calcula con la siguiente ecuación:

$$CC = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i$$

- Longitud característica

La longitud característica de una red es el promedio de las distancias geodésicas de todos los pares de nodos de esta. A su vez, el nombre de ‘distancia geodésica’ ( $d$ ), lo recibe el camino de menor longitud entre un par de nodos  $i, j$ .

En teoría de redes, los caminos son rutas que se recorren a través de los enlaces de una red. Los caminos juegan un papel central en las redes pues dan noción de la conectividad de las mismas y de su efectividad para transferir información de un nodo a otro.

La longitud característica se calcula de la siguiente manera:

$$D = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j \in N, i \neq j} d_{ij}$$

- Distribución de grado

El grado de un nodo es una característica clave del mismo, y representa el número de enlaces que este tiene con otros nodos.

La distribución de grado provee la probabilidad de que, al seleccionar un nodo al azar de la red este tenga un grado  $k$ . Debido a que  $P_k$  es una probabilidad, esta debe normalizarse:

$$\sum_{k=1}^{\infty} P_k = 1$$

Para una red de  $N$  nodos, la distribución de grado es el histograma normalizado expresado por:

$$P_k = \frac{N_k}{N}$$

Dependiendo de la forma que siga la distribución de grado, es posible hacer inferencias sobre el tipo de red que se está estudiando, su régimen de conectividad, etc.

### Descriptores en la mesoescala

En la mesoescala, se analizan propiedades de conjuntos de nodos. Un análisis que surge en este nivel es la búsqueda de comunidades.

Se denomina comunidad a un subgrafo conectado y localmente denso dentro de una red [2]. El grupo de nodos que pertenecen a una comunidad suelen tener más enlaces entre ellos mismos que con el resto de la red. Si todos los nodos del subgrafo cumplen con la última condición, la comunidad se denomina “fuertemente conectada”, sin embargo, también existen las comunidades “débilmente conectadas”, en estas comunidades, se abre la posibilidad de que no todos sus nodos tengan mayor probabilidad de conexión con otros miembros de la comunidad que con el resto de la red.

En la **Figura 2**, se aprecia una red inferida para estudiar las relaciones sociales de un universo ficticio creado por el escritor George R.R. Martín, Westeros [5]. En esta red, hay 6 comunidades marcadas de diferente color cada una, las comunidades encontradas tendrán mayor sentido al inspeccionar los nombres de los personajes que las conforman., y esto se debe a que cada comunidad corresponde a su vez con una locación distinta dentro el universo de Westeros, es decir, esta red de socialización revela en sus comunidades la preferencia de socialización generada por la ubicación geográfica de los personajes.

Es importante mencionar que la hipótesis fundamental en los estudios de comunidades establece que las mismas se encuentran codificadas de manera única en el diagrama de conectividad de la red a estudiar, y que para descubrirlas es necesario utilizar los algoritmos correctos [6].

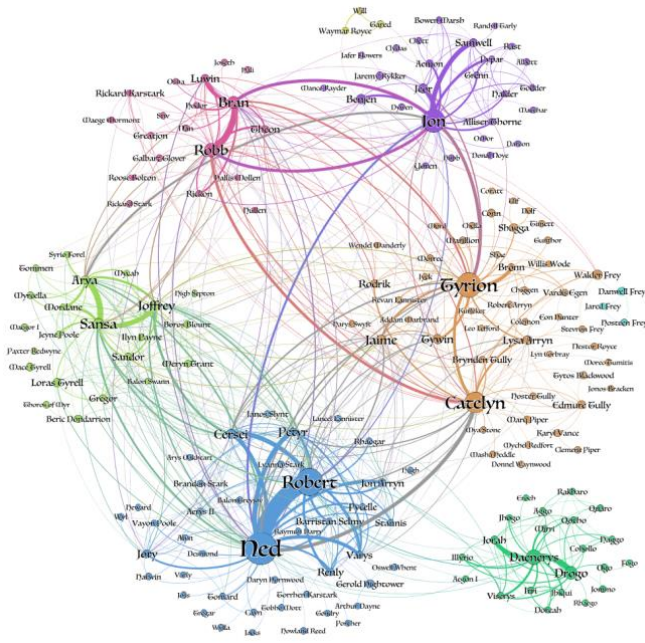


Figura 2. **Comunidades.** Red de interacción de personajes de la serie Juego de Tronos temporada 1, los nodos están coloreados de acuerdo a la comunidad a la que pertenecen. Beveridge, A., & Shan, J. (2016) “Network for the first volume: A Game of Thrones” [imagen]. Networkofthrones, imagen obtenida de: <https://networkofthrones.wordpress.com/a-science-of-networks>.

La definición de comunidad brinda a los algoritmos de detección cierta flexibilidad en sus criterios de búsqueda, dando como resultado una amplia variedad de algoritmos que no necesariamente llegan a los mismos resultados. Para utilizar de manera eficiente estos algoritmos, y realizar interpretaciones de sus predicciones, es necesario tener en cuenta los supuestos de cada uno de ellos (ver **Tabla 1**).

Algoritmos de detección de comunidades	
Algoritmo	Tipo
Ravasz	Aglomeración jerárquica
Girvan-Newman	División jerárquica
Greedy Modularity	Optimización de modularidad
Louvain	Optimización de modularidad
Infomap	Optimización de flujo

Tabla 1.. **Algoritmos de detección de comunidades.** Desglose de los diferentes tipos de algoritmos de detección de comunidades existentes.

La precisión de cada algoritmo es cuantificable a través de redes referencia en donde el número de comunidades está predefinido desde su construcción. Este tipo de redes cuentan con un parámetro  $\mu$  que relaciona el número de enlaces que tienen los nodos de una comunidad con nodos de otra ( $k^{ext}$ ) y el número de enlaces que tienen con nodos de su misma comunidad ( $k^{int}$ ).

$$\mu = \frac{k^{ext}}{k^{ext} + k^{int}}$$

Mientras más bajo el valor de  $\mu$ , el número de enlaces de los nodos con sus vecinos de comunidad es elevado, por lo tanto, se espera un nivel de precisión alto por parte de los algoritmos de detección., conforme el valor de  $\mu$  incrementa, los enlaces con nodos externos se elevan y por lo tanto la efectividad de los algoritmos decrece.

Dos de las redes referencia más ocupadas para evaluar la efectividad de los algoritmos de detección de comunidades son: la red Girvan-Newman (NG), una red aleatoria en donde todos los nodos poseen un grado comparable y las comunidades tienen el mismo tamaño. Y la red Lancichinetti-Fortunato-Radicchi (LFR) en donde el grado de los nodos y los tamaños de las comunidades siguen una ley de potencia [6]. La red LFR asemeja propiedades observadas en redes reales y la red NG en redes teóricas, por esta razón es conveniente probar los algoritmos en ambos tipos de redes (ver **Figura 3**).

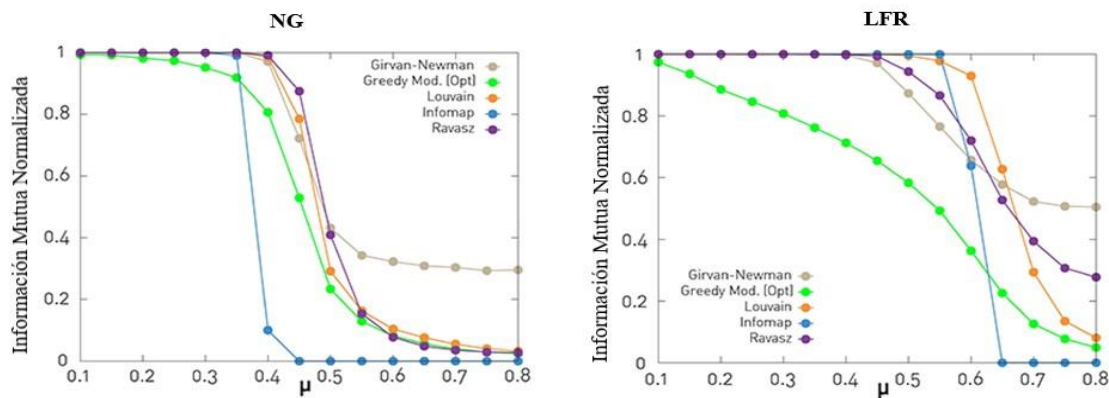


Figura 3. **Precisión de diferentes algoritmos de detección de comunidades.** Gráficas en las que se compara la efectividad de diferentes algoritmos de detección de comunidades al variar el parámetro  $\mu$ , en la red LFR (que se asemeja más a redes del mundo real), los algoritmos con mejores resultados son Louvain y Ravasz. ‘Testing Against Benchmarks’ [Imagen modificada], tomada de A. Barabási (2016).

### Descriptores en la microescala

Por último, el estudio de redes en la microescala se enfoca en analizar el rol y las propiedades de los nodos individuales dentro de la red. Una medida que puede ser de interés es la importancia o centralidad de cada nodo, ¿qué tan indispensable es este para el sistema?

El concepto de centralidad se enfoca en responder la pregunta, ¿Cuáles son los nodos más importantes (centrales) de una red? Debido a que la importancia se puede medir o caracterizar de acuerdo con diferentes parámetros, existen diversos tipos de centralidades que reportan diferentes propiedades de los nodos dentro de la red (ver **Tabla 2**). Algunas de las centralidades estudiadas por la ciencia de redes son: grado, eigenvector, pagerank, intermediación y cercanía. Basándose en ellas, es posible clasificar y jerarquizar a los nodos de la red de acuerdo con un valor de importancia [7,8,9].

Tipos de centralidad		
Centralidad	Criterio	Cálculo
Grado ( $C_D$ )	Número de enlaces totales del nodo.	$C_D(n_i) = \sum_{k=1}^N a(n_i, n_k)$
Pagerank ( $C_P$ )	Número de enlaces con nodos centrales.	$C_P(n) = c \sum_{n \in E_n} \frac{R'(n)}{E_n} + c V(n)$
Intermediación ( $C_B$ )	Participación en caminos cortos dentro de la red.	$C_B(n) = \sum_{s,t \in N} \frac{\sigma(s,t n)}{\sigma(s,t)}$
Cercanía ( $C_C$ )	Accesibilidad a otros nodos de la red en distancias cortas.	$C_C(n) = \frac{N-1}{\sum_{v=1}^{N-1} d(v,n)}$

**Tabla 2 Centralidades.** Cuadro descriptivo de algunos de los diferentes tipos de centralidades calculables a los nodos de una red. Las ecuaciones del cálculo son las utilizadas por la librería de python ‘networkx’ con excepción de la ecuación para pagerank, en este caso es la ecuación definida en el artículo original para realizar el algoritmo de cálculo.

Además de clasificar a los nodos pertenecientes a una red, las medidas de centralidad permiten realizar distribuciones e inferir propiedades globales del sistema estudiando su capacidad para transmitir información o su resistencia a ataques y/o fallos.

### 1.3. Redes como modelo de estudio

Tanto los cálculos descritos anteriormente como otros que forman parte de la ciencia de redes permiten estudiar diversos tipos de sistemas y generar soluciones para diferentes problemáticas. Por lo tanto, se utilizan en varios campos del conocimiento, tales como las ciencias sociales, biológicas, matemáticas, la informática, etc. Y también en diferentes industrias como: la de transporte, energética, de telecomunicaciones y de la salud.

Dependiendo del área y de la pregunta, los análisis y los descubrimientos hechos a través de modelos de redes varían. Algunos ejemplos de los estudios, hallazgos y herramientas conseguidos a través del modelado con redes se mencionan abajo.

En el campo de las redes tecnológicas una de las más conocidas actualmente, y de gran importancia para la humanidad es el internet (WWW, por sus siglas en inglés). A través del estudio de esta red, se descubrieron varias características básicas de las redes; por ejemplo, la estructura de libre escala y los nodos altamente conectados (vitales en ciertas estructuras de red), y mejor conocidos como ‘Hubs’ [10]. Además, el internet se ha convertido en un banco de pruebas estandarizado para examinar nuevas mediciones de redes [2].

Por otra parte, en el marco de lo social, estudios como el realizado por los grupos de Jesús Espinal-Enríquez o el de Melissa Dell [11,12] sobre la violencia en México derivada de la guerra contra el narcotráfico, aportan posibles soluciones y nuevos puntos de vista sobre un problema multifactorial que ha afectado al país por años.

En el área de la salud, la predicción y evolución temporal de epidemias se ha convertido en una de las aplicaciones más utilizadas de la ciencia de redes [13]. En donde empleando versiones modificadas del modelo básico Susceptible-Infectado (SI) sobre modelos de red, ha sido posible predecir y estudiar este fenómeno desde una perspectiva analítica [14].

Por último, y de mayor interés para el presente trabajo, el modelado con redes también se utiliza como herramienta en la investigación biológica de organismos. Desde redes que representan interacciones entre genes y proteínas para estudiar tejidos tanto sanos, como enfermos [15,16,17] hasta redes fisiológicas que resumen la comunicación entre el cerebro y diferentes órganos [18].

El estudio del cerebro a través de la ciencia de redes no se limita al ejemplo anterior, de hecho, esta herramienta de estudio se encuentra presente en diversos trabajos de neurociencia, por ejemplo, el estudio y la obtención del conectoma completo de *Caenorhabditis elegans*, la identificación de hubs anatómicos a través de imagenología funcional, el modelado de procesos dinámicos sobre arquitecturas específicas de redes, entre muchos otros ejemplos [19,20,21,22].

#### **1.4. Redes en Neurociencias**

Las investigaciones que han conjuntado a la ciencia de redes con la neurociencia han dado lugar a un marco de trabajo en donde generalmente se analizan dos tipos de redes: anatómicas y funcionales.

Las redes anatómicas se construyen con datos de conexión física entre sus elementos, los cuáles pueden ser áreas cerebrales conectadas a través de tractos de sustancia blanca, si el estudio se enfoca en una escala macro del cerebro, o conexiones sinápticas entre neuronas en microcircuitos si el enfoque es microscópico. Los datos para la construcción de estas redes se pueden obtener a través de metodologías como la imagenología de calcio, imagenología por



resonancia magnética, atlas conocidos del cerebro, microscopía óptica o electrónica, etc. Por otra parte, las redes funcionales se basan en el principio de conectividad funcional, es decir, la dependencia temporal de la actividad neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas. Los datos para la inferencia de este tipo de redes son señales adquiridas a través magnetoencefalografía, imagenología de resonancia magnética funcional, electrofisiología, etc., las relaciones entre este tipo de señales se generan a través de medidas de dependencia estadística como información mutua, correlación cruzada, coherencia, causalidad de granger, entre otras. En la **Figura 4**, se ilustra la diferencia entre las redes anatómicas y funcionales a nivel de obtención de datos y del producto final obtenido.

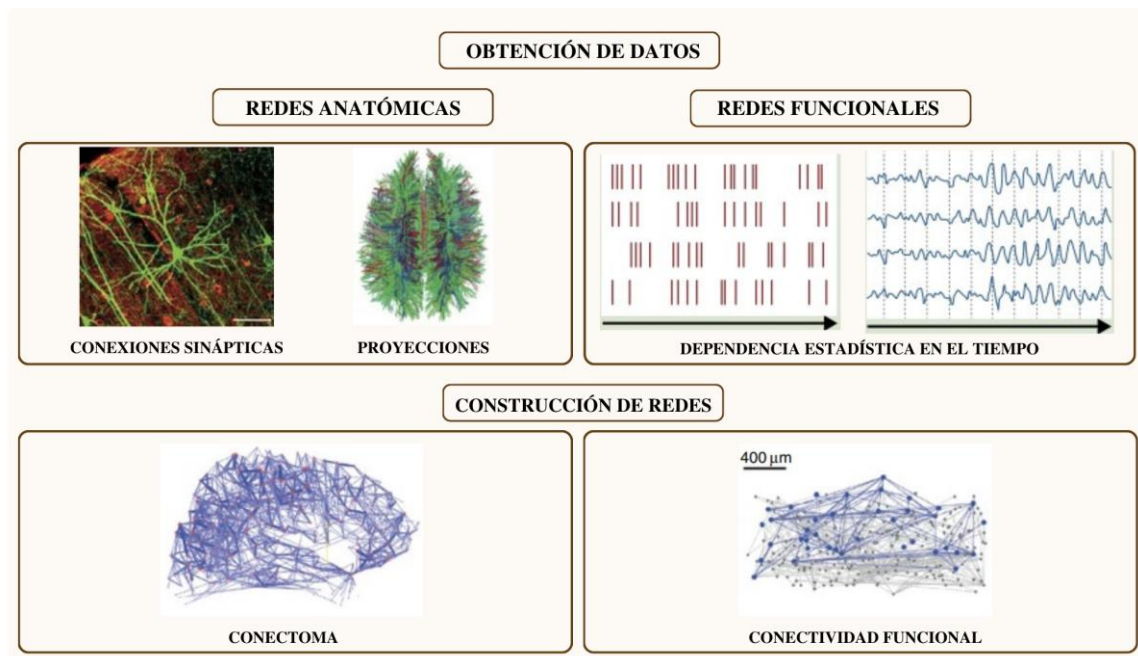


Figura 4. **Redes en neurociencias.** Cuadro comparativo entre redes anatómicas y redes funcionales. ‘Network measurement, construction, and analysis’ [Imagen modificada] tomada de Basset & Sporns (2017).

Una gran mayoría de las investigaciones con redes cerebrales funcionales se han enfocado en el diagnóstico de enfermedades cerebrales y en el estudio de las conocidas como ‘redes en estado de reposo’, áreas cerebrales con alto acoplamiento funcional durante situaciones sin estimulación externa [23,24,25]. Además de estas aplicaciones, las redes complejas como modelo del cerebro poseen la capacidad de contribuir al entendimiento del procesamiento cerebral de señales, sobre todo, tomando en cuenta el marco de trabajo de la teoría de codificación de la información a nivel poblacional [26]. Esta teoría se sustenta en el hecho de que diversas funciones cerebrales de importancia emergen a través de la interacción de poblaciones neuronales y no solo de la actividad de neuronas individuales [27]. Las correlaciones entre la actividad de diferentes neuronas durante algún proceso cognitivo aportan información sobre el mismo [28], estas correlaciones pueden ser divididas en dos tipos: correlaciones de señal y correlaciones de ruido [26]., las correlaciones de señal miden la similitud de la respuesta neuronal ante un estímulo (o alguna propiedad de este) debido a que son promedios de la actividad presentada a través de diferentes ensayos con una variedad de

estímulos, por otra parte, las correlaciones de ruido cuantifican las interacciones funcionales entre neuronas pues descuentan el efecto de las similitudes en respuesta ante el estímulo presentado [26]. No se puede tomar a ninguno de estos dos tipos de correlaciones como un indicativo de conectividad anatómica ya que existen diferentes arquitecturas de red que permiten el surgimiento de las mismas, sin embargo, sí son un indicio de la cooperatividad (directa en el caso de las correlaciones de ruido) que presenta una población neuronal para lograr codificar estímulos., con esta información es posible generar modelos de redes complejas que relacionen a las neuronas a través de correlaciones (de ruido o señal) reflejando parte de la cooperación en una o varias áreas cerebrales durante el procesamiento de estímulos.

Para generar modelos de redes con el paradigma descrito en el párrafo anterior, las señales funcionales obtenidas deben pasar un tratamiento preliminar (para más información leer secciones ‘Base de datos’ y ‘Función de densidad de espiga’ del capítulo **Materiales y Métodos**) y posteriormente relacionarse. La definición de interacciones en un modelo de red se puede realizar utilizando alguna de las herramientas estadísticas mencionadas anteriormente en este capítulo, en redes complejas biológicas se ha utilizado a la información mutua como ‘caballo de guerra’ para definir relaciones dentro de los modelos de red, esta métrica y el porqué de su uso se discuten en el siguiente capítulo.

## **1.5. Información mutua y su relación con la inferencia de redes biológicas**

La información mutua es una medida de correlación proveniente de la disciplina matemática conocida como ‘teoría de la información’ [29]. Este campo de estudio surgió en respuesta a un problema muy específico, la necesidad de hallar una manera eficiente de transmitir información de un lugar a otro no importa si es una sonda enviando información de la luna hacia la tierra o si es una región cerebral comunicándose con órganos del cuerpo u otras regiones adyacentes. Si el mensaje enviado contiene la suficiente y correcta redundancia, la información llegará de un lugar a otro de manera confiable y eficiente [30].

Claude Shannon, fue la persona que llegó a estas conclusiones y fundó el campo de la teoría de la información. Shannon introdujo conceptos importantes tales como la ‘codificación de fuente’ y la ‘codificación de canal’, estos a su vez, motivan preguntas como, ¿Cuál es la cantidad máxima de compresión posible de una fuente de información? La respuesta a esta pregunta se determina en términos de cantidades tales como entropía e información mutua [24]. La información mutua (IM), es un tipo de cuantificación que Shannon introdujo para medir la capacidad de un canal. Un canal, en el marco de trabajo de teoría de la información, es el medio a través del cual un mensaje será enviado de un dispositivo a otro (o de una persona a otra o un órgano a otro, etc.). Matemáticamente, un canal recibe un mensaje o secuencia en su entrada y genera un mensaje/secuencia de salida. Si el canal fuera ideal, la secuencia de entrada sería una copia exacta de la secuencia de salida, sin embargo, en el mundo real los canales no son idílicos y contaminan el mensaje con errores aleatorios [30]. La información mutua entre la entrada de un canal y su salida mide en bits cuánta información de la entrada inicial provee la salida. Mientras más fiable sea el canal, mayor será el valor de información mutua que relaciona a la entrada y la salida [29,30].

Es posible hacer uso de estas herramientas matemáticas al estudiar un organismo vivo, considerando que, las células y los tejidos también se comunican entre sí enviando señales fisiológicas de diferentes tipos (RNA, hormonas, potenciales de acción, etc.), las cuáles pueden ser medidas y analizadas.

En la construcción de modelos de redes para el estudio de sistemas biológicos, investigadores como Hernández-Lemus y Siqueiros-García han sacado provecho de la IM para generar inferencias probabilísticas de redes complejas [31]. Este tipo de métricas, permiten descubrir y evaluar la significancia de diferentes interacciones entre los componentes del sistema biológico estudiado, debido a que detectan dependencias lineales y no lineales entre distribuciones de probabilidad no independientes y altamente ruidosas [31], probando su utilidad para el análisis de señales biológicas.

## **1.6. Percepción Temporal: un fenómeno de interés para las neurociencias**

Las neurociencias son un campo de investigación multidisciplinar., por esta razón es lógico que de las mismas surjan diversas ramas de estudio que divergen entre sí en metodología, escala de estudio, preguntas de interés, etc [32]. Sin embargo, todas contribuyen al avance en el entendimiento del sistema nervioso y los procesos que este lleva a cabo.

En el presente trabajo se utilizan registros cerebrales obtenidos con el objetivo de estudiar un fenómeno atractivo para la rama de las neurociencias conocida como neurociencia cognitiva, la cual se encarga del estudio de los mecanismos cerebrales que guían la conducta y subyacen a la experiencia subjetiva [33]. Este fenómeno de interés es el tiempo, específicamente la percepción temporal generada en el cerebro.

El tiempo como fenómeno del mundo físico, es una magnitud que cuantifica la simultaneidad, separación y duración de eventos [34]. Sin embargo, el tiempo como fenómeno subjetivo se refiere a una construcción cerebral abstracta de las relaciones de duración entre dos acontecimientos que es susceptible a la interpretación del observador [35].

Para definir mejor el tiempo subjetivo, se puede utilizar la clasificación propuesta por Ernest Pöppel de las experiencias base de la percepción temporal (Pöppel, 1997), estas son:

- 1) Simultaneidad. Esta experiencia se refiere al fenómeno que ocurre al tratar de percibir dos eventos separados que inician y terminan con una diferencia corta de tiempo ( $< 30$  milisegundos). Si bien estos dos eventos no son paralelos en el tiempo físico, el cerebro los unifica y percibe como un único objeto temporal.
- 2) Orden Temporal. Se refiere a la facultad para percibir el hecho de que dos o más eventos pueden ser percibidos como diferentes y estar organizados secuencialmente.

- 3) Continuidad Temporal. La capacidad que permite al individuo tener una noción del tiempo pasado, presente y futuro.
- 4) Flujo Temporal. Esta noción se refiere al reconocimiento de la unidireccionalidad del tiempo.
- 5) Duración. Se refiere a una magnitud que mide tanto el intervalo entre la ocurrencia de dos eventos sucesivos, como el tiempo de existencia de los eventos mismos.

Aún no es claro si las experiencias descritas por Pöppel son categorías independientes o si se relacionan entre sí (y cómo) para generar marcadores temporales que el cerebro procesa., aunado a esto hay que tener en cuenta que el sistema nervioso trabaja con información temporal de diferentes escalas de magnitud, desde los microsegundos hasta las horas [35-38]. Además, hay que tener en cuenta que el tiempo es un factor ubico de cualquier tipo de conducta y por ende relevante para los organismos vivos en general, por lo tanto, existen diferentes líneas de investigación enfocadas en diversos aspectos de este. Por ejemplo, el estudio de los ritmos circadianos (los cuales ocurren en el orden de horas) o el de conductas que requieren control temporal fino y que ocurren en el orden de milisegundos [36,38]. En la presente tesis se estudia un paradigma específico que entra en la escala de los milisegundos, la cronometración prospectiva o ‘prospective timing’, que se refiere a la estimación de una duración continua en el presente. Puede subdividirse en sensorial y motora, esta subdivisión se generó a partir de modalidades de estudio especializadas en dónde se pedía a sujetos poner atención al paso del tiempo para distinguir una duración definida, ya sea percibiendo eventos sensoriales externos (cronometración temporal), o bien sincronizando sus movimientos con estos (cronometración motora) [39].

La función principal de la cronometración prospectiva es mantener con precisión el tiempo transcurrido dentro de un intervalo en curso, varios de los modelos que se han propuesto para estudiarla se basan en el concepto de un ‘reloj interno’, a través del cual es posible generar estimaciones de duración [40-42]. Debido a que no existe un sistema específico para la percepción temporal, como sí existen para la percepción de estímulos visuales, olfativos, etc. Se especula que el reloj interno teorizado se encuentra distribuido a lo largo de diferentes estructuras cerebrales, tales como: el cerebelo, el circuito motor cortico-talámico, los ganglios basales y ciertas áreas que participan de manera contexto-específica [43-46].

Estudios electrofisiológicos recientes, como los de Gámez y colaboradores (2019), proveen evidencia de que durante los dos tipos de cronometración, sensorial y motora, la actividad neuronal poblacional de las cortezas premotora suplementaria (pre-SMA) y motora suplementaria (SMA), evoluciona de manera estereotipada, a través de estados poblacionales específicos, trazando trayectorias neuronales estables que proveen información temporal. Se

ha estudiado la importancia de estas dos cortezas para realizar acciones que implican cronometración prospectiva, como lo son la percepción y sincronización rítmica [48,49].

Una de las tareas conductuales utilizadas para realizar los estudios previamente descritos es la conocida como ‘Tarea de Sincronización-Continuación’ (SCT por sus siglas en inglés). Esta se utiliza para el estudio neuronal de la percepción temporal y de la producción de movimientos rítmicos. Mamíferos como los monos, son capaces de aprender esta tarea a base de condicionamiento operante [48].

En el paradigma utilizado en los artículos de Merchant y colaboradores [43,47,48,49], la SCT consiste en la producción de 7 movimientos múltiples continuos, dando lugar a 6 intervalos temporales, los cuáles se registran al presionar rítmicamente un interruptor (‘tap’). La tarea se divide en dos fases (sincronización y continuación). Durante la fase de sincronización, el sujeto que se encuentre realizando la SCT, debe sincronizarse a una serie de estímulos visuales o auditivos dados a él a través de un metrónomo generado por computadora, con un periodo igual a uno de los 5 posibles intervalos de tiempo con los que cuenta esta tarea (450,550,650,850 o 1000 milisegundos). En la segunda fase, la de continuación, el estímulo del metrónomo es eliminado y el sujeto debe continuar presionando el interruptor manteniendo la temporalidad a la cual se sincronizó. Si la tarea está siendo llevada a cabo por primates, se les da una recompensa si la precisión de su desempeño se encuentra por encima de un error del 35% con respecto al intervalo presentado [49], en la **Figura 5** se pueden observar las diferentes fases de la SCT a manera de esquema.

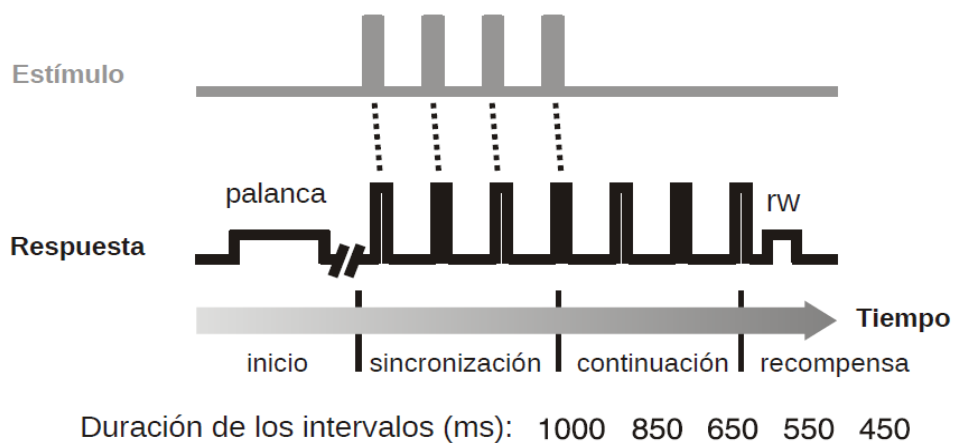


Figura 5. **Esquema de la tarea SCT.** Zarco Castro (2011) “Actividad neuronal en dos áreas de la corteza premotora medial del primate durante la producción de intervalos de tiempos” [imagen]. Obtenida de Wilbert.,Z (2011)

## **Hipótesis y Objetivos**

## Hipótesis

En el presente trabajo se busca estudiar con más profundidad las interacciones neuronales en áreas relacionadas con la percepción temporal a través del modelado con redes complejas. Con esta premisa en mente, la hipótesis con la que se llevó a cabo la investigación se divide en dos puntos:

- 1) El estudio de registros electrofisiológicos extracelulares a través de redes complejas permitirá la generación de nuevas preguntas sobre el fenómeno estudiado y las interacciones neuronales durante dicho fenómeno.***
- 2) Las redes inferidas presentarán características como presencia de Hubs o propiedad de mundo pequeño, las cuáles son propias de redes biológicas y previamente han sido descritas en redes cerebrales de escala macro.***

Dada la hipótesis de trabajo, los objetivos de este se enlistan abajo.

## Objetivo General

Modelar con redes complejas las interacciones neuronales de la corteza premotora medial de monos durante la realización de la tarea de sincronización-continuación con 5 intervalos temporales diferentes.

## Objetivos específicos

- Calcular la información mutua entre las señales electrofisiológicas obtenidas durante la tarea SCT con un mismo intervalo de duración.
- Inferir una red por intervalo con los nodos de cada red representando a las neuronas registradas y los enlaces definidos de acuerdo con los valores de información mutua calculados.
- Estudiar propiedades topológicas de las redes inferidas en diferentes escalas (micro, meso y macro).
- Comparar los resultados obtenidos de las diferentes redes.
- Generar y discutir nuevas hipótesis del procesamiento computacional llevado a cabo por la corteza premotora medial durante la tarea SCT, basándose en los resultados obtenidos.

## **Materiales y Métodos**



### Base de datos

Para generar los modelos presentados en este trabajo se utilizó una base de datos recopilada por Wilbert Zarco, estudiante del laboratorio de Neurofisiología de Sistemas en Primates del Instituto de Neurobiología de la UNAM a cargo del Dr. Hugo Merchant. La base fue construida a partir de registros electrofisiológicos extracelulares del área 6 de la corteza premotora medial (áreas premotora suplementaria y motora suplementaria) de monos rhesus durante el desarrollo de la SCT [35].

La base de datos utilizada consiste en 5580 series de tiempo, cada serie está conformada por 301 bins que componen a una función de densidad de espiga (SDF), la cual caracteriza el patrón de disparo de una neurona durante la tarea SCT con una duración específica. Habiendo un total de 1116 neuronas registradas durante la realización de 5 duraciones diferentes (450, 550, 650, 850 y 1000 milisegundos). Adicionalmente, contiene información de la codificación de cada neurona a distintos parámetros de la SCT.

En la **Figura 6** se grafica la actividad neuronal durante los diferentes intervalos de duración de la tarea, se aprecia como la distancia entre cada ‘tap’ (identificados con puntos negros en las gráficas) es mayor conforme el intervalo inter-estímulo crece.

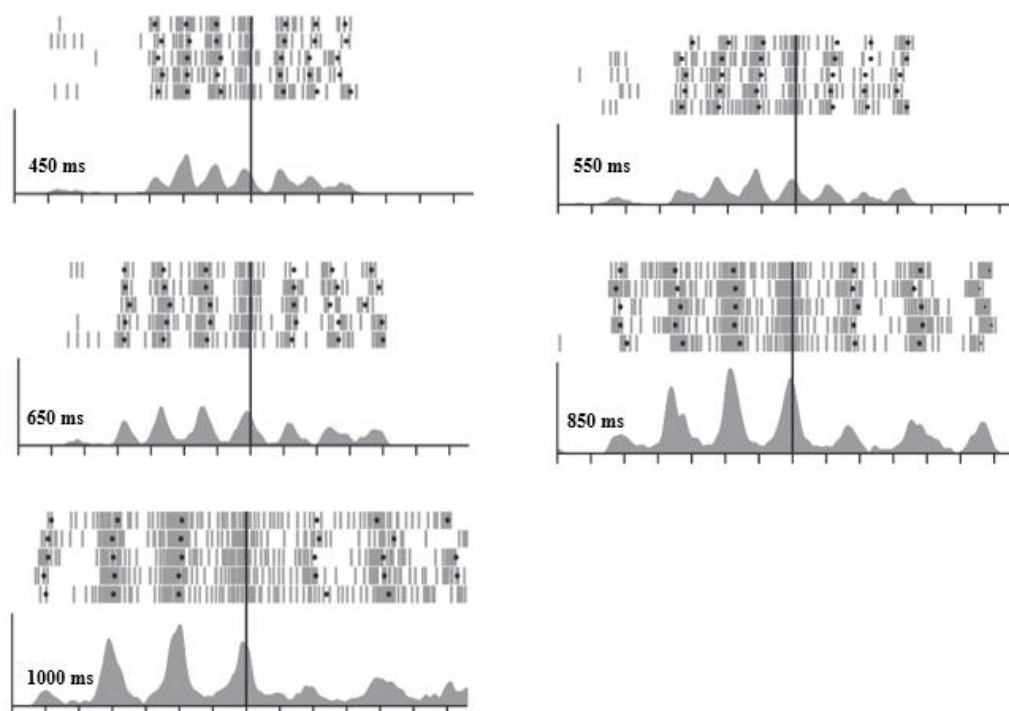


Figura 6. **Intervalos SCT.** Ilustración de las diferencias entre duraciones de la SCT, se muestra la actividad neuronal en forma de raster y el cálculo de la densidad de espigas de una neurona durante la tarea. [Imagen Modificada] tomada de Merchant., et al (2011).

## Función de densidad de espiga

La función de densidad de espiga (SDF) se obtiene al realizar una convolución entre un tren de espigas y una función continua, por ejemplo, una gaussiana, dando como resultado una función temporal continua y derivable que puede utilizarse como una variable dinámica de la actividad neuronal [50].

Las funciones de densidad de espiga pertenecientes a la base de datos utilizada se obtuvieron siguiendo los siguientes pasos:

1. Zarco y colaboradores, (Merchant H., et al.,2011), registraron la actividad extracelular de los monos realizando la SCT con diferentes duraciones a lo largo de varias sesiones; utilizando un arreglo de 7 microelectrodos independientes de platino-tungsteno. Los microelectrodos cambiaban de lugar de una sesión de registro a otra, logrando de esta manera un muestreo extensivo del área durante la SCT.
2. La actividad neuronal registrada en cada sitio de la corteza fue amplificada, digitalizada, filtrada y monitoreada. La señal obtenida se conoce como actividad extracelular multiunitaria.
3. Zarco trabajó la actividad extracelular multiunitaria para obtener series de tiempo de diferentes neuronas registradas por el mismo electrodo (actividad extracelular unitaria). Para este paso utilizó el programa offline sorter v.2.8.6 (Plexon Inc. Dallas, TX).
4. La actividad extracelular unitaria fue ordenada de modo que los potenciales de acción neuronales registrados estuvieran alineados a cada evento de la tarea conductual. Después, se realizó un análisis estadístico para determinar las neuronas que modularon su actividad significativamente a la tarea. El análisis consistió en comparar la tasa de disparo neuronal en una época control en la que los monos no estaban realizando la tarea vs una época activa (durante la tarea), a través de un modelo de análisis de varianza, en el cual el factor fue la época y la variable dependiente fue la tasa de disparo en cada condición.
5. Por último, se realizó una convolución de la tasa de disparo de las neuronas significativas con una función gaussiana con  $\sigma = 50 \text{ ms}$  para obtener las funciones de densidad de espiga con las cuáles se trabajó.

## Codificación de parámetros de la SCT

Para identificar con qué parámetros de la tarea, las neuronas registradas modulan su tasa de manera significativa, se realizaron análisis de varianza. Los tres posibles parámetros a los cuáles las neuronas podían responder significativamente son: orden serial (SO), duración (DUR) y tiempo (T). Puede que una neurona codifique más de un sólo parámetro. La variable dependiente utilizada en los análisis de varianza fue la densidad de espigas. Y los factores fueron: orden serial, duración y tiempo. Para la duración, se midió la densidad de espigas en los 5 estímulos de duración. Para el orden serial, se cuantificó la ubicación en bins de la densidad de espigas. Por ejemplo, si se encontraba en los primeros 50, correspondía al primer orden serial, entre los bins 50 a 100, correspondía al segundo orden serial y siguiendo este patrón de 50 en 50 para cada uno de los 6 órdenes. Por último, para el tiempo, T=1 corresponde a los bins 1,51,101,151,201,251. Es decir, el inicio de cada uno de los 6 órdenes seriales; T=2 corresponde a 2,52,102,152,202,252 y así sucesivamente con todos los tiempos de la tarea.

Si la neurona resultaba tener codificación significativa a sólo un parámetro, recibía la anotación 'Dur', 'SO' o 'T' en la base. Los casos encontrados con respuesta significativa a más de un parámetro fueron: duración y orden serial (Dur-SO), duración y tiempo (Dur-T) y orden serial y tiempo (SO-T).

## Tratamiento preliminar de las series de tiempo neuronales

Con la base de datos previamente descrita se buscó relacionar la actividad de las neuronas durante la SCT a través del cálculo de información mutua entre las señales neuronales registradas, sin embargo, antes de realizar este cálculo, se discretizó la información de las series de tiempo continuas contenidas en la base. La discretización se llevó a cabo de la siguiente manera: se binarizaron los datos de las 1116 funciones de densidad de espiga por intervalo con la función '**KbinsDiscretizer**' de la librería scikit-learn de Python [52]. Obteniendo distribuciones en donde cada 'bin' posee de identificador a un número entero. Todos los 'bins' de la distribución poseen el mismo número de datos. Se obtuvo una distribución por cada función de densidad de espiga disponible (es decir se obtuvieron 5580 distribuciones, 1116 por cada intervalo), y una vez se obtuvieron todas, fue posible calcular los valores de información mutua entre distribuciones.

## Cálculo de información mutua para inferencia de los modelos de red

Se calculó la información mutua entre las distribuciones obtenidas en el paso anterior, se utilizaron los 301 bins de duración de la serie temporal, es decir la información mutua calculada toma en cuenta todos los eventos ocurridos en la SCT. Para esto se utilizó

otra función de scikit-learn, ‘mutual\_info\_score’. Esta función realiza el cálculo basándose en la siguiente ecuación:

$$MI(U, V) = \sum_{i=1}^{|U|} \sum_{j=1}^{|V|} \frac{|U_i \cap V_j|}{N} \log \frac{N|U_i \cap V_j|}{|U_i||V_j|}$$

Los valores de información mutua obtenidos se almacenaron en matrices de python para su posterior comparación. Estos valores se utilizaron para definir los enlaces en las redes.

A partir de los valores de información mutua calculados entre series, se infirió una red por cada intervalo (duración) posible de la SCT. Es decir, una red para modelar las interacciones neuronales durante la SCT con un intervalo inter-estímulo de 450 milisegundos, otra para el intervalo de 550 milisegundos, y de la misma manera para los otros tres intervalos (650, 850 y 1000 milisegundos). Los nodos de todas las redes representan a cada una de las neuronas registradas y los enlaces entre nodos se definieron de la siguiente manera:

- a) Se realizó una distribución de valores de información mutua entre todos los pares de neuronas registradas por intervalo.
- b) Se identificaron los valores de información mutua que pertenecían al percentil 0.90 de la distribución obtenida.
- c) Se consideró como conectados a aquellos pares de neuronas cuyo valor de información mutua sobrepasara al percentil 0.90 de la distribución.
- d) No se incluyó direccionalidad entre las propiedades de los enlaces, por lo tanto, los modelos de red son de tipo: ‘red no dirigida’.

### Análisis de las redes inferidas

Una vez se contó con 5 redes inferidas, estas se estudiaron con métricas de las distintas escalas descritas en este trabajo (macro, meso y micro).

- ❖ Análisis a nivel global (macro): Se calculó la densidad y coeficiente de clustering de las redes utilizando las funciones ‘density’ y ‘clustering’ de la librería de Python ‘NetworkX’ [7]. También se calcularon y almacenaron en una matriz las distancias geodésicas (d) entre cada par de nodos en la red, para esto, se utilizó la función ‘shortest\_path\_length’ de la misma librería. Debido a que existen nodos completamente desconectados de la red, se incluyó una excepción en el código para evitar errores, la cual consiste en que, si no hay un camino posible entre dos nodos, se almacene un valor de ‘0’ en la matriz. Por último, se calculó la longitud de ruta promedio (D) utilizando la ecuación descrita por Barabási (2016).

$$D = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j=1,N \ i \neq j} d_{i,j}$$

- ❖ Análisis en la microescala de las redes (centralidades): Se cuantificó la importancia de los nodos de las redes de acuerdo con 4 medidas de centralidad (grado, intermediación, pagerank y cercanía). Todas fueron calculadas con funciones de ‘NetworkX’ que llevan el nombre de la centralidad. Los valores de cada nodo fueron almacenados y posteriormente se construyeron distribuciones en escala lineal con ellos. La distribución de grado se visualizó en la escala logarítmica además de en la lineal, y también se le ajustó una recta en esta escala, para el ajuste se utilizó la función ‘polyfit’ de la paquetería ‘NumPy’ de Python, la cual recibe los datos observados y devuelve un valor para la pendiente y la ordenada al origen.
  - Prueba Kolmogórov-Smirnov (K-S): Es una prueba no paramétrica que determina la bondad de ajuste de dos distribuciones entre sí. Se utilizó para comprar las distribuciones de los valores de centralidad calculados, entre redes. Se implementó utilizando la función ‘stats.ks\_2samp’ de la librería ‘Scipy’ de Python[53,54].
- ❖ Análisis en la mesoescala de las redes (comunidades): Se estudió la estructura modular de las redes inferidas buscando comunidades en ellas. Se utilizó el algoritmo de Louvain de optimización de modularidad [55], debido a que es uno de los mejores puntuados en efectividad de acuerdo con los criterios de las redes referencia, Girvan-Newman y Lancichinetti-Fortunato-Radicchi [6].
- ❖ Series temporales pertenecientes a las diferentes comunidades: Una vez que se identificó cuales eran las comunidades que conforman a cada red se graficó la actividad de las neuronas pertenecientes a cada comunidad, para generar las gráficas se utilizó un algoritmo de ‘sorting’, los pasos del algoritmo son los siguientes:
  - 1) Por comunidad, se busca el valor máximo (pico) en cada una de las series de tiempo y se localiza la ubicación temporal del pico.
  - 2) Se reordenan las neuronas de la comunidad de tal forma que la primera es la que tiene el pico más temprano en su serie de tiempo (y también con respecto a las demás neuronas de la comunidad), y la última neurona es aquella que tiene un pico al final de su serie de tiempo.

- 3) Se grafica de manera horizontal las series de tiempo de todas las neuronas de una comunidad manteniendo el orden previamente descrito.

❖ Análisis a las comunidades detectadas: Se hicieron análisis extra a las comunidades detectadas, los mismos se describen abajo.

- Asortatividad: El coeficiente de asortatividad  $r$  mide la similitud de las conexiones de una red o en este caso, subgrafo (comunidad), con respecto a un atributo dado. En el caso del presente trabajo el atributo elegido fue la codificación que presentó cada neurona para los parámetros de la SCT. Los valores de asortatividad se obtuvieron a través de la función ‘attribute\_assortativity\_coefficient’ de NetworkX., la cual realiza los cálculos con la ecuación definida por Newman (2003) [56].

$$r = \frac{\sum_i e_{ii} - \sum_i a_i b_i}{1 - \sum_i a_i b_i} = \frac{Tr e - ||e^2||}{1 - ||e^2||}$$

- Índice de Jaccard: Este índice es una métrica que cuantifica el grado de similitud entre dos conjuntos [57]. Se define de la siguiente manera:

$$J(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|}$$

- Prueba Hipergeométrica: La distribución hipergeométrica permite determinar la probabilidad de obtener cierto número de éxitos (sin reemplazo) a partir de un tamaño de muestra específico generando una distribución de densidad discreta [58]. La implementación de la prueba hipergeométrica consiste en determinar si la probabilidad de obtener cierto valor es lo suficientemente baja para rechazar la hipótesis nula. Esta prueba se implementó a través de la función ‘stats.hypergeom’ de la librería ‘Scipy’ de Python. La distribución de densidad que genera es la siguiente:

$$p(k, M, n, N) = \frac{\binom{n}{k} \binom{M-n}{N-k}}{\binom{M}{N}}$$

para  $k \in [\max(0, N - M + n), \min(n, N)]$

## **Resultados**

## Construcción de los modelos de redes monocapa

Se analizaron las funciones de densidad de espiga (SDF) de cada una de las 1116 neuronas durante los 5 intervalos de la SCT contenidas en la base de datos “SD\_Sensory”. A partir de este análisis, se obtuvieron los valores de información mutua entre cada par de neuronas (**Figura 7A, 7C y 7D**). Posteriormente, con los datos obtenidos del cálculo de información mutua se construyeron matrices de adyacencia para generar los modelos de redes (**Figura 7B**). Se construyó una matriz de adyacencia por intervalo de duración, dando lugar a 5 redes diferentes (I-1, I-2, I-3, I-4, I-5). No se calculó la información mutua de las SDF de las neuronas consigo mismas ni se consideraron auto enlaces en las matrices de adyacencia.

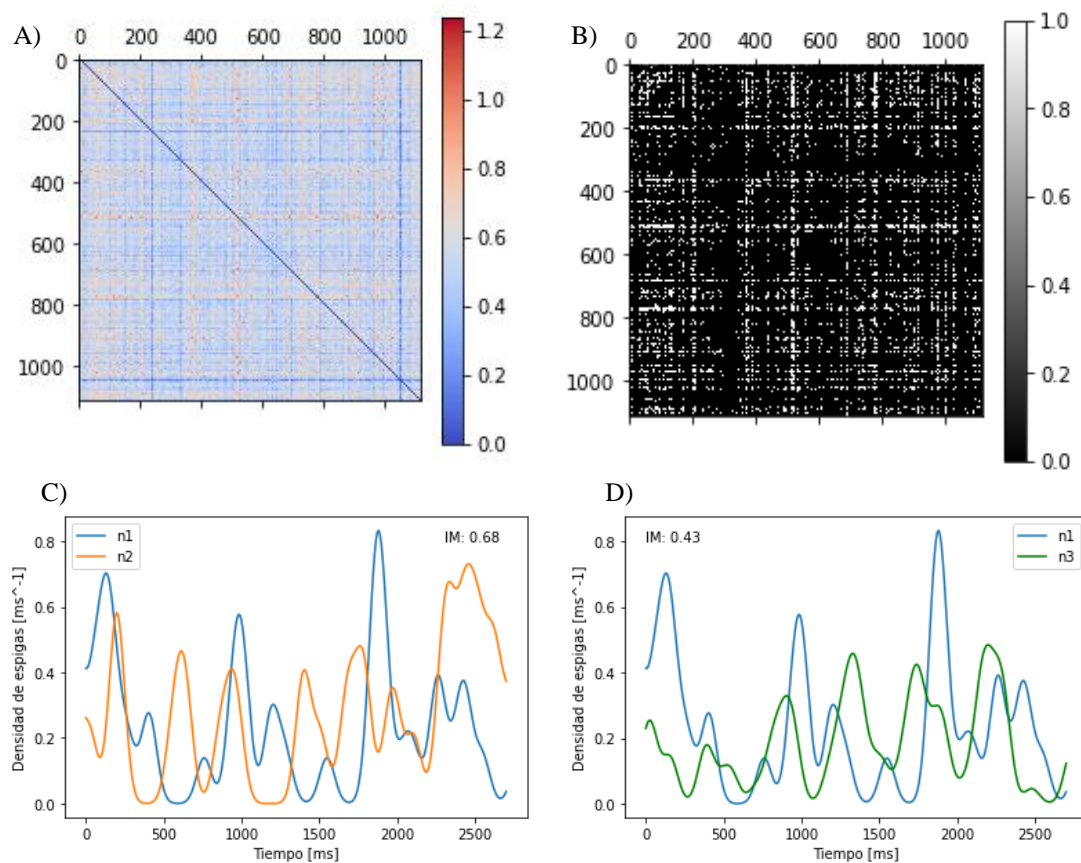


Figura 7. **Información Mutua entre neuronas.** A) Información Mutua entre SDF de la actividad de pares de neuronas durante el intervalo de 450 ms. B) Matriz de adyacencia de la red correspondiente al intervalo de 450 ms generada a partir de la Información Mutua entre pares de neuronas. C) Actividad de dos neuronas que fueron consideradas enlazadas. D) Actividad de dos neuronas que no fueron consideradas enlazadas.

Cada una de las 5 redes inferidas representa interacciones de actividad neuronal de la corteza premotora medial durante algún intervalo específico de la SCT. Debido a que las relaciones entre nodos se establecieron utilizando SDF (que son un indicativo de la modulación de la tasa de disparo de las neuronas) las interacciones obtenidas reflejan similitud de codificación entre neuronas, es decir, en cierta manera las redes pueden considerarse como ‘redes basadas en correlaciones de señal’ para la codificación del estímulo. Cabe recalcar que la información mutua calculada toma en cuenta todos los eventos que ocurren en la tarea (fase de



sincronización y fase de continuación), para más información sobre la inferencia de las redes consultar la sección ‘Cálculo de información mutua para inferencia de los modelos de red’ del capítulo **Materiales y Métodos**.

En todas las redes se observa un componente gigante y un grupo pequeño de nodos completamente desconectados de los demás (**Figura 8**). El grado de los nodos dentro de cada red varía, apareciendo en el componente gigante nodos altamente conectados y nodos con grados bajos.

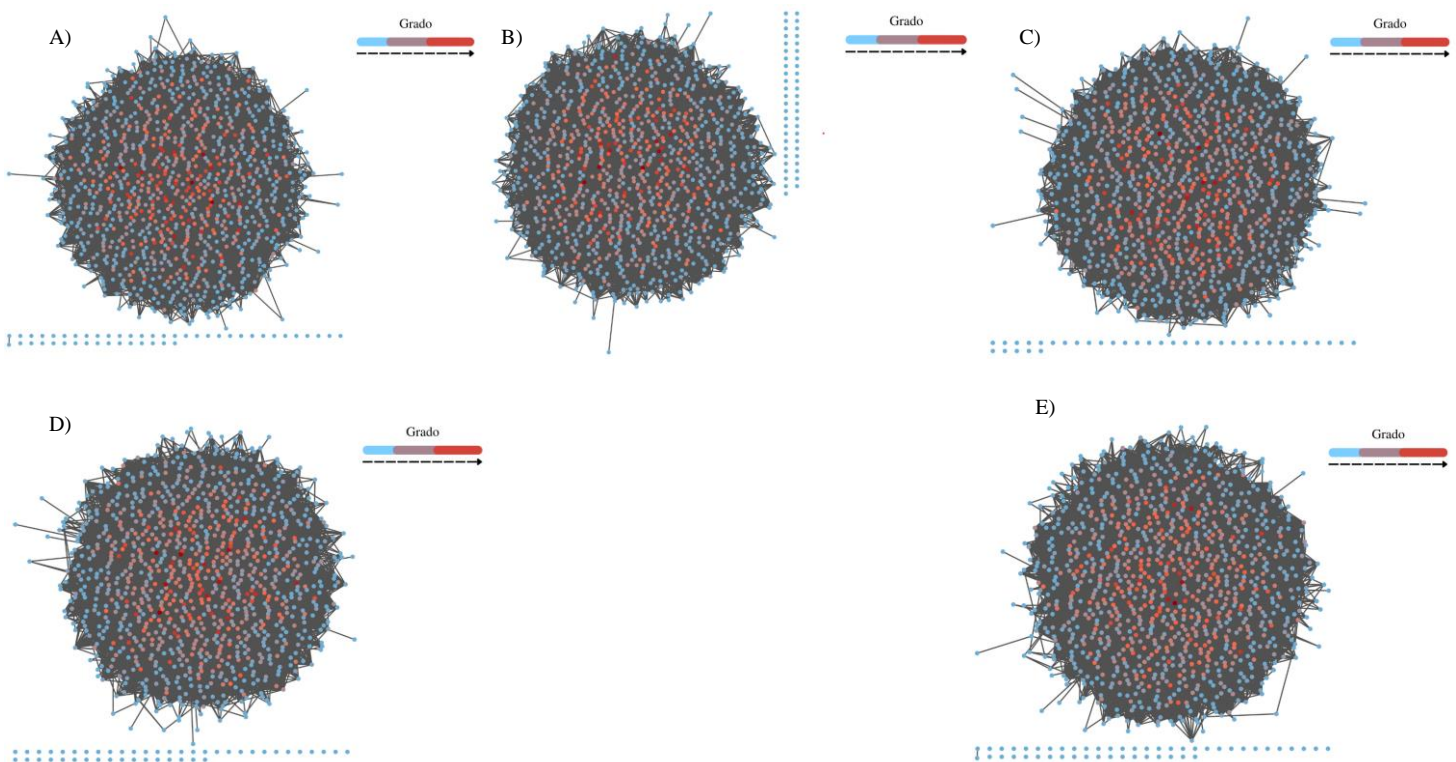


Figura 8. **Redes Monocapa por intervalo.** Redes correspondientes a cada uno de los 5 intervalos posibles en la SCT, se observa un componente gigante y nodos desconectados en cada red. Los nodos aparecen coloreados de acuerdo con su grado, en donde azul corresponde a grados bajos y rojo a grados altos. A) Red correspondiente al intervalo más corto (I-1), 450 ms. B) Red correspondiente al intervalo I-2, de duración: 550 ms. C) Red correspondiente al intervalo I-3, de duración: 650 ms. D) Red correspondiente al intervalo I-4, de duración: 850 ms. E) Red correspondiente al intervalo más largo, I-5, de duración: 1000 ms.

### Descripción global de las redes

Las 5 redes son no dirigidas y cada una está conformada por 1116 nodos, que representan a las neuronas registradas, y 62273 enlaces. Todas las redes tienen la misma densidad, sus coeficientes de agrupamiento globales se encuentran en el rango de 0.4- 0.6. Y la distancia geodésica más alta encontrada dentro de las redes es de 5 (Ver matrices de distancia en **Figura 9**), es decir, para llegar de un nodo a otro dentro del componente gigante de cada red, el máximo número de enlaces a recorrer es 5. La única excepción es la red I-4 en donde la distancia

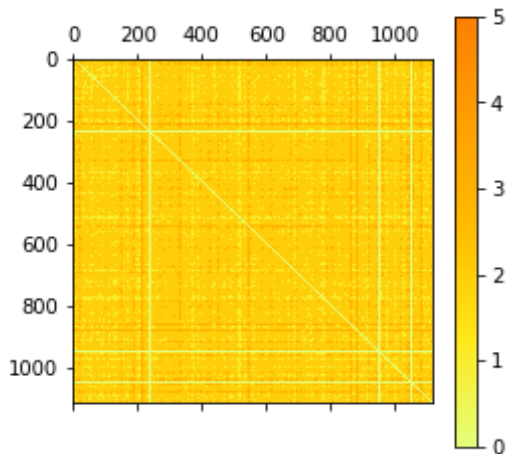
geodésica más alta es 4. Todas las distancias promedio de las redes tienen valores alrededor de 1.8. (Consultar **Tabla 3**)

Red	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5
Densidad	0.1000	0.1000	0.1000	0.1000	0.1000
CC	0.61	0.55	0.51	0.47	0.45
DG	5	5	5	4	5
D	1.81	1.79	1.85	1.82	1.81

Tabla 3. **Descriptorios globales de las redes 1.** Tabla con descriptorios globales de las redes. CC: coeficiente de agrupamiento global. DG: distancia geodésica de valor más alto dentro de la red. D: longitud de ruta promedio de las redes.

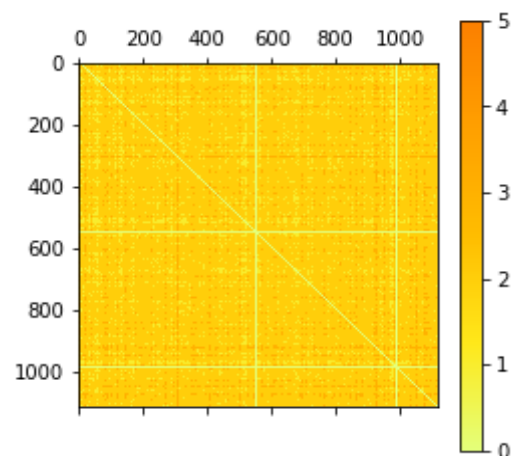
A)

Matriz de distancias geodésicas intervalo I1



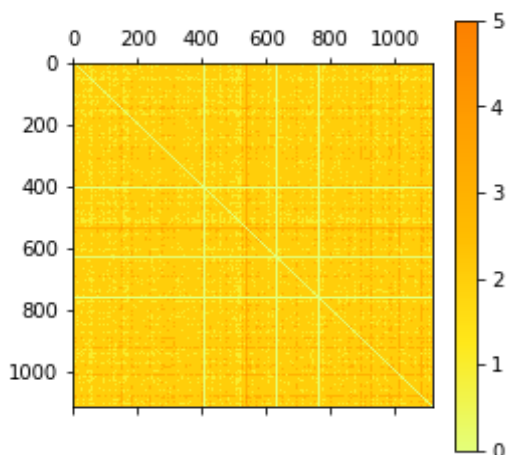
B)

Matriz de distancias geodésicas intervalo I2



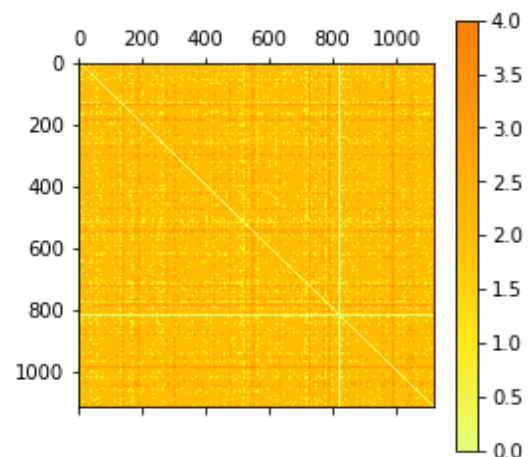
C)

Matriz de distancias geodésicas intervalo I3



D)

Matriz de distancias geodésicas intervalo I4



E)

Matriz de distancias geodésicas intervalo I5

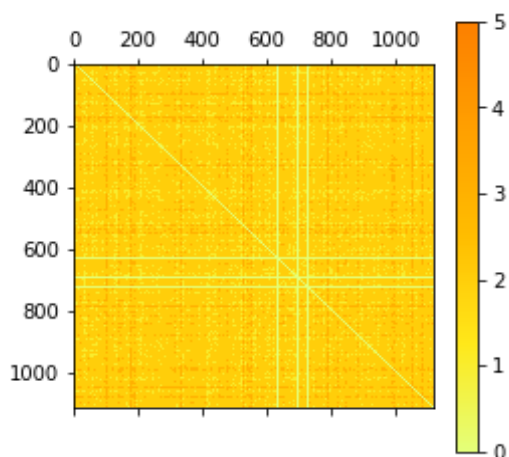


Figura 9. **Descriptorios globales de las redes 2.** Matrices de distancias geodésicas de las redes monocapa, si el camino entre un nodo  $i$  y un nodo  $j$  no existe, se representa con un 0 en la matriz. A) Matriz correspondiente a la red del intervalo I-1. B) Matriz correspondiente a la red del intervalo I-2 C) Matriz correspondiente a la red del intervalo I-3. D)Matriz correspondiente a la red del intervalo I-4. E) Matriz correspondiente a la red del intervalo I-5.

Se calcularon diferentes medidas de centralidad a los nodos de cada una de las redes (grado, intermediación, cercanía y PageRank), se encontró que las centralidades de grado y PageRank presentan una cola larga habiendo una gran cantidad de nodos con valores bajos en estas centralidades y pocos nodos con valores altos (ver **Figura 10A** y **10C**). Por otra parte, las distribuciones de los valores de intermediación se encuentran recorridas hacia los valores cercanos a 0 (**Figura 10B**). Y, por último, las distribuciones de los valores de cercanía podrían asemejarse a distribuciones normales centradas entre los valores de 0.4 y 0.5., sin embargo, también poseen un pico en 0 (**Figura 10D**).

Al graficar ambos ejes de las distribuciones de grado en escala logarítmica, se vuelve posible ajustar una recta a la forma de los datos. Las pendientes ( $\gamma$ ) de sus ajustes, son valores cercanos a 2 [1.20, 1.27, 1.27, 1.23, 1.20]. Tomando en cuenta los valores de distancia promedio y las  $\gamma$  calculados, es posible considerar a las 5 redes inferidas como redes de mundo ultra pequeño (Ver distribución de la **Figura 10E**).

En la **Figura 10**, se pueden observar las distribuciones previamente descritas para la Red I-1, las distribuciones de las otras 4 redes inferidas son muy similares en forma y valores, la cuantificación de similitud entre las distribuciones de todas las redes se puede observar en la **Figura 11**.

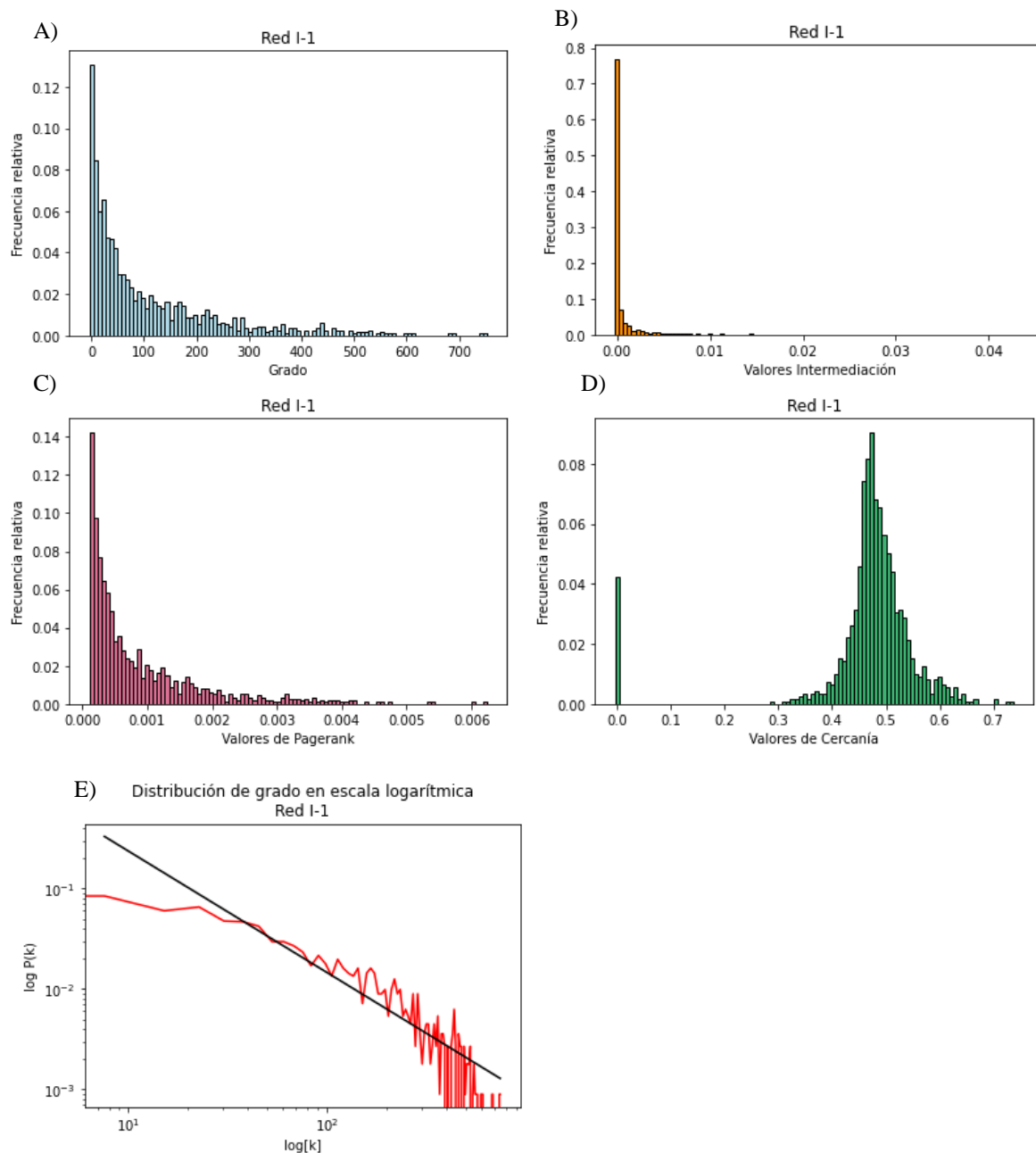


Figura 10. **Descriptorios globales de las redes 3.** Distribuciones de diferentes valores de centralidad y ajustes. Las distribuciones de todas las redes siguen la misma forma, en su respectiva, que las mostradas en la red I-1. A) Distribución de grado de la red I-1. B) Distribución de intermediación de la red I-1. C) Distribución de Pagerank de la red I-1 D) Distribución de cercanía de la red I-1. E) Ajuste de una recta a distribución de grado en escala logarítmica de red I-1.

### Prueba K-S para comparar distribuciones entre redes

Al calcular la distancia de Kolmogórov-Smirnov entre las distribuciones de los valores de centralidad de las diferentes redes y la significancia del resultado obtenido, las únicas distribuciones con distancias significativas ( $p \leq 0.05$ ) como para ser consideradas diferentes son las distribuciones de los valores de PageRank de las redes I-4 e I-5 señaladas con elipses amarillos en la **Figura 11**.

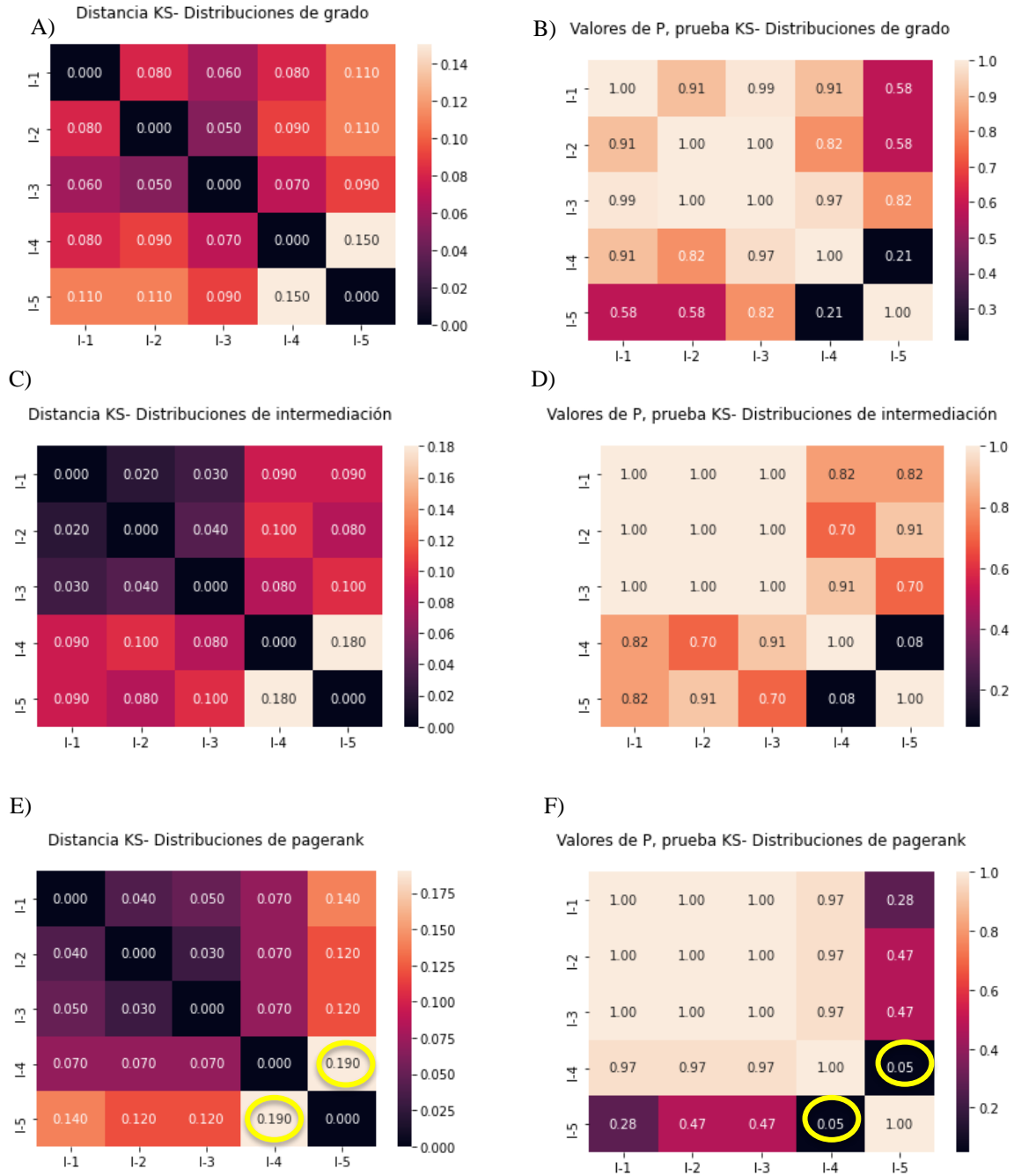


Figura 11. **Distancias K-S.** Tablas con los valores obtenidos al realizar la prueba K-S para comparar pares de distribuciones. A) Valores de la distancia K-S entre pares de distribuciones de grado. B) Valores de p de las distancias calculadas entre distribuciones de grado. C) Valores de la distancia K-S entre pares de distribuciones de intermediación. D) Valores de p de las distancias calculadas entre distribuciones de intermediación. E) Valores de la distancia K-S entre pares de distribuciones de PageRank. F) Valores de p de las distancias calculadas entre distribuciones de PageRank.

## Análisis de estructuras en la mesoescala de las redes

Con el algoritmo de Louvain se realizó un análisis de detección de comunidades a las 5 diferentes redes. Si las comunidades detectadas por el algoritmo contenían más de 5 nodos, se les consideró de interés. El número máximo de comunidades de interés detectadas fue 6, encontradas en la red I-3 y el mínimo fue 4 en la red I-1. En las demás redes se encontraron 5 comunidades. (Ver **Tabla 4**)

Comunidades detectadas	Número de nodos por comunidad				
	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5
1	250	278	152	234	234
2	313	196	118	215	104
3	289	241	227	188	308
4	217	94	196	200	182
5	-	258	173	233	239
6	-	-	214	-	-

Tabla 4. **Comunidades en las redes.** Tabla descriptiva del número de comunidades de interés encontradas en cada red y su tamaño.

Una característica esencial de los nodos que pertenecen a una misma comunidad es que la probabilidad de conexión entre ellos mismos es mayor que con cualquier otro nodo de la red. Por lo tanto, se hicieron diversos análisis a las SDF de las neuronas pertenecientes a comunidades específicas para evaluar si existían características similares entre ellas. En primera instancia, se graficó la actividad en el tiempo de todas las neuronas pertenecientes a una misma comunidad utilizando mapas de calor con la actividad neuronal normalizada y sorteada (para más información sobre el proceso de 'sorting' neuronal leer apartado 'Análisis de redes inferidas' en el capítulo de **Materiales y Métodos**). En los mapas de calor, es posible apreciar patrones específicos de actividad que diferencian a una comunidad de otra (Ver **Figura 12**). Si la actividad de todas las neuronas registradas se grafica en un mapa de calor normalizado y sorteado, los patrones que aparecen al graficar por comunidad no son discernibles tal y como se aprecia en la **Figura 12F**.

Al graficar la actividad de las neuronas representadas por nodos que pertenecen a alguna comunidad considerada como de 'no interés', es decir, una comunidad de tamaño menor a 5 nodos. Se aprecia que, en su mayoría, se encuentran inactivas durante la tarea (**Figura 12E**).



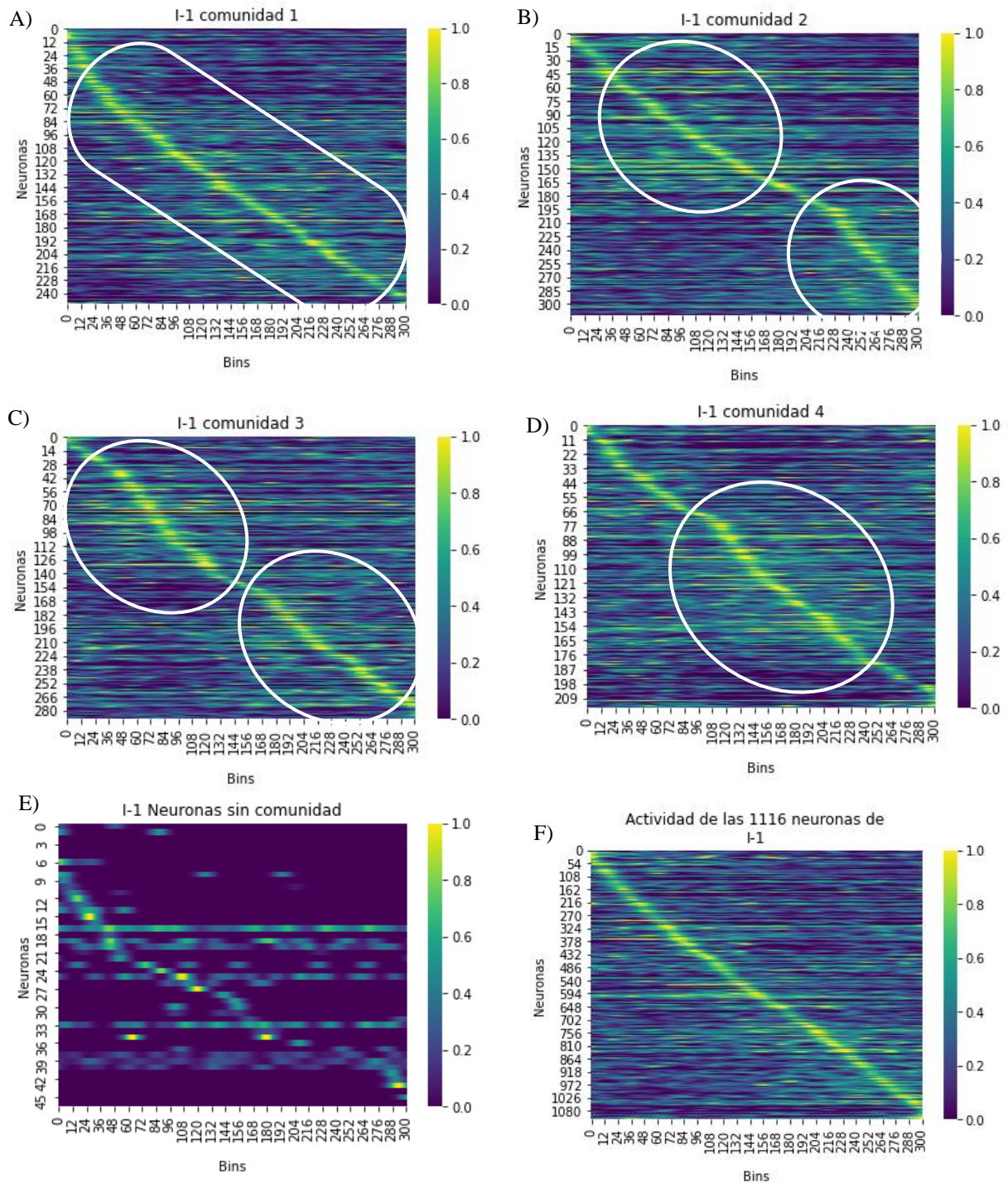


Figura 12. **Actividad neuronal de cada comunidad de la red I-1.** A) Actividad de las neuronas correspondientes a la primera comunidad detectada en la red I-1, en esta comunidad se observa actividad neuronal sostenida a lo largo de toda la tarea. B) Actividad de las neuronas correspondientes a la segunda comunidad detectada en la red I-1, en esta comunidad se observan dos momentos diferentes de activación durante la tarea. C) Actividad de las neuronas correspondientes a la tercera comunidad detectada en la red I-1, en esta comunidad también se observan dos momentos de mayor activación durante la tarea. D) Actividad de las neuronas correspondientes a la cuarta comunidad detectada en la red I-1, en esta comunidad se observa una activación mayor en un momento específico de la tarea. E) Actividad de las neuronas sin comunidad pertenecientes a la red I-1. F) Actividad de todas las neuronas pertenecientes a la red I-1.

Los patrones de las comunidades graficadas mostrados en la **Figura 12**, aparecen en las comunidades de las otras 4 redes inferidas, adicionalmente, en algunas comunidades de las redes I-3, I-4 e I-5 se observa un patrón específico diferente a los observados en las comunidades de las redes I-1 e I-2 (ver **Figura 13**).

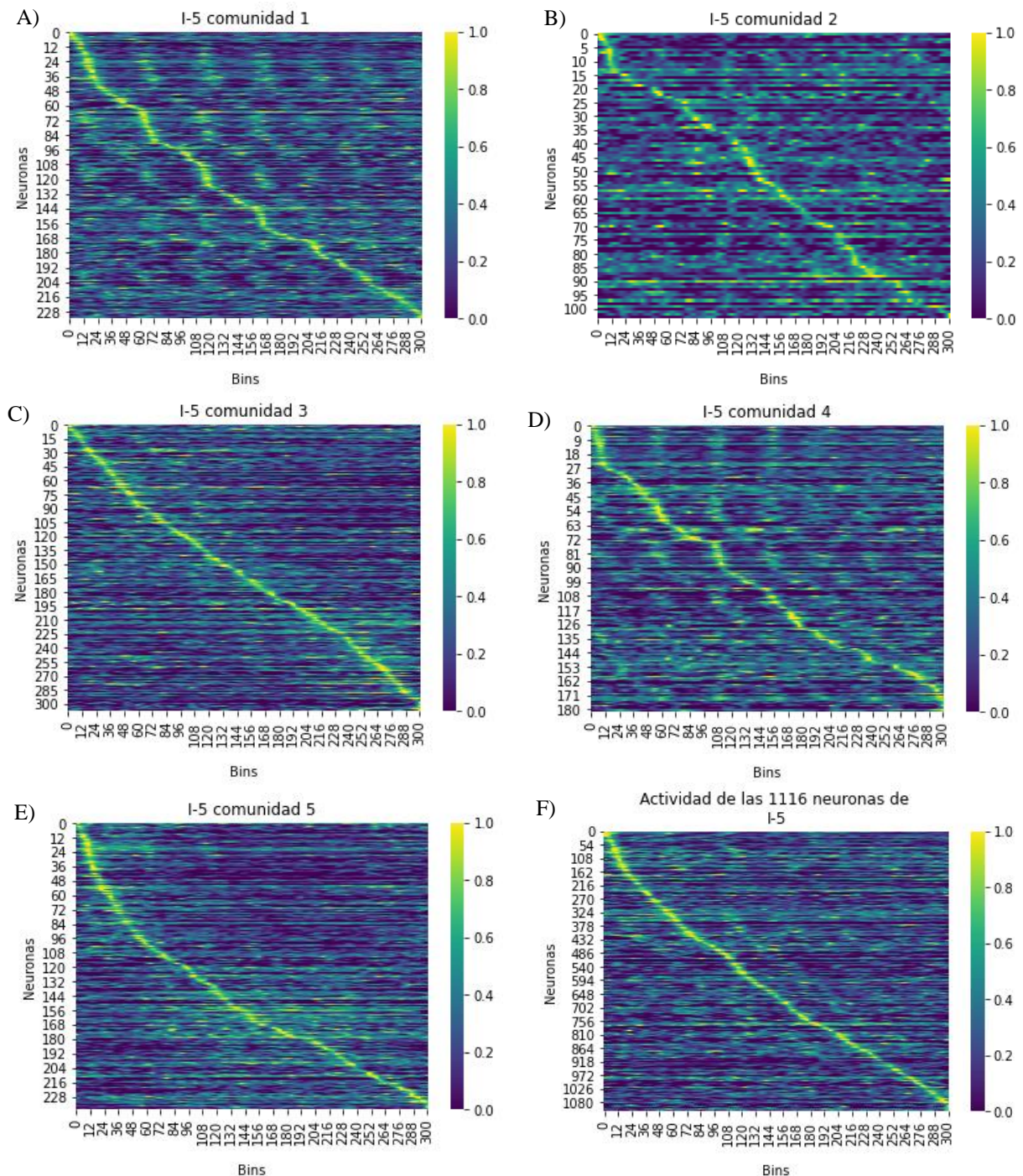


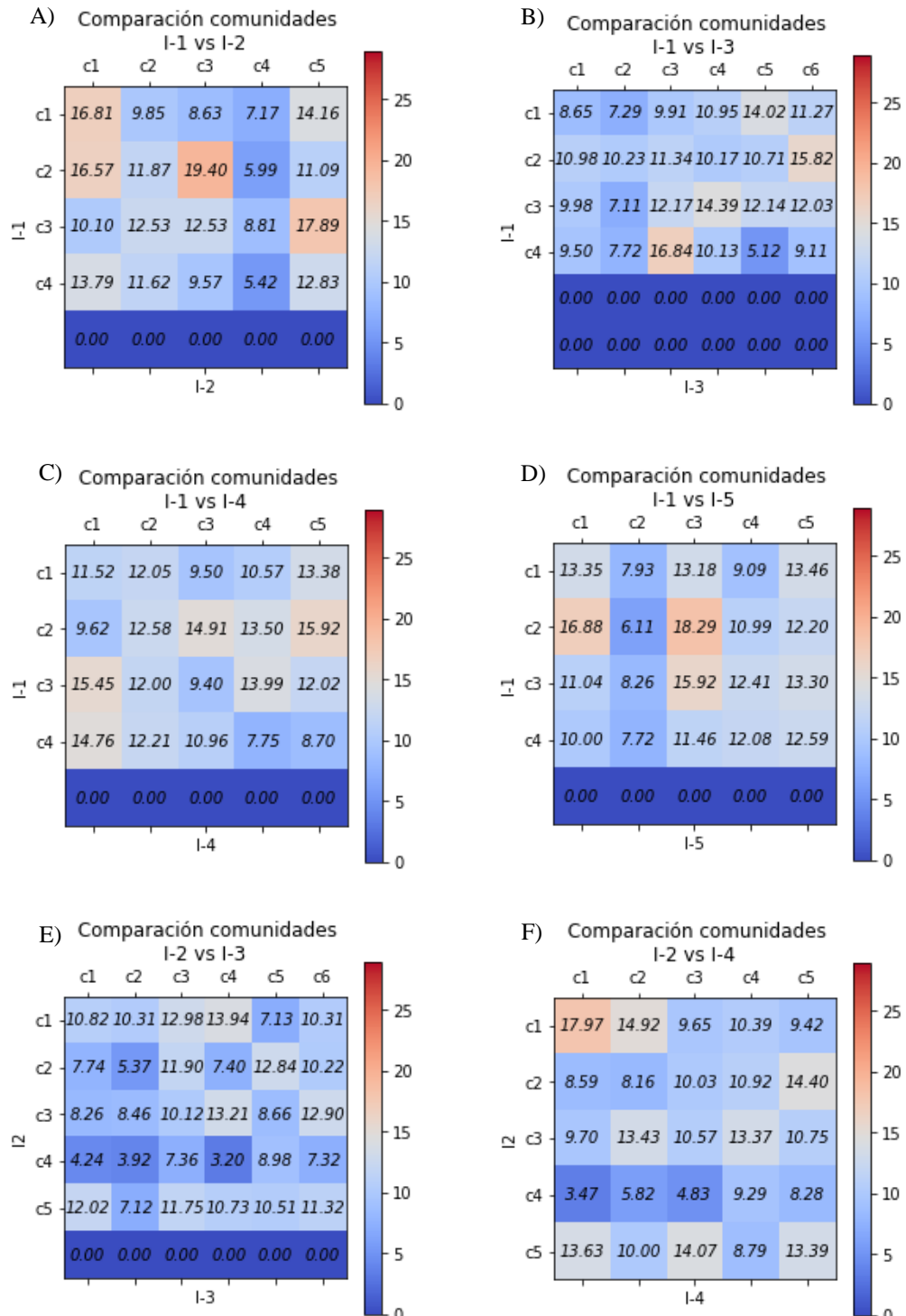
Figura 13. **Actividad neuronal de cada comunidad de la red I-5.** A) Actividad de las neuronas correspondientes a la primera comunidad detectada en la red I-5, en esta comunidad se observan patrones de actividad neuronal diferentes a los vistos en las comunidades de las redes I-1 e I-2. B) Actividad de las neuronas correspondientes a la segunda comunidad detectada en la red I-5. C) Actividad de las neuronas correspondientes a la tercera comunidad detectada en la red I-5, en esta comunidad se observa una actividad dispersa a lo largo de toda la tarea, de manera similar a lo visto en la comunidad 1 de la red I-1. D) Actividad de las neuronas correspondientes a la



cuarta comunidad detectada en la red I-5. E) Actividad de las neuronas correspondientes a la quinta comunidad detectada en la red I-5. F) Actividad de todas las neuronas pertenecientes a la red I-5.

### Análisis de comunidades

Se realizó un análisis de conjuntos, conocido como índice de jaccard a los nodos y enlaces pertenecientes a las comunidades. El índice de jaccard mide el grado de similitud entre dos conjuntos en donde si ambos son iguales, tendrá un valor de 1. Los valores calculados se graficaron en porcentaje dentro de matrices comparativas presentadas en las **Figuras 14 y 15**.



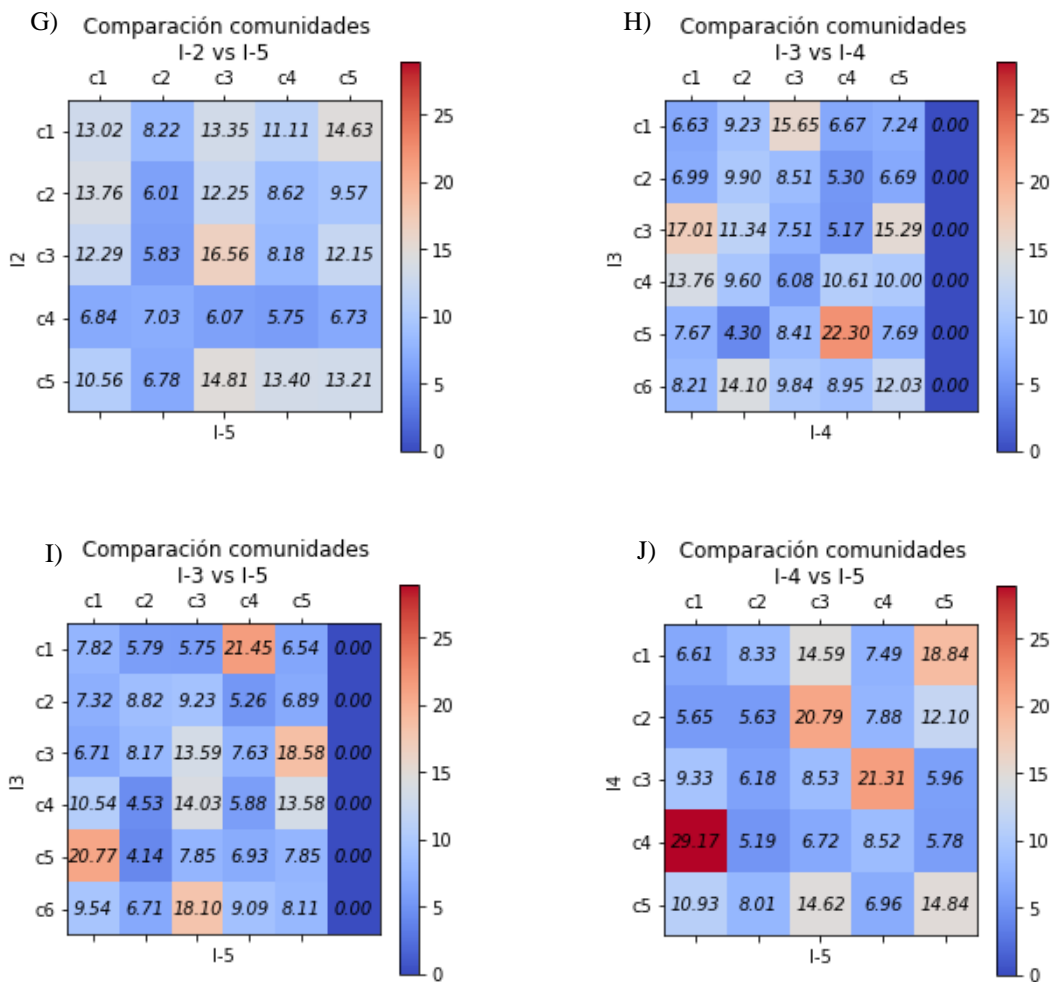
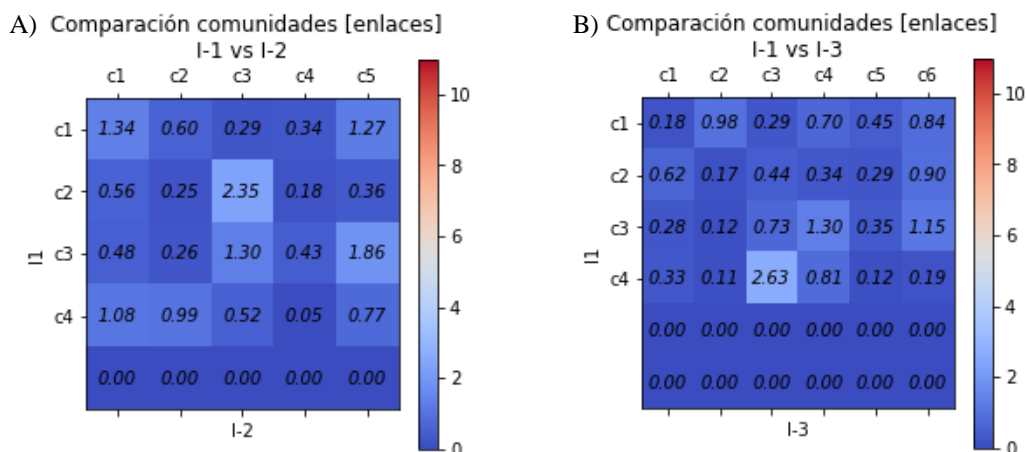
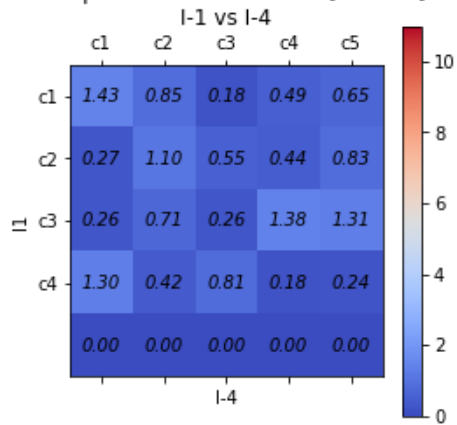


Figura 14. **Comparación de comunidades entre redes (nodos)**. Valor del índice de jaccard en porcentaje al comparar comunidades encontradas en las diferentes redes. A) Comparación de comunidades de la red I-1 con las comunidades de la red I-2. B) Comparación de comunidades de la red I-1 con las comunidades de la red I-3. C) Comparación de comunidades de la red I-1 con las comunidades de la red I-4. D) Comparación de comunidades de la red I-1 con las comunidades de la red I-5 E) Comparación de comunidades de la red I-2 con las comunidades de la red I-3 F) Comparación de comunidades de la red I-2 con las comunidades de la red I-4 G) Comparación de comunidades de la red I-2 con las comunidades de la red I-5 H) Comparación de comunidades de la red I-3 con las comunidades de la red I-4 I) Comparación de comunidades de la red I-3 con las comunidades de la red I-5 J) Comparación de comunidades de la red I-4 con las comunidades de la red I-5.

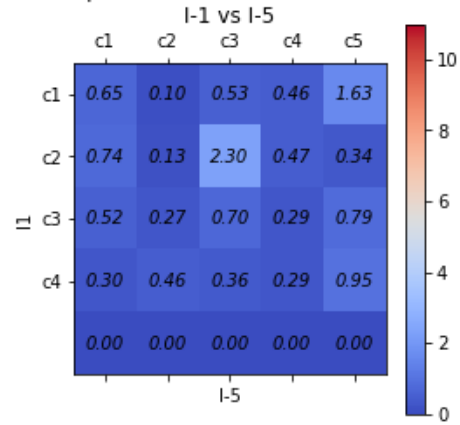
El valor más alto que llegó a alcanzar el índice de jaccard al comparar los nodos que conforman a las comunidades de las diferentes redes es de 29% de similitud, por otra parte, al comparar los enlaces, el valor más alto hallado es de alrededor de 10% de similitud entre comunidades.



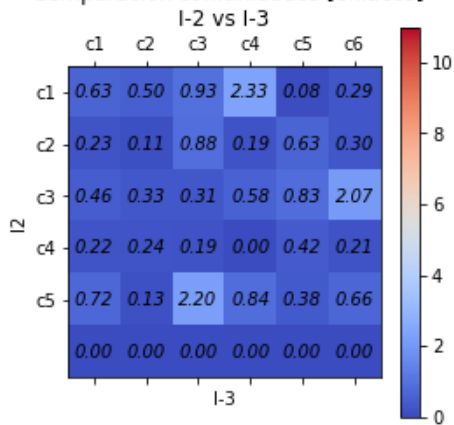
C) Comparación comunidades [enlaces]



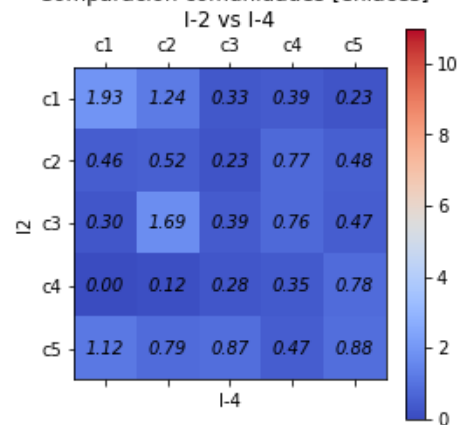
D) Comparación comunidades [enlaces]



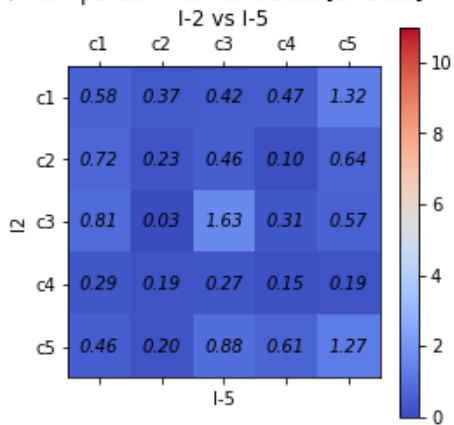
E) Comparación comunidades [enlaces]



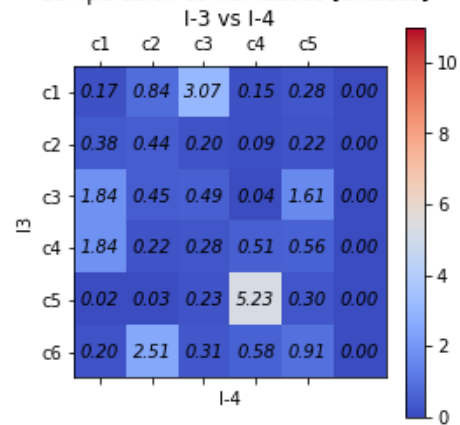
F) Comparación comunidades [enlaces]



G) Comparación comunidades [enlaces]



H) Comparación comunidades [enlaces]



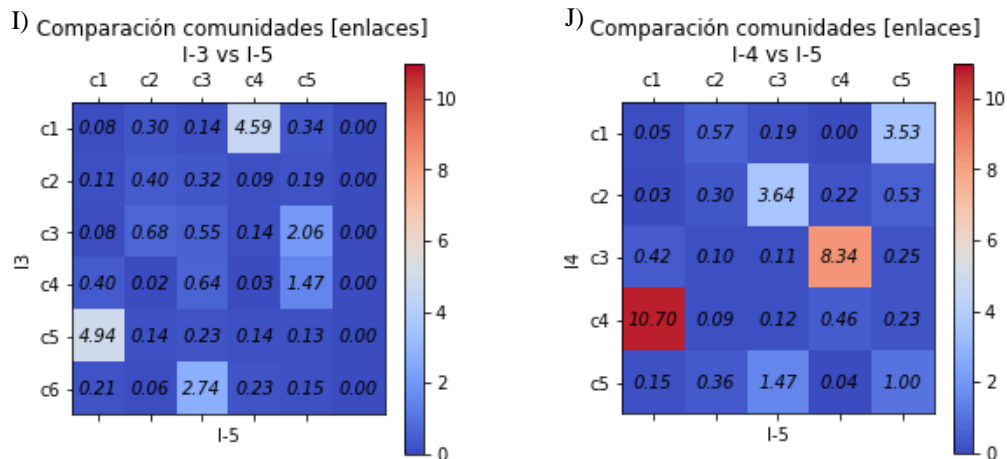


Figura 15. **Comparación de comunidades entre redes (nodos).** Valor del índice de jaccard en porcentaje al comparar comunidades encontradas en las diferentes redes. A) Comparación de comunidades de la red I-1 con las comunidades de la red I-2. B) Comparación de comunidades de la red I-1 con las comunidades de la red I-3. C) Comparación de comunidades de la red I-1 con las comunidades de la red I-4. D) Comparación de comunidades de la red I-1 con las comunidades de la red I-5 E) Comparación de comunidades de la red I-2 con las comunidades de la red I-3 F) Comparación de comunidades de la red I-2 con las comunidades de la red I-4 G) Comparación de comunidades de la red I-2 con las comunidades de la red I-5 H) Comparación de comunidades de la red I-3 con las comunidades de la red I-4 I) Comparación de comunidades de la red I-3 con las comunidades de la red I-5 J) Comparación de comunidades de la red I-4 con las comunidades de la red I-5.

Tanto en las comparaciones de nodos como en las de enlaces entre comunidades, los valores más altos surgen al comparar comunidades de estímulos temporales de duraciones similares entre sí.

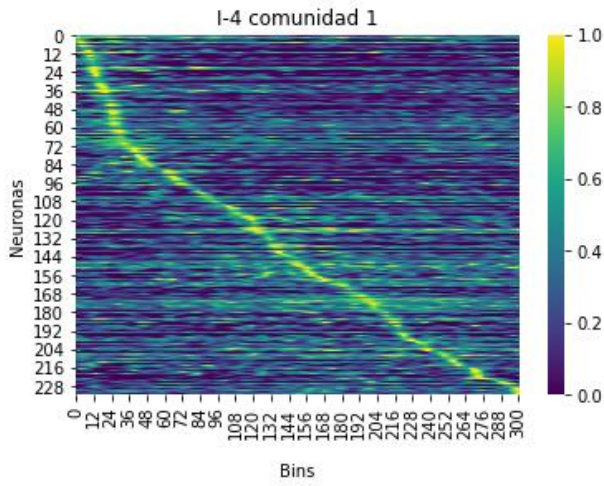
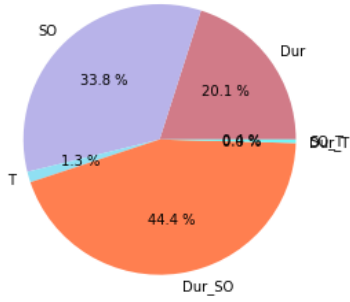
### Análisis de curvas de respuesta y porcentaje por comunidades

En continuación con los análisis de las diferentes comunidades, se tomó información sobre las propiedades a las cuáles podían responder las neuronas registradas a diferentes características de la SCT: orden serial (SO), duración (Dur), tiempo (T), orden serial y duración (Dur-SO), orden serial y tiempo (SO-T), y duración y tiempo (Dur-T). Con esta información se calculó el porcentaje de neuronas selectivas dentro de cada comunidad.

Se encontró que el porcentaje de neuronas que responden a cierta característica variaba de comunidad en comunidad. Además, al graficar mapas de calor para visualizar la actividad solo de neuronas que pertenecen a una comunidad, se observó que en aquellas comunidades que poseen un alto porcentaje de neuronas responsivas a la característica de tiempo, aparecen patrones que por su forma y ubicación temporal tienen semejanza con los momentos de presión del interruptor (tap) de la tarea, en la **Figura 16** se puede observar el porcentaje de neuronas responsivas a los diferentes parámetros de la tarea en una comunidad y la actividad de las neuronas pertenecientes a la misma

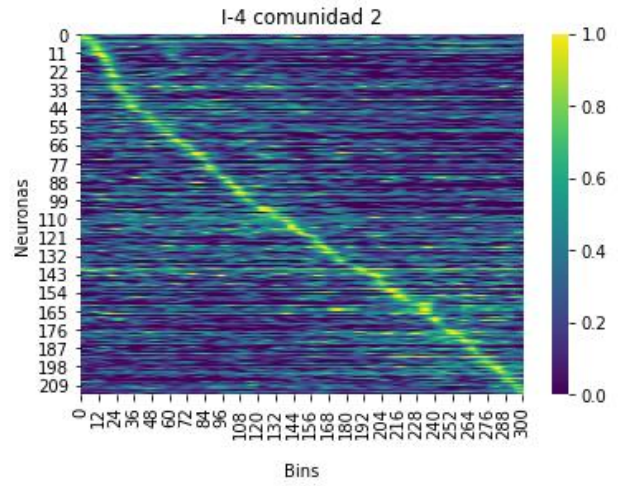
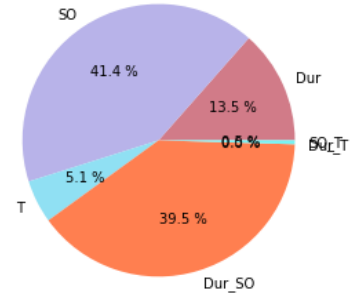
A)

Porcentaje de neuronas en comunidad 1 I-4



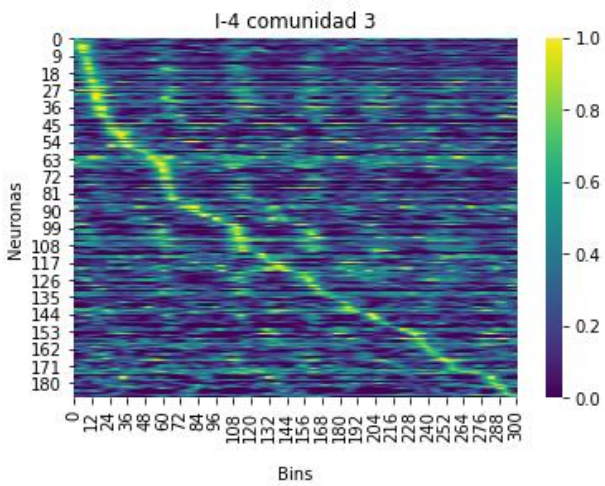
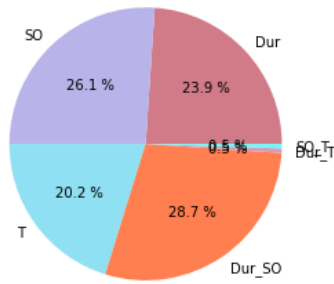
B)

Porcentaje de neuronas en comunidad 2 I-4



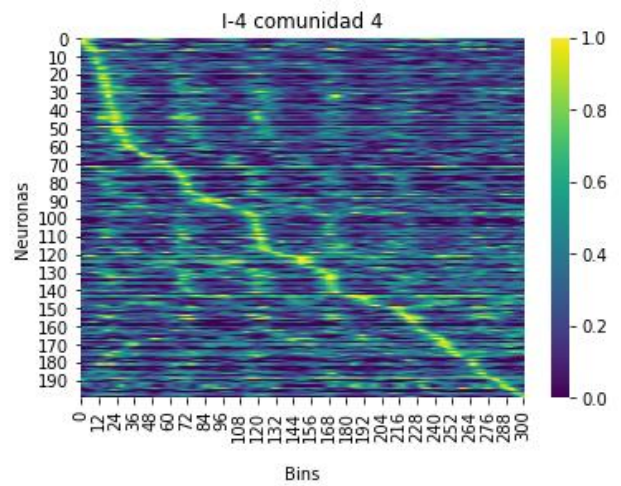
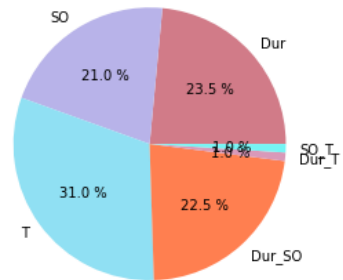
C)

Porcentaje de neuronas en comunidad 3 I-4



D)

Porcentaje de neuronas en comunidad 4 I-4





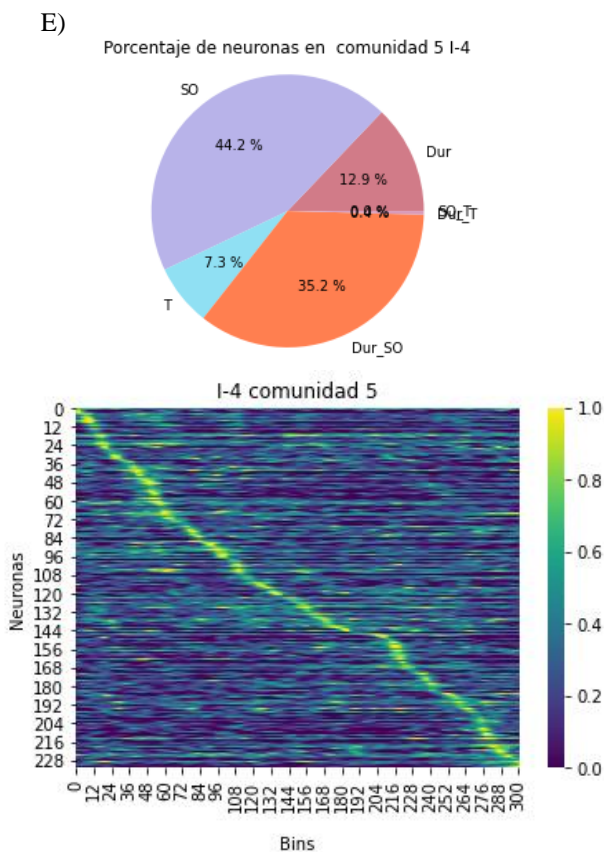


Figura 16. **Porcentaje de neuronas responsivas por comunidad.** Visualización de la actividad de las neuronas pertenecientes a cada una de las comunidades de la red I-4 en conjunto con el porcentaje de neuronas con codificación a los diferentes parámetros de la SCT, los cuáles son (Orden serial [SO], Duración [Dur], Tiempo [T], Duración y orden serial [Dur-SO], Duración y tiempo [Dur-T], Orden serial y tiempo [SO-T]), que pertenecen a dicha comunidad. Las comunidades que cuentan con 20% o más de neuronas con codificación al tiempo presentan patrones específicos que no presentan otras comunidades. A) Comunidad 1 red I-4 B) Comunidad 2 red I-4 C) Comunidad 3 red I-4 D) Comunidad 4 red I-4 E) Comunidad 5 red I-5.

### Asortatividad en redes y en comunidades

La asortatividad se refiere a la preferencia de los nodos de una red por enlazarse con aquellos que sean similares en alguna característica, si el coeficiente de asortatividad de una red es 1, esta es asortativa y los nodos se conectan únicamente con sus similares. Si el coeficiente es -1, entonces la red es disortativa. Se calculó la asortatividad de cada una de las 5 redes y posteriormente de cada una de las comunidades pertenecientes a las mismas. En el caso de las redes, el valor que se obtuvo para todas estaba alrededor de 0 es decir que no son ni asortativas ni disortativas como se puede observar en la **Figura 17A**. En cuanto al análisis de asortatividad en las comunidades, los valores obtenidos también se encontraban alrededor de 0, la red cuyas comunidades variaron más en los valores de asortatividad calculados fue la número 5. Los valores de asortatividad por comunidad para las diferentes redes se encuentran graficados en la **Figura 17B**, para apreciar con mayor detalle los valores tomados por las comunidades de una red en particular, los incisos C a G de la **Figura 17** se enfocan en cada uno en los valores de asortatividad de las comunidades de las redes de manera individual

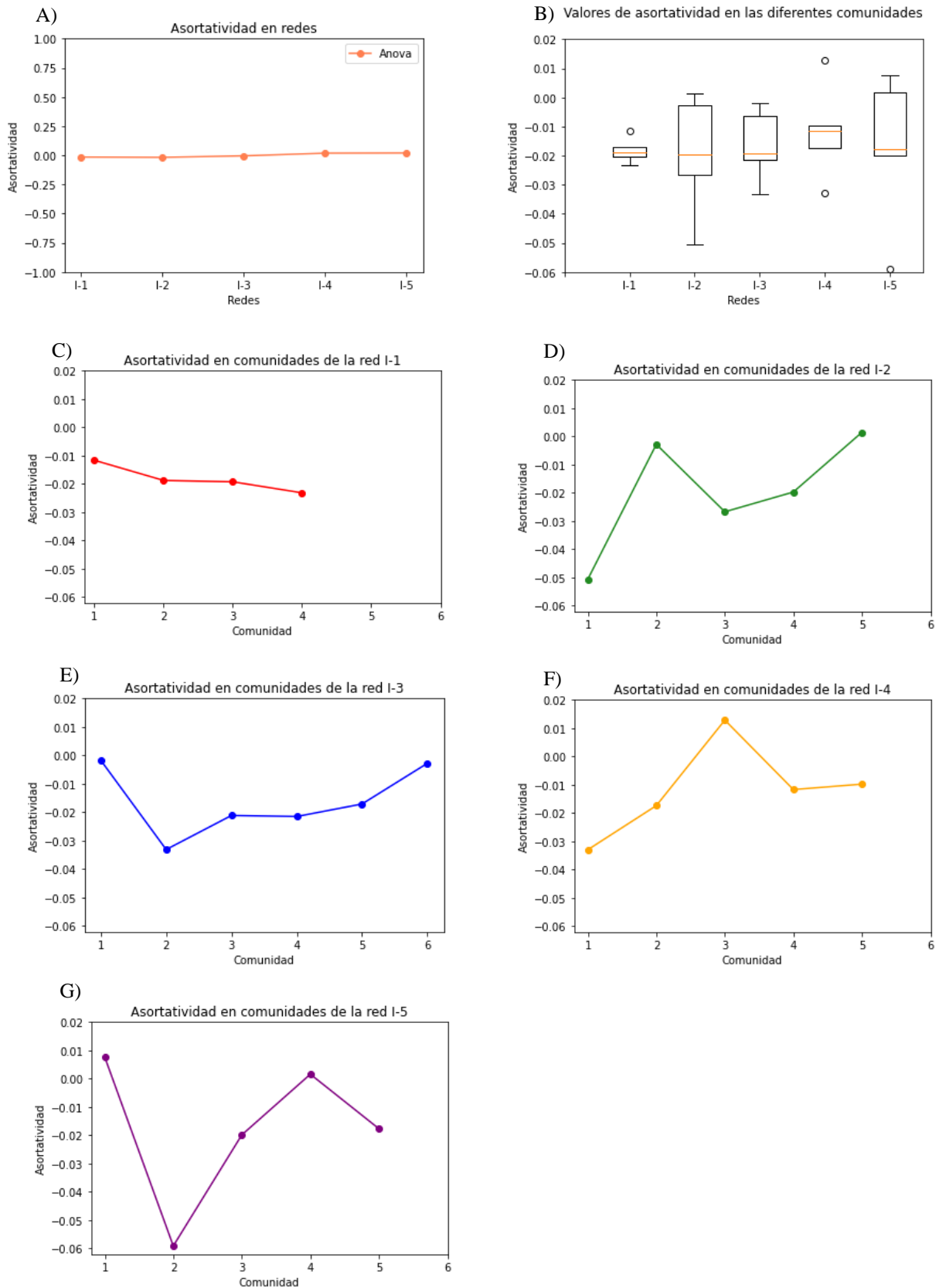


Figura 17. **Asortatividad en redes y en comunidades.** Coeficiente de asortatividad calculado de cada una de las redes inferidas y de sus comunidades. A) Valores de los coeficientes de asortatividad de cada una de las 5 redes inferidas B) Medias y distribución en cuartiles de los coeficientes de asortatividad encontrados en las comunidades de las diferentes redes C) Valores de los coeficientes de asortatividad de las comunidades de la red I-1 D) Valores

de los coeficientes de asortatividad de las comunidades de la red I-2 E) Valores de los coeficientes de asortatividad de las comunidades de la red I-3 F) Valores de los coeficientes de asortatividad de las comunidades de la red I-4 G)Valores de los coeficientes de asortatividad de las comunidades de la red I-5.

### Prueba hipergeométrica

Debido a los hallazgos descritos en la sección ‘Análisis de curvas de respuesta y porcentaje por comunidades’, se realizó una prueba hipergeométrica para identificar si había comunidades enriquecidas con neuronas responsivas a alguna característica de la tarea en particular. Se encontró que hay comunidades enriquecidas en neuronas responsivas a las características de: Orden Serial, Duración, Tiempo, Duración-Orden Serial y Duración-Tiempo (Ver **Figura 18**).

La red I-1 posee dos comunidades enriquecidas, la 2 y la 3, la comunidad 2 está enriquecida en neuronas responsivas a tiempo y duración y tiempo., la comunidad 3 está enriquecida en neuronas responsivas a duración. La red I-2 posee dos comunidades enriquecidas la 1 y la 3. La primera está enriquecida con neuronas responsivas a duración y orden serial y la siguiente con neuronas responsivas a orden serial. La red I-3 posee 4 comunidades enriquecidas en dos parámetros, orden serial (comunidades 3 y 6) y tiempo (comunidades 1 y 5). Las redes I-4 e I-5 poseen enriquecimiento en todas sus comunidades. Las características en las que están enriquecidas son: duración, orden serial, tiempo y duración y orden serial.

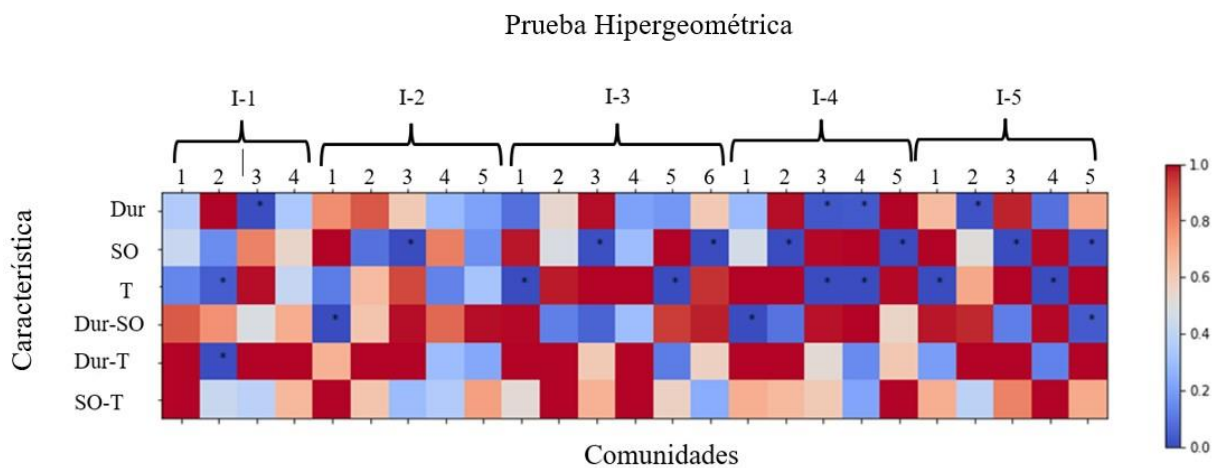


Figura 18. **Prueba Hipergeométrica.** Valores obtenidos al realizar la prueba hipergeométrica a las comunidades de las 5 redes. Las comunidades con valores significativos (enriquecidas) están marcadas con un asterisco. Las comunidades están numeradas en el mismo orden en el que se describen en la figura 2 y se señala con un corchete a qué red pertenece.



## **Discusión y Conclusiones**

## Redes inferidas a través de registros electrofisiológicos extracelulares

En el presente trabajo se consiguió inferir 5 redes a partir de relacionar datos electrofisiológicos extracelulares con información mutua. El uso de información mutua en las neurociencias no es nuevo [59-61], ya que permite estudiar el procesamiento que el cerebro lleva a cabo capturando interacciones lineales y no lineales de sus componentes, los cuales se encuentran en continua comunicación y retroalimentación. En sí misma, la información mutua nos permite comparar la similitud de dos distribuciones y conocer qué tanta información se puede obtener de una sobre la otra. Además, esta métrica ha sido utilizada por investigadores como R. Rossi y colaboradores (2017) para estudiar la codificación de neuronas individuales e incluso, para relacionar la actividad de poblaciones neuronales en respuesta a una tarea [63]. Tanto porque la base de datos utilizada está conformada a partir de información de neuronas individuales y por los motivos mencionados anteriormente, se utilizó esta métrica para definir los enlaces en las redes. Sin embargo, por la forma en que la base de datos fue construida, es decir, a través de sesiones de múltiples días y cambiando la localización de los electrodos, los resultados de la métrica no reflejan en sí mismos interacción directa entre los pares de neuronas relacionados en las redes, ahora bien, como ya se mencionó en los resultados, las redes construidas pueden considerarse como redes basadas en correlaciones de señal. Estas ‘redes de correlaciones de señal’ son interesantes ya que, al estudiar sus propiedades, reflejan la existencia de neuronas/nodos hiperconectados o que se asocian en comunidades, lo cual también contribuye al entendimiento del proceso computacional llevado a cabo por el cerebro durante la SCT., esto permite la generación de nuevas preguntas cómo: ¿Por qué el disparo de ciertas neuronas está relacionado con el de todas las demás en la red?, ¿Qué está ocurriendo con las neuronas que se encuentran juntas en una misma comunidad?, etc.

Además, otro motivo por el cual la inferencia de estas redes es interesante, se debe a que la mayoría de los trabajos de redes complejas en neurociencias suelen realizarse en escalas macroscópicas utilizando datos de imagenología funcional o electrofisiológicos, pero de campo [64,65]. Al realizar el estudio con información de neuronas individuales, este permite contribuir en el traslado de las técnicas, métricas y conclusiones hacia una nueva escala.

## Las características encontradas en los modelos de red

En sí mismas, las redes inferidas presentan ciertas características en común con las redes biológicas en general, estas son: La propiedad de mundo pequeño, las distribuciones de grado con cola larga y con una pendiente cercana a 2 en la escala logarítmica que indican una estructura de libre escala [65].

Las distribuciones de los valores de centralidad de intermediación y PageRank sugieren que en las redes no existen nodos (neuronas) vitales para la movilidad a lo largo de la red. Como ya se ha probado que el área registrada se activa de manera significativa durante la tarea SCT y que las neuronas de la base de datos modulan su tasa específicamente para responder a los

estímulos de esta [66,67], este resultado se puede interpretar como que no existen neuronas vitales para que la corteza premotora medial sea capaz de responder a la SCT, la plasticidad cerebral y redundancia biológica del cerebro son posibles interpretaciones del porqué de este resultado [68,69].

Otro resultado interesante sobre la forma en que las redes están conectadas son las matrices de distancia calculadas y los valores de coeficiente de agrupamiento de cada una de las redes, ambos indican que los nodos de estas están muy conectados entre sí y generan caminos para transitar en pocos pasos de un nodo a otro. Teniendo en cuenta los criterios utilizados durante la construcción de las redes, este resultado podría explicarse a través del concepto de selectividad mixta [70], el cual indica que en cortezas como la prefrontal, las neuronas participan en la codificación de más de un solo parámetro. Entonces, si las relaciones indican correlación de señal y las neuronas registradas modulan su tasa de manera significativa para más de un solo parámetro, las relaciones dentro de la red serán abundantes permitiendo la presencia de distancias cortas y altos valores de agrupamiento.

Vale la pena recalcar que a pesar de que en el componente gigante de las redes los nodos se encuentran altamente conectados entre sí, existen nodos completamente desconectados en todas las redes, estos nodos corresponden siempre a neuronas con baja, casi nula actividad durante la tarea. Por lo tanto, su desconexión podría explicarse con los valores que las SDF de este tipo de neuronas alcanzan pues estos influyen en el valor de información mutua que se calcula entre su respuesta con la de las demás neuronas dando valores de información bajos que no sobrepasan el umbral establecido en la metodología.

### Comunidades detectadas y sus características

En el estudio de las estructuras en la mesoescala de las redes, las comunidades encontradas y los posteriores análisis a las mismas traen consigo una serie de preguntas y conclusiones interesantes. Primero, el hecho de que las comunidades cambien su conformación de nodos y enlaces dependiendo de la red y, por tanto, de la duración presentada en la SCT, indica que, aunque sea la misma área, neuronas y en sí la misma estructura general de red (evidenciado en los resultados obtenidos del análisis global), el tipo de respuesta que cada neurona tiene a diferentes duraciones cambia. Ahora bien, una pregunta que surge con el análisis realizado a este nivel es ¿qué implicaciones tienen los patrones de actividad que surgen al graficar las neuronas por comunidad? Tomando en cuenta que además de los patrones descritos, se comprobó que algunas comunidades de las redes están enriquecidas y presentan un porcentaje alto (mayor al 20 %) de neuronas con modulación selectiva para el parámetro ‘tiempo’, puede suponerse que las neuronas con patrones de respuesta similares ante el estímulo y que modulan su tasa de disparo a un mismo parámetro se están conectando más entre sí en la red (pues es más fácil que pasen el umbral de información mutua) y generando de esta manera las comunidades con los patrones descritos. Así mismo, el resultado también indica que ciertos parámetros de la tarea y las neuronas que responden a estos permiten representaciones más sensoriales de la misma, Merchant y colaboradores (2015), ya han descrito la existencia de

neuronas con propiedades de respuesta sensoriales o motoras en esta área, las neuronas selectivas al parámetro tiempo podrían ser mayoría en la población de neuronas sensoriales descritas por Merchant et al. Además, hay que tener en cuenta que ni las comunidades, ni las mismas redes pueden considerarse como asortativas ni disortativas, por lo cual, los enlaces entre neuronas que modulan su tasa a más de un parámetro o a diferentes parámetros de la tarea existen en cantidad similar a los enlaces entre neuronas que modulan su tasa a los mismos parámetros. Vale la pena continuar investigando los motivos de la similitud de respuesta que llevaron a la generación de las comunidades observadas.

En conclusión, tanto el objetivo general como la hipótesis planteada al inicio de este trabajo se cumplieron, se pudo modelar exitosamente la actividad neuronal de la corteza premotora medial a través de la inferencia de redes, estas llevaron a la generación de nuevas preguntas sobre el cómputo realizado por el área y además presentan propiedades de redes cerebrales de escala macro (Hubs, propiedad de mundo pequeño, coeficientes de agrupamiento elevados y distribución de grado de cola larga en la escala lineal). Además, a través de las redes inferidas se pudo caracterizar propiedades de cooperación de las neuronas de la corteza premotora medial durante una tarea de sincronización temporal.

## **Apéndice**

## Más allá de los análisis convencionales

La ciencia de redes ha continuado desarrollándose a lo largo del tiempo, generando nuevas herramientas de estudio que permiten una descripción más detallada o con diferente perspectiva que la de los análisis más tradicionales. Dos de estas nuevas herramientas son las redes multicapa y los modelos nulos.

Las redes multicapa son un marco de trabajo que permite modelar sistemas con más de una forma de conexión. Esto, a través de construir estructuras que no sólo están formadas por nodos y enlaces sino también, por capas. Usualmente los nodos representan a la misma unidad en diferentes capas y el tipo de interacción entre nodos varía dependiendo de la capa. Por ejemplo, una red multicapa para representar la interacción de individuos en redes sociales, en donde cada capa es una red social diferente. La representación que se utiliza para realizar cálculos sobre las redes multicapa es tensorial y en su forma más general, un nodo 'u' perteneciente a la capa  $\alpha$  de una red multicapa, puede estar conectado a cualquier nodo 'v' de cualquier capa  $\beta$  de la red; dando lugar a la existencia de dos tipos de enlaces, intracapa e intercapa. El primer tipo de enlace refleja las conexiones con nodos de una misma capa y el segundo a las de nodos de capas diferentes [72]. Dependiendo de cómo se construye el modelo, este puede limitar qué capas y nodos interactúan entre sí. Se conoce como red multiplex a un subtipo de redes multicapa en donde los enlaces intercapa sólo que se dan entre nodos que representan a la misma unidad.

Para las neurociencias, el modelado utilizando redes multicapa representa la posibilidad de unir en un mismo modelo información anatómica y funcional [73]. También permite estudiar de manera simultánea relaciones que tradicionalmente se estudian por separado, por ejemplo, la interacción entre áreas cerebrales a través de diferentes bandas de frecuencia [73]. Si bien, la traslación de conceptos de la ciencia de redes tradicional (monocapa) y la interpretación de los resultados de sus métricas, aún se encuentra en proceso para comprender lo mismo en el marco de redes multicapa, las oportunidades que este tipo de modelos presentan merecen ser exploradas.

Por otra parte, los modelos nulos de redes son una herramienta que permite a quien lo utilice realizar pruebas estadísticas para descubrir la importancia o validez de características de interés encontradas en su modelo de red [74]. Esto lo hacen a través de la generación de nuevas redes que mantengan propiedades topológicas específicas del modelo original, mientras al mismo tiempo, aleatorizan las demás propiedades. Permitiendo de esta manera, probar hipótesis sobre la estructura y dinámica de las redes con las que se está trabajando. Existe más de un método de construcción de este tipo de modelos [75], sin embargo, todos incorporan algún tipo de hipótesis nula y aleatorizan alguna propiedad observada de la red. Tal y como Váša & Mišić (2022) mencionan en su revisión de este marco de trabajo, los modelos nulos representan la oportunidad de pasar de estudios de estadística descriptiva de las redes cerebrales hacia un

mayor entendimiento de mecanismos o conjuntos de reglas que permitan comprender mejor las características distintivas de las redes cerebrales.

A manera de continuación del análisis de redes tradicional realizado a los datos electrofisiológicos, se comenzó un estudio exploratorio con redes multicapa y utilizando modelos nulos con el fin de investigar con más profundidad la base de datos y descubrir nuevas características no evidentes en los modelos monocapa, esto con la intención de ampliar la perspectiva de los descubrimientos previamente encontrados a través de modelos monocapa.

El objetivo de estos estudios extra es explorar nuevas herramientas que la ciencia de redes aporta para estudiar datos cerebrales.

## Metodología

### Redes Multicapa

Se construyeron dos modelos de redes multicapa utilizando la base de datos descrita. El primero fue una red multiplex, en donde cada capa sólo podía conectarse con capas contiguas; y el segundo una red multicapa completa en donde todas las capas pueden conectarse entre ellas sin restricciones de contigüidad. Ambos modelos están formados a partir de 5 capas con 1116 nodos cada una, en donde cada capa representa la actividad neuronal de la corteza premotora medial durante alguna de las duraciones de la SCT. Los enlaces intracapa en ambas redes son los mismos enlaces encontrados en cada una de las redes monocapa construidas, los enlaces intercapa de la red multiplex sólo consisten en conexiones entre el nodo con versiones de sí mismo a través de las diferentes capas y en el caso de la red multicapa se calculó la información mutua entre distribuciones binarizadas de las funciones de densidad de espiga de la base de datos tal y como se describe en el apartado ‘Análisis de las series de tiempo neuronales’ de este trabajo, sin embargo, en este caso no se compararon las 1116 distribuciones de una duración entre ellas, más bien se compararon con distribuciones de una duración distinta.

Una vez que se definieron los enlaces en ambos modelos, se estudió la distribución de grado de ambas redes utilizando la librería ‘Numpy’ de Python para realizar el cálculo del grado total de cada nodo en cada red. Este cálculo toma en cuenta los enlaces del nodo dentro de cada capa y entre capas. Los resultados se almacenaron en un Dataframe de la librería ‘pandas’ de Python. Además, se agregó como información extra al Dataframe, los datos del tipo de codificación de cada neurona.

Por último, se realizaron matrices con la información de las distancias geodésicas en cada una de las redes, las distancias se calcularon con la función ‘GetMultiPathStatistics’ de la paquetería ‘muxViz’, la cual fue desarrollada específicamente para estudiar redes multicapa en R [76].

### Modelos Nulos

Se utilizó el modelo de bloques estocásticos para generar nuevos grafos; con este modelo las redes generadas se conectan de acuerdo con una matriz de probabilidad que contiene

información sobre la probabilidad de conexión entre bloques de nodos predeterminados, reconectando los nodos de la red original, pero manteniendo la probabilidad de conexión entre bloques. Los nuevos modelos de red se construyeron siguiendo los siguientes pasos:

- Se clasificó a las neuronas registradas durante el intervalo de 450 ms (red I-1) en diferentes bloques dependiendo de los parámetros de la SCT a los cuáles respondieran de manera significativa (duración, orden serial, tiempo, duración-orden serial, duración-tiempo, orden serial-tiempo).
- Se calculó el número de enlaces entre bloques, generando una matriz de enlaces.
- A partir de la matriz de enlaces se calculó la probabilidad de conexión entre bloques generando una matriz de probabilidad.
- Se utilizó la función ‘stochastic-block-model’ de la librería ‘Netwroxx’ para generar las nuevas redes. Las entradas de esta función son la matriz de probabilidad calculada y una lista con los tamaños de cada bloque (el número de nodos que lo componen).
- Se construyeron modelos de diferentes tamaños, uno del mismo tamaño que las redes originales (1116 nodos) y los demás incrementado el número de nodos [ $n*2$ ,  $n*5$ ,  $n*10$ ], bajo el entendido de que el número de neuronas registradas no es el total de neuronas en el área ni el total de neuronas activas durante la tarea.

### Modelo de bloques estocásticos

El modelo de bloques estocásticos (MBE) es un proceso de tipo generativo que considera una partición de nodos en  $b$  grupos y una matriz de conteos de enlaces de  $B \times B$ . Dadas estas restricciones se colocan enlaces al azar.

Los modelos generativos se utilizan principalmente para identificar comunidades en redes, estos se manejan bajo la suposición de una estructura modular que puede ser detectada mediante la inferencia de los parámetros del modelo a partir de los datos recolectados. Entonces, dada la partición  $b = \{b_i\}$  de una red en  $B$  grupos, en donde  $b_i \in [0, B-1]$  es el bloque de pertenencia del nodo  $i$ , es posible definir un modelo que genera una red (A) con una probabilidad:

$$P(A|\Theta, b)$$

En donde,  $\Theta$  son parámetros adicionales del modelo que controlan cómo la partición de nodos afecta a la estructura de la red. De esta manera, si observamos una red (A), la probabilidad de que esta haya sido generada a partir de una partición  $b$ , se obtiene de la probabilidad condicional inversa:

$$P(b|A) = \frac{\sum_{\theta} P(A|\theta, b) P(\theta, b)}{P(A)}$$



## Resultados

### Red Multiplex y Red Multicapa

Al graficar las matrices de supra-adyacencia de las redes multiplex y multicapa, es posible comprender las diferencias en la construcción de ambas y las interacciones entre las diferentes capas de ambos modelos (Ver **Figura 19**).

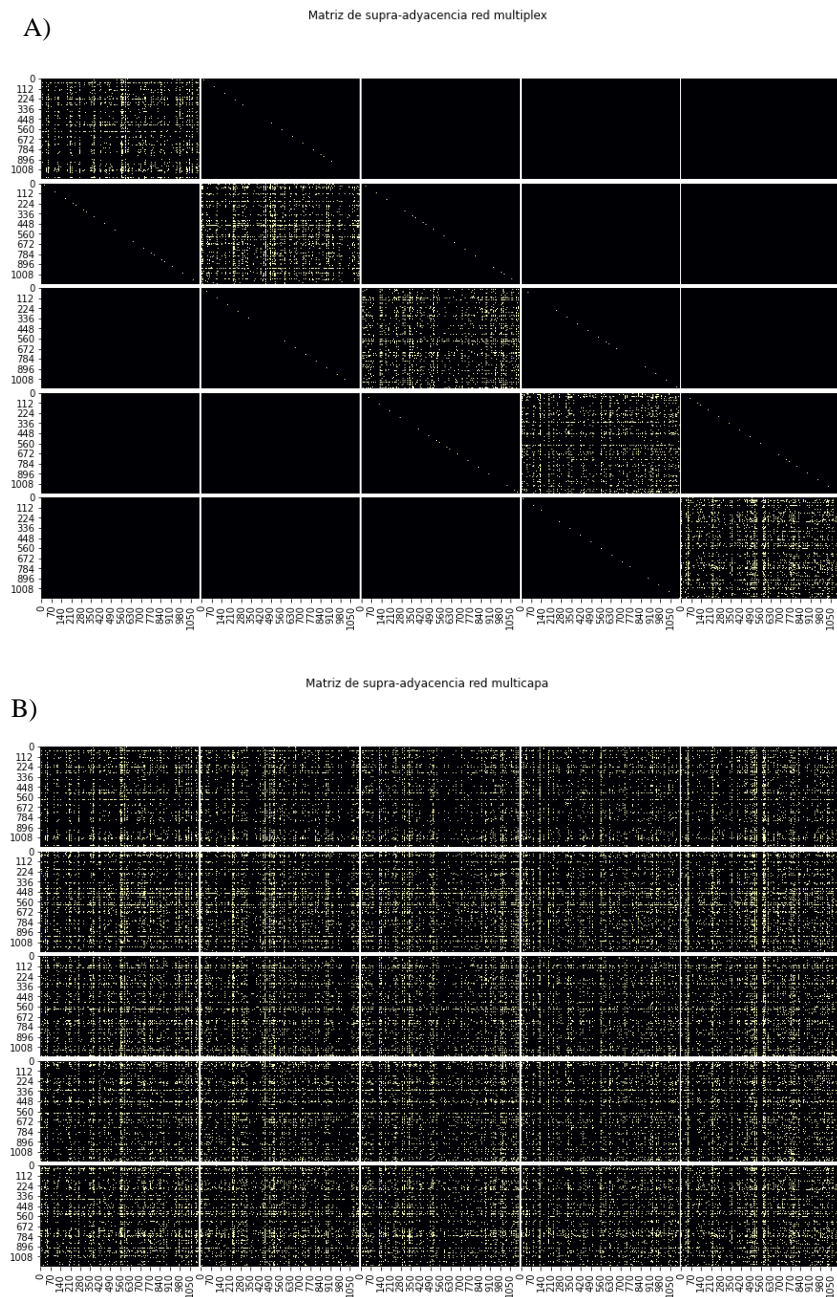


Figura 19. **Matrices de supra-adyacencia** Matrices que resumen los enlaces inter e intracapa de las redes construidas. A) Red multiplex. B) Red Multicapa.

En las distribuciones de grado de la red multiplex, así como de la red multicapa, se observa una cola larga desde los valores de grado más bajos a los más altos (Ver **Figura 20**). En ambas, el valor de grado más alto encontrado crece considerablemente respecto a los valores observados en las redes monocapa.

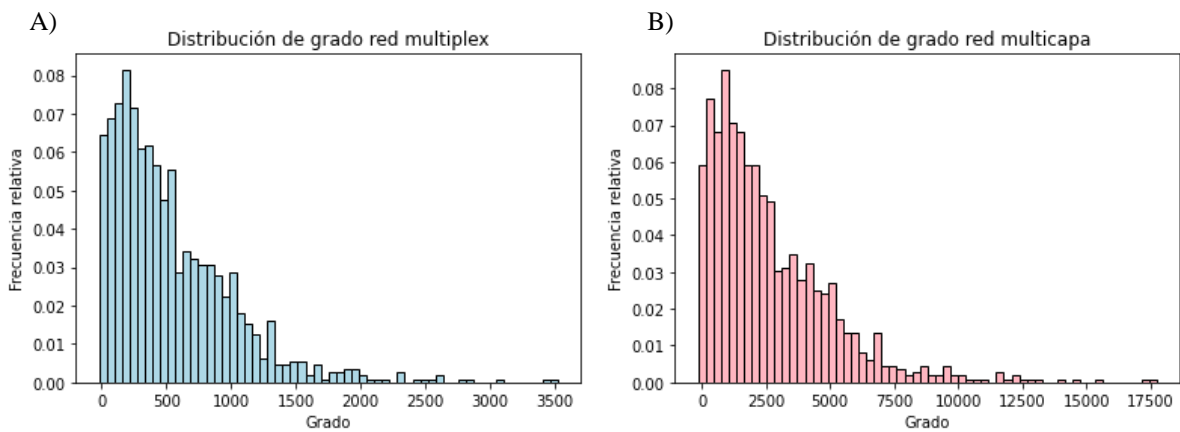
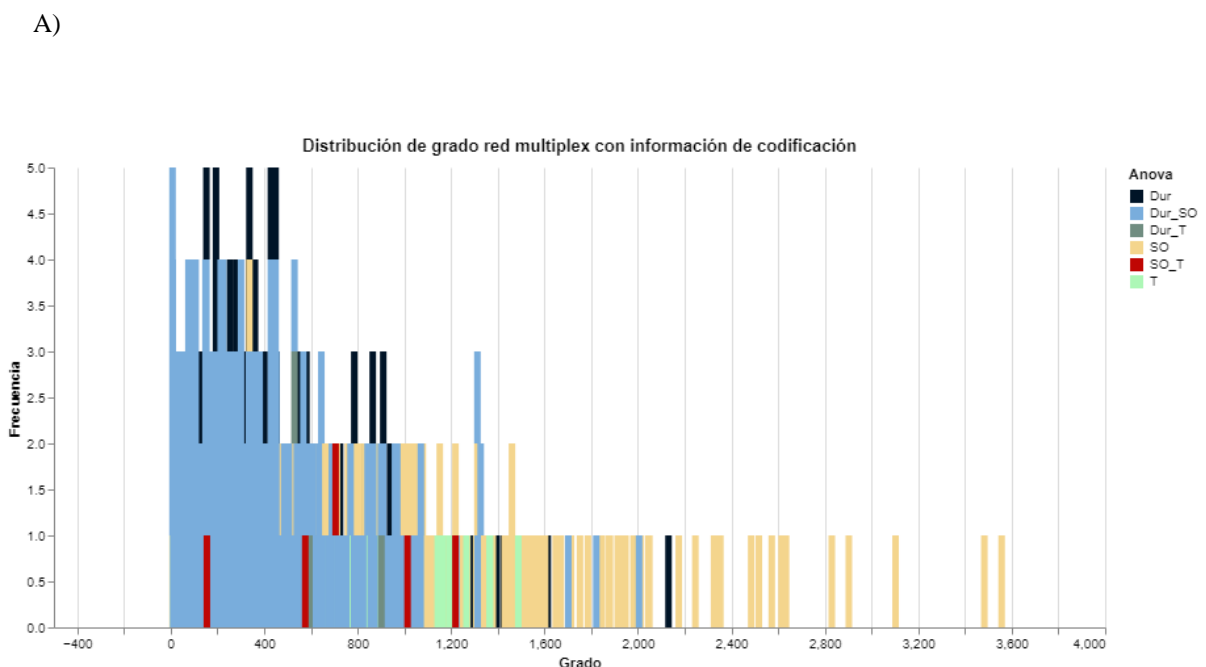


Figura 20. **Distribuciones de grado.** Distribuciones de grado de los modelos multicapa construidos. A) Distribución de grado en la red multiplex. B) Distribución de grado en la red Multicapa.

Al graficar las distribuciones de grado agregando en la visualización los parámetros de la SCT (**Figura 21**), se observa que los nodos que representan a neuronas que modulan su tasa con respecto a ciertos parámetros específicos (orden serial) presentan grados más altos.



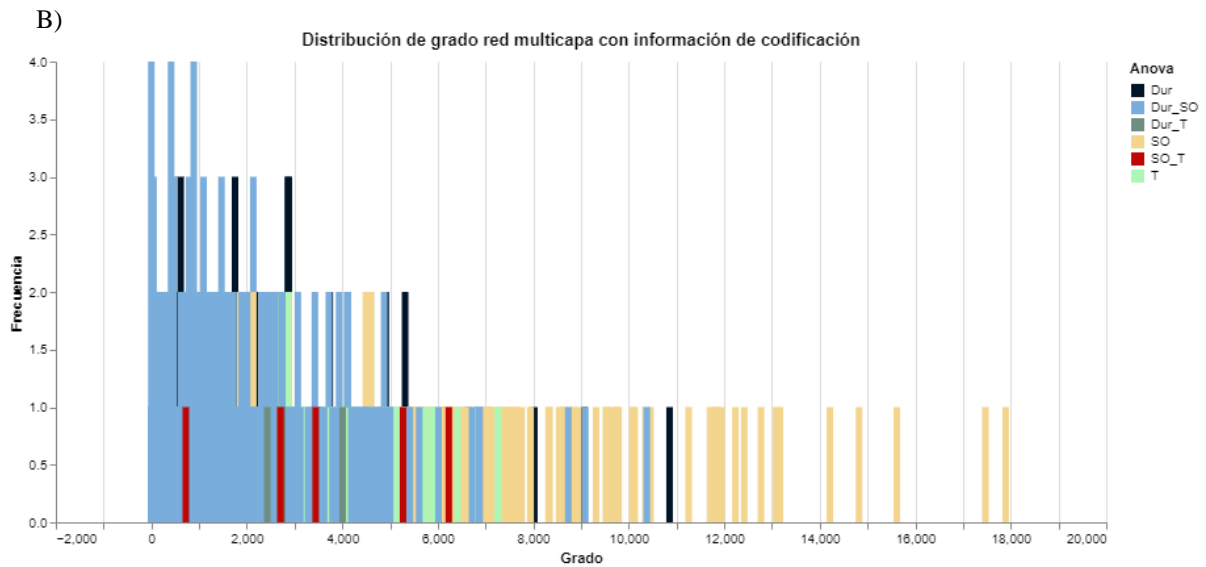


Figura 21. **Distribuciones de grado2.** Distribuciones de grado de los modelos multicapa construidos teniendo en cuenta los parámetros de la SCT a los que las neuronas/nodos responden modulando su tasa de manera selectiva. A) Red Multiplex. B) Red Multicapa.

Al visualizar la información de las distancias geodésicas en las redes con matrices de distancias, se encontró que el número más alto de pasos para llegar de un nodo a otro disminuyó en comparación a lo descrito en las redes monocapa. El número más alto en el caso de la red multiplex quedó en 4 y en el caso de la red multicapa quedó en 3.

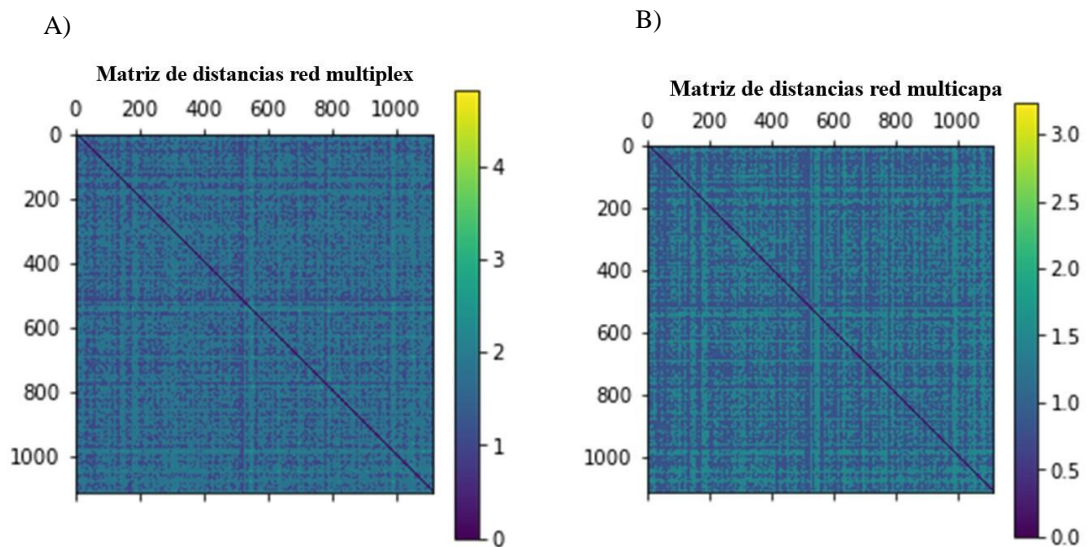


Figura 22. **Matrices de distancia.** Matrices con la información de las distancias geodésicas entre cada par de nodos en las redes multiplex y multicapa. A) Matriz red multiplex. B) Matriz red multicapa.

## Modelo nulo

En la **Figura 23** se observan las entradas calculadas para la generación de modelos nulos a partir del modelo de bloques estocásticos con los datos de la red I-1.

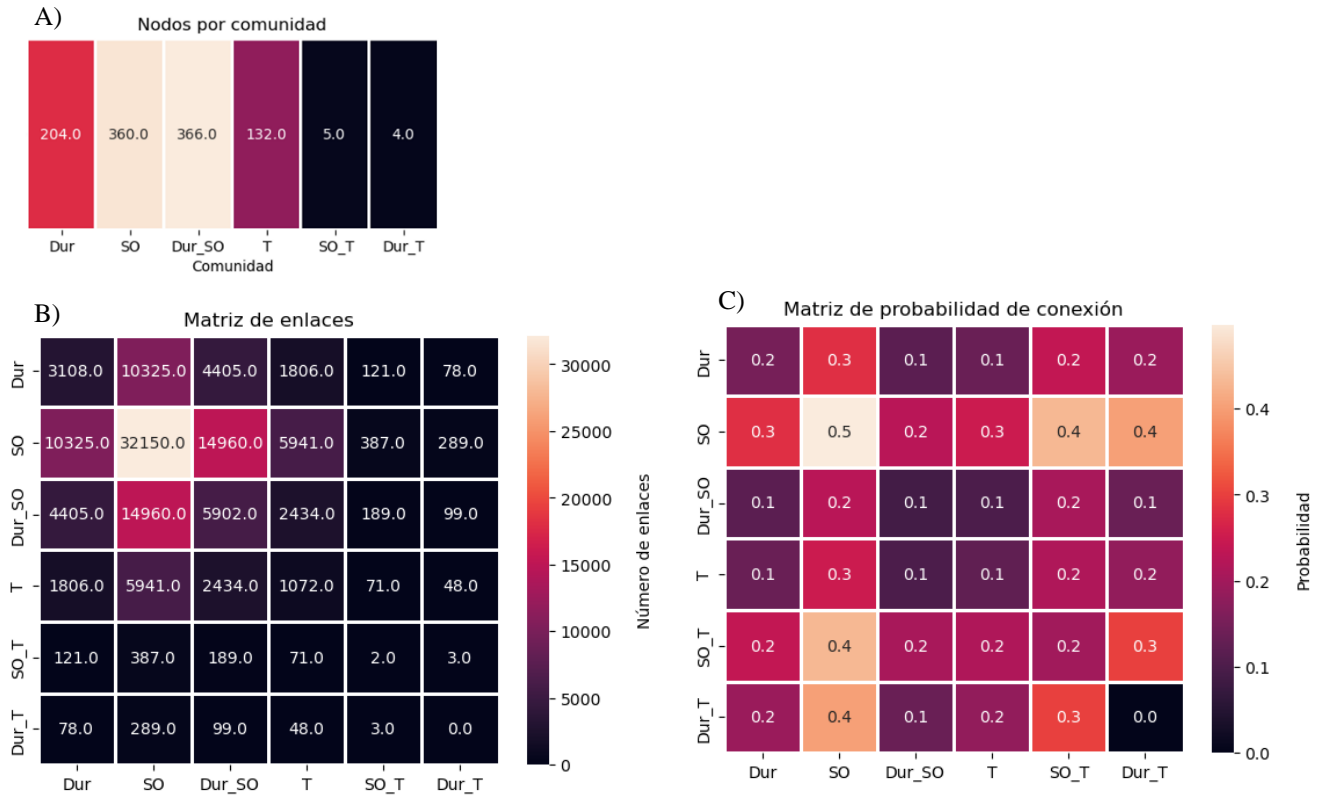
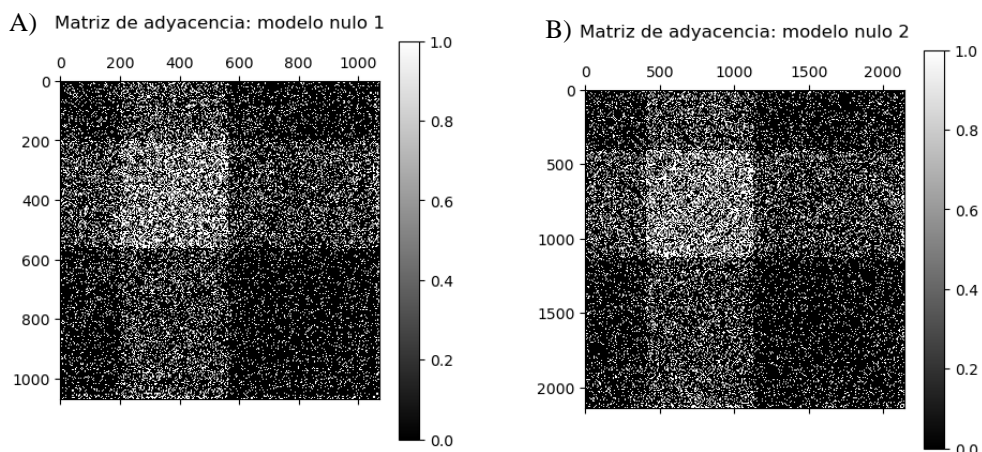


Figura 23. **Entradas para MBE.** Visualización de las entradas calculadas para generar nuevas redes utilizando el modelo de bloques estocásticos. A) Clasificación de nodos en bloques/comunidades y cuantificación de los tamaños de estos bloques. B) Matriz de conteos de enlaces entre bloques/comunidades. C) Matriz de probabilidad de conexión entre bloques.

A partir de las entradas calculadas se generaron 4 modelos de diferente tamaño para probar la efectividad del algoritmo, sus matrices de adyacencia se observan en la **Figura 24**.



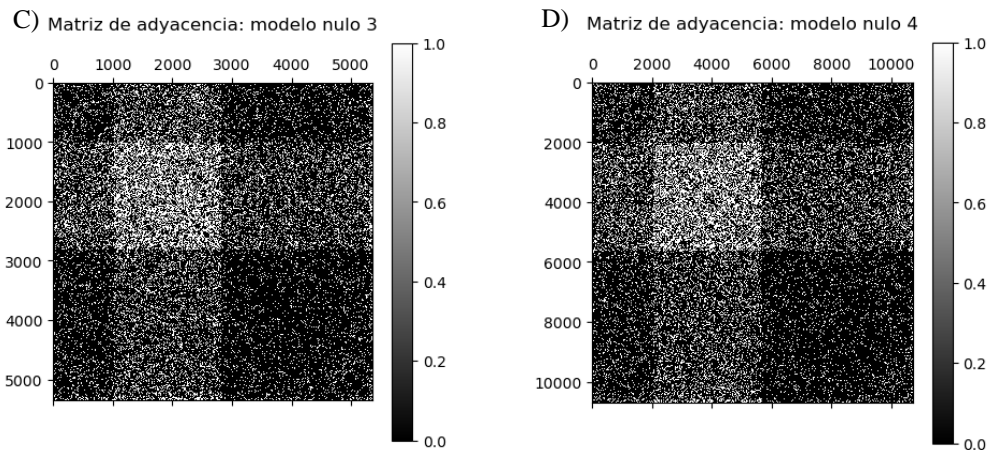


Figura 24. **Modelos nulos generados.** Matrices de adyacencia de los modelos nulos generados a partir del MBE. A) Red con el mismo número de nodos que la red original. B) Red con el doble de nodos que la red original. C) Red con 5 veces el número de nodos que la red original. D) Red con 10 veces el número de nodos que la red original.

### Discusión y conclusiones

Los resultados presentados en este apéndice son preliminares para poder continuar con la investigación de los modelos generados en la presente tesis. En el apartado de modelos nulos, se logró utilizar la formulación clásica del modelo de bloques estocásticos definida en el artículo de Peixoto (2017), ‘*Nonparametric Bayesian inference of the microcanonical stochastic block model*’, para generar modelos de redes del mismo y de diferente tamaño que la red inferida original, y que mantienen una estructura modular específica independientemente del número de nodos que posean. A partir de las redes generadas es posible hacer pruebas estadísticas para corroborar la importancia de diversos atributos encontrados, como, la longitud característica, las distancias geodésicas entre parejas de nodos, la densidad, etc [77]. Por otra parte, en el apartado de redes multicapa, se consiguió construir dos modelos que describen las diferentes duraciones de la tarea de sincronización-continuación en una sola red. El incremento en los valores de las distribuciones de grado corresponde de manera lógica al incremento de enlaces por construcción; la forma de las distribuciones sugiere la existencia de nodos/neuronas cuya actividad es similar a través de las diferentes duraciones ganando como consecuencia enlaces no solo dentro de su capa, pero con otras capas. Y las matrices de distancia indican que el incremento de enlaces en las redes impacta en los caminos de la red, acortándolos, la interpretación biológica de este acortamiento de caminos es uno de los próximos pasos a tomar para continuar explorando a las redes multicapa como herramienta de análisis de registros neuronales.

## Referencias

1. Barabási, A. L. (2013). *Network science*. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 371(1987), 20120375.
2. Barabási, AL. (2016). *Network Science*. Cambridge University Press.
3. Euler, L. (1741). *Solutio problematis ad geometriam situs pertinentis*. *Commentarii academiae scientiarum Petropolitanae*, 128-140.
4. M.Newman. (2018) *Networks*. Oxford University Press.
5. Beveridge, A., & Shan, J. (2016). *Network of thrones*. *Math Horizons*, 23(4), 18-22.
6. Barabási, AL. (2016) *Communities*. *Network Science* (pp. 324-376).Cambridge University Press.
7. Aric A. Hagberg, Daniel A. Schult and Pieter J. Swart,. (2008) “*Exploring network structure, dynamics, and function using NetworkX*”, in *Proceedings of the 7th Python in Science Conference (SciPy2008)*, G ael Varoquaux, Travis Vaught, and Jarrod Millman (Eds), (Pasadena, CA USA), pp. 11–15,
8. Trudeau, R. J. (2013). *Introduction to graph theory*. Courier Corporation.
9. Page, L., Brin, S., Motwani, R., & Winograd, T. (1999). *The PageRank citation ranking: Bringing order to the web*. Stanford InfoLab.
10. Albert, R., Jeong, H., & Barabási, A. L. (1999). *Diameter of the world-wide web*. *Nature*, 401(6749), 130-131.
11. Espinal-Enr iquez, J., & Larralde, H. (2015). *Analysis of Mexico’s narco-war network (2007–2011)*. *PLoS One*, 10(5), e0126503.
12. Dell, M. (2015). *Trafficking networks and the Mexican drug war*. *American Economic Review*, 105(6), 1738-79.
13. Anderson R. M. & May R. M. (1991) *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*.Oxford University Press, 199
14. Barabási, AL. (2016) *Spreading Phenomena*. *Network Science* (pp. 379-433). Cambridge University Press.

15. Guruharsha, K. G., Rual, J. F., Zhai, B., Mintseris, J., Vaidya, P., Vaidya, N., ... & Artavanis-Tsakonas, S. (2011). *A protein complex network of Drosophila melanogaster*. *Cell*, 147(3), 690-703.
16. Bergholdt, R., Størling, Z. M., Lage, K., Karlberg, E. O., Ólason, P. Í., Aalund, M., ... & Pociot, F. (2007). *Integrative analysis for finding genes and networks involved in diabetes and other complex diseases*. *Genome biology*, 8(11), 1-12.
17. Alcalá-Corona, S. A., de Anda-Jáuregui, G., Espinal-Enríquez, J., & Hernández-Lemus, E. (2017). *Network modularity in breast cancer molecular subtypes*. *Frontiers in physiology*, 8, 915.
18. Bartsch RP, Liu KKL, Bashan A, Ivanov PC. (2015) *Network Physiology: How Organ Systems Dynamically Interact*. *PLoS ONE* 10(11): e0142143. doi: 10.1371/journal.pone.0142143
19. Cook, S. J., Jarrell, T. A., Brittin, C. A., Wang, Y., Bloniarz, A. E., Yakovlev, M. A., ... & Emmons, S. W. (2019). *Whole-animal connectomes of both Caenorhabditis elegans sexes*. *Nature*, 571(7763), 63-71.
20. Honey, C. J., Kötter, R., Breakspear, M., & Sporns, O. (2007). *Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 10240–10245.
21. Stam, C. J., van Straaten, E. C. W., Van Dellen, E., Tewarie, P., Gong, G., Hillebrand, A., . . . Van Mieghem, P. (2016). *The relation between structural and functional connectivity patterns in complex brain networks*. *International Journal of Psychophysiology*, 103, 149–160
22. Bassett, D. S., & Sporns, O. (2017). *Network neuroscience*. *Nature neuroscience*, 20(3), 353-364.
23. Serrano-Reyes, M., García-Vilchis, B., Reyes-Chapero, R., Cáceres-Chávez, V. A., Tapia, D., Galarraga, E., & Bargas, J. (2020). *Spontaneous activity of neuronal ensembles in mouse motor cortex: changes after gabaergic blockade*. *Neuroscience*, 446, 304-322.
24. Van den Heuvel, M. P., Mandl, R. C., Stam, C. J., Kahn, R. S., & Pol, H. E. H. (2010). *Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis*. *Journal of Neuroscience*, 30(47), 15915-15926.
25. Carrillo-Reid, L., Han, S., O'Neil, D., Taralova, E., Jebara, T., & Yuste, R. (2021). *Identification of Pattern Completion Neurons in Neuronal Ensembles Using Probabilistic Graphical Models*. *Journal of Neuroscience*, 41(41), 8577-8588.

26. Koren, V., Bondanelli, G., & Panzeri, S. (2023). *Computational methods to study information processing in neural circuits*. Computational and Structural Biotechnology Journal.
27. Yuste, R. (2015). *From the neuron doctrine to neural networks*. Nature reviews neuroscience, 16(8), 487-497.
28. Averbeck, B. B., Latham, P. E., & Pouget, A. (2006). *Neural correlations, population coding and computation*. Nature reviews neuroscience, 7(5), 358-366
29. McDonnell, M. D., Ikeda, S., & Manton, J. H. (2011). *An introductory review of information theory in the context of computational neuroscience*. Biological cybernetics, 105, 55-70.
30. Shannon CE (1948) *A mathematical theory of communication*. BellSyst Tech J 27:379–423
31. Hernández-Lemus, E., & Siqueiros-García, J. M. (2013). *Information theoretical methods for complex network structure reconstruction*. Complex Adaptive Systems Modeling, 1(1), 1-22.
32. Bear, M., Connors, B., Paradiso, M. (2016). *Neuroscience: exploring the brain*. Philadelphia :Wolters Kluwer,
33. Gazzaniga, M. S., & Mangun, G. R. (2014). *The cognitive neurosciences* (5th ed.). Boston Review.
34. Costa A., Gangi A., Glavich E., Levinas M. L., Lindman A., Onna A., Rieznik M., Sauro S. y Szapiro A. (2008). *La naturaleza del tiempo. Usos y representaciones del tiempo en la historia*. Biblos
35. Zarco, W (2011). *Actividad neuronal en dos áreas de la corteza premotora medial del primate durante la producción de intervalos de tiempo*. [Tesis de doctorado no publicada]. Universidad Nacional Autónoma de México.
36. Pöppel, E. (1997). *A hierarchical model of temporal perception*. Trends in cognitive sciences, 1(2), 56-61.
37. Bradshaw, C., Szabadi, E., (1997). *Time and behaviour: psychological and behavioural analyses*. North-Holland.
38. Meck, W. (2003). *Functional and neural mechanisms of interval timing*. CRC.



39. Tsao, A., Yousefzadeh, S. A., Meck, W. H., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2022). *The neural bases for timing of durations*. *Nature Reviews Neuroscience*, 23(11), 646-665.
40. Treisman, M. (1963) *Temporal discrimination and the indifference interval: implications for a model of the "internal clock"*. *Psychol. Monogr. Gen. Appl.* 77, 1–31.
41. Buonomano, D. V. & Laje, R.(2010) *Population clocks: motor timing with neural dynamics*. *Trends Cogn. Sci.* 14, 520–527.
42. Buhusi, C. V., & Meck, W. H. (2005). *What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing*. *Nature reviews neuroscience*, 6(10), 755-765.
43. Bartolo, R., Prado, L., & Merchant, H. (2014). Information processing in the primate basal ganglia during sensory-guided and internally driven rhythmic tapping. *Journal of Neuroscience*, 34(11), 3910-3923.
44. Coull, J. T., Cheng, R. K., & Meck, W. H. (2011). *Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing*. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 3-25.
45. Stauffer, C.C., Haldemann, J., Troche, S.J. & Rammsayer, T.H. (2012) *Auditory and visual temporal sensitivity: evidence for a hierarchical structure of modality-specific and modality-independent levels of temporal information processing*. *Psychol. Res.*, 76, 20–31.
46. , W.H. (2013) *Neural basis of the perception and estimation of time*. *Annu. Rev. Neurosci.*, 36, 313–336.
47. Gámez J, Mendoza G, Prado L, Betancourt A, Merchant H (2019) *The amplitude in periodic neural state trajectories underlies the tempo of rhythmic tapping*. *PLoS Biol* 17(4):e3000054
48. Merchant H, Grahn J, Trainor L, Rohrmeier M, Fitch WT.(2015) *Finding the beat: a neural perspective across humans and non-human primates*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 370(1664): 20140093.
49. Gámez, J., Yc, K., Ayala, Y. A., Dotov, D., Prado, L., & Merchant, H. (2018). *Predictive rhythmic tapping to isochronous and tempo changing metronomes in the nonhuman primate*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1423(1), 396-414.
50. Szűcs, A. (1998). *Applications of the spike density function in analysis of neuronal firing patterns*. *Journal of neuroscience methods*, 81(1-2), 159-167.

51. Merchant, H., Zarco, W., Pérez, O., Prado, L., & Bartolo, R. (2011). *Measuring time with different neural chronometers during a synchronization-continuation task*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(49), 19784-19789.
52. Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., ... & Duchesnay, E. (2011). *Scikit-learn: Machine learning in Python*. *the Journal of machine Learning research*, 12, 2825-2830.
53. Virtanen, P., Gommers, R., Oliphant, T. E., Haberland, M., Reddy, T., Cournapeau, D., ... & Van Mulbregt, P. (2020). *SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python*. *Nature methods*, 17(3), 261-272.
54. Berger, V. W., & Zhou, Y. (2014). *Kolmogorov–smirnov test: Overview*. Wiley statsref: Statistics reference online.
55. Aynaud, T. (2018). Community detection for NetworkX's documentation
56. Newman, M. E. (2003). *Mixing patterns in networks*. *Physical review E*, 67(2), 026126.
57. Agresti A. (1990) *Categorical Data Analysis*. John Wiley and Sons, New York.
58. Berkopce, A. (2007). *HyperQuick algorithm for discrete hypergeometric distribution*. *Journal of Discrete Algorithms*, 5(2), 341-347.
59. Timme, N. M., & Lapish, C. (2018). A tutorial for information theory in neuroscience. *eneuro*, 5(3).
60. Dimitrov, A. G., Lazar, A. A., & Victor, J. D. (2011). *Information theory in neuroscience*. *Journal of computational neuroscience*, 30(1), 1-5.
61. Borst, A., & Theunissen, F. E. (1999). *Information theory and neural coding*. *Nature neuroscience*, 2(11), 947-957.
62. Rossi-Pool, R., Zainos, A., Alvarez, M., Zizumbo, J., Vergara, J., & Romo, R. (2017). *Decoding a decision process in the neuronal population of dorsal premotor cortex*. *Neuron*, 96(6), 1432-1446.
63. Xiaoli Li; Gaoxiang Ouyang (2010). *Estimating coupling direction between neuronal populations with permutation conditional mutual information*. *Signal Processing in Neuroscience*, 52(2), 497–507.

64. Stam, C. J., & Reijneveld, J. C. (2007). *Graph theoretical analysis of complex networks in the brain*. *Nonlinear biomedical physics*, 1(1), 1-19.
65. Grigorov, M. G. (2005). *Global properties of biological networks*. *Drug discovery today*, 10(5), 365-372.
66. Coull, J. T., Vidal, F., Nazarian, B., & Macar, F. (2004). *Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation*. *Science*, 303(5663), 1506-1508.
67. Macar, F., Coull, J., & Vidal, F. (2006). *The supplementary motor area in motor and perceptual time processing: fMRI studies*. *Cognitive processing*, 7(2), 89-94.
68. Bernhardt, R. V., Bernhardt, L. E. V., & Eugénín, J. (2017). *What is neural plasticity?*. *The plastic brain*, 1-15.
69. Marder, E. (2011). *Variability, compensation, and modulation in neurons and circuits*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement\_3), 15542-15548.
70. Parthasarathy, A., Herikstad, R., Bong, J. H., Medina, F. S., Libedinsky, C., & Yen, S. C. (2017). *Mixed selectivity morphs population codes in prefrontal cortex*. *Nature neuroscience*, 20(12), 1770-1779.
71. Merchant, H., Pérez, O., Bartolo, R., Méndez, J. C., Mendoza, G., Gámez, J., ... & Prado, L. (2015). *Sensorimotor neural dynamics during isochronous tapping in the medial premotor cortex of the macaque*. *European Journal of Neuroscience*, 41(5), 586-602.
72. Aleta, A., & Moreno, Y. (2019). *Multilayer networks in a nutshell*. *Annual Review of Condensed Matter Physics*, 10, 45-62.
73. Buldú, J. M., & Porter, M. A. (2018). *Frequency-based brain networks: From a multiplex framework to a full multilayer description*. *Network Neuroscience*, 2(4), 418-441.
74. Váša, F., & Mišić, B. (2022). *Null models in network neuroscience*. *Nature Reviews Neuroscience*, 1-12.
75. Peixoto, T. P. (2017). *Nonparametric Bayesian inference of the microcanonical stochastic block model*. *Physical Review E*, 95(1), 012317.
76. De Domenico, M., Porter, M. A., & Arenas, A. (2015). *MuxViz: a tool for multilayer analysis and visualization of networks*. *Journal of Complex Networks*, 3(2), 159-176.

77. Klimm, F., Bassett, D. S., Carlson, J. M. & Mucha, P. J. (2014) *Resolving structural variability in network models and the brain*. PLoS Comput. Biol. 10, e1003491.