



UNIVERSIDAD CENTRAL DE
VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BIOLOGÍA

ESTUDIO COMPARATIVO DE CONECTOMAS DE NEMÁTODOS CON MÉTRICAS DE COMPLEJIDAD

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

Presentado ante la Ilustre Universidad Central de Venezuela, por la bachiller Rosana M. San Vicente V. como requisito parcial para optar al título de Licenciada en Biología

Tutores: Prof. Antonio Rueda.
Prof. Miguel Martín Landrove.

Asesora académica: Profa. Roxana Gajardo

CARACAS, VENEZUELA
JUNIO, 2017

**DEL EXAMEN PÚBLICO Y SOLEMNE DEL TRABAJO ESPECIAL
DE GRADO DEL LA Br. Rosana M. San Vicente V.**

Quienes suscribimos, miembros del jurado evaluador designado por el Consejo de la Escuela de Biología de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela para examinar el Trabajo Especial de Grado del Br. Rosana M. San Vicente V, C.I: 18601263, titulado "**Estudio comparativo de conectomas de nemátodos con métricas de complejidad**", para optar al título de Licenciada en Biología, considerando que dicho trabajo cumple con los requisitos exigidos en los reglamentos respectivos lo consideramos **APROBADO**.

Para dar fe de ello se levanta la presente acta en Caracas, a los 19 días del mes de junio del año 2017, dejando constar que la Profa. Roxana Gajardo actuó como coordinadora del jurado examinador.




Profa. Rosa Mujica




Prof. Giovanni Angiolillo

Prof. Antonio Rueda
(Tutor 1)



Prof. Miguel Martín
(Tutor 2).



Profa. Roxana Gajardo
(Asesora académica)

Índice de contenido

Dedicatoria.....	v
Agradecimientos.....	vi
Resumen.....	vii
Introducción.....	1
Análisis de redes.....	2
Teoría de grafos.....	3
Aplicación de teoría de grafo en redes neuronales.....	4
Representaciones de conectomas.....	5
Definiciones de conexión.....	7
Características de un único nodo a escala local.....	8
Escala global como suma total de medidas.....	10
Medidas de Centralidad.....	12
Centralidad según grado.....	12
Centralidad según cercanía.....	12
Centralidad según <i>Betweenness</i>	12
Centralidad Page Rank.....	13
Uso de nematodos como modelo conectómico.....	13
Faringe.....	14
Antecedentes.....	15

Objetivos.....	23
Objetivo general	23
Objetivos específicos.....	23
Materiales y métodos.....	24
Nivel de investigación	24
Diseño de investigación.....	24
Modelo biológico.....	24
Muestra	24
Técnicas e instrumentos.....	25
Resultados.....	26
Representaciones de conectomas mediante grafos	26
Comparación estructural de redes de tipo “mundo pequeño” con conectomas de faringes en los nemátodos	32
Robustez a ataques dirigidos	41
Entropía de Shannon (en bloque)	44
Longitud de compresión.....	45
BDM - Block Decomposition Method ("Método de descomposición en bloques")	47
Discusión	49
Conclusiones.....	59
Bibliografía.....	61

Dedicatoria

A mis padres, Eladia Véliz y Roberto San Vicente por su apoyo incondicional. Y a mi hermana Patricia San Vicente, que siempre vivirá en mi mente y corazón.

Agradecimientos

A mis padres, Eladia Véliz y Roberto San Vicente por ser excelente padres. A mi hermano, Juan Carlos, que inicialmente me entusiasmó a estudiar esta bella carrera, y a toda mi familia por su apoyo incondicional.

A mis tutores: el profesor Antonio Rueda, por introducirme al mundo de la bioinformática y contribuir en mi formación como investigadora. Al profesor Miguel Martín por sus valiosas observaciones y su entusiasmo al proyecto.

A la profesora Roxana Gajardo por su calidad humana, gracias por estar siempre pendiente y dispuesta a ayudarme.

A mi colega, Yurianni Arias, por brindarme su amistad en las buenas y en las malas.

Resumen

En neurociencias, se cree en la existencia de una relación causal entre la estructura de las conexiones neuronales y el comportamiento de los organismos. Se llama conectoma al mapa anatómico que describe la estructura de conexiones interneuronales de un organismo. Los conectomas son analizados utilizando las herramientas matemáticas de la teoría de grafos. Los nemátodos *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) y *Pristionchius pacificus* (*P. pacificus*) son modelos biológicos simples que han sido identificados como poseedores de una red neuronal faringeal homóloga, teniendo el *Pristionchius pacificus* una conducta alimentaria más compleja. A través de estudios de fisiología comparativa y conectómica, se ha formulado la hipótesis que diferencias de complejidad en las estrategias de obtención de alimento de estos nemátodos se deben a diferencias estructurales de sus conectomas. Sin embargo, el alcance limitado de varios descriptores estructurales en redes biológicas ha dificultado el estudio comparativo de las especies. En este trabajo se exploró el uso de diferentes descriptores estructurales para realizar un estudio comparativo de los conectomas de las faringes de *C. elegans* y *P. pacificus* y verificar la hipótesis de una relación entre complejidad estructural y complejidad de comportamiento en estos organismos. Se consiguieron propiedades de organización estructural del tipo “*mundo pequeño*” en los conectomas de las faringes de ambos nematodos. Además, varios descriptores estructurales, como coeficiente de agrupamiento, entropía de Shannon y estimación de complejidad Kolmogorov, entre otros, arrojan evidencia de una mayor complejidad estructural en el conectoma de *P. pacificus*.

Palabras clave: Conectoma, *C. elegans*, *P. pacificus*, Nematodos, Complejidad de Kolmogorov

Introducción

Por muchos años la neurociencia ha tenido como objetivo final estudiar el comportamiento humano. Para elucidar la existencia de una relación causal entre las funciones neuronales y el comportamiento es necesario estudiar la estructura de las redes neuronales y cómo sus cambios pueden afectar a la conducta. El estudio estructural de las conexiones de los sistemas nerviosos de los animales es un enfoque de la anatomía neuronal (Ramon y Cajal, 1894), que hoy en día es llamado “conectómica” (Sporns *et al.*, 2005) y utiliza técnicas propias de la teoría de grafos. El interés en estos estudios ha aumentado recientemente gracias al mejoramiento de las técnicas de imagenología que se han vuelto capaces de identificar conexiones tanto a nivel macroscópico, entre distintas regiones del cerebro, como microscópico, a nivel de neuronas individuales. Además, mediante el uso de herramientas de análisis de redes complejas se han podido elucidar relaciones entre conectividad estructural y funcional (Achacoso y Yamamoto, 1991). Analizando las dinámicas no lineales y las poblaciones de las redes neuroanatómicas (conectividad estructural), se ha logrado encontrar patrones de conectividad funcional e interacciones causales (conectividad efectiva) (Kaiser, 2011).

El análisis de redes mediante teoría de redes provee grandes ventajas en investigaciones de conectómica. Primero, las redes proveen una abstracción que reduce la complejidad del análisis anatómico. El cerebro humano muestra una gran variabilidad en cuanto a tamaño y forma de la superficie (Van Essen y Drury, 1997), información que se puede ignorar en un grafo. Obviar algunas características puede ayudar a identificar similitudes y diferencias entre las organizaciones de las redes neuronales. Segundo, se ha

encontrado evidencia de la presencia de varios rasgos estructurales de las redes cerebrales, tales como las características de “mundo pequeño”(Watts yStogatz, 1998) en redes cerebrales humanas y en otras especies animales, incluyendo el nematodo *C. elegans*. Estas características de organización hacen viables las comparaciones entre redes neuronales de diferentes especies (Rubinov y Sporns, 2010) al igual que comparaciones entre diferentes tipos de redes (por ejemplo, una red funcional contra una red estructural), de igual manera se puede comparar una red correspondiente al conectoma de un paciente contra uno de un individuo sano (Bullmore y Sporns, 2009).

Recientemente se realizó el primer estudio anatómico comparativo de conectomas de una unidad funcional grande (la faringe) entre dos especies de nemátodos (*C. elegans* y *P. pacificus*) morfológicamente iguales (Bumbarger *et al.*, 2013). En este estudio se planteó la hipótesis de correlación entre complejidad estructural del conectoma con la complejidad conductual de los animales. Para corroborar la existencia de esta relación se requieren descriptores de complejidad de redes biológicas que la evidencien (Bumbarger *et al.*, 2013).

El propósito de este trabajo investigativo es generar descriptores de complejidad para redes neuronales mediante métricas de teoría de información algorítmica y teoría de grafos, a modo de comparar complejidad de redes neuronales entre *C. elegans* y *P. pacificus*, así como también verificar la hipótesis de correlación entre complejidad estructural de conectomas y complejidad del comportamiento de alimentación en estos organismos.

Análisis de redes

El análisis de redes se originó del campo de las matemáticas llamado teoría de grafos, que luego dio paso a áreas de estudio como el análisis de redes sociales y tróficas.

El uso de análisis de redes en neurociencias es relativamente reciente y motivado por el aumento de la información anatómica disponible a través de las técnicas modernas de imagenología (Sporns *et al.*, 2004).

Teoría de grafos

Antes de entender teoría de grafos es necesario saber qué es un grafo. Los grafos son conjuntos de nodos (también llamados vértices) y conexiones (también llamados aristas o vínculos). Los vínculos pueden ser no dirigidos, siendo bidireccionales entre los elementos que conectan, o dirigidos, cuando se incluye un origen y destino entre los elementos conectados. Un camino es un recorrido por el grafo donde cada nodo es visitado una vez. Un ciclo es un recorrido cerrado, es decir, un camino que regresa al primer nodo visitado (Kaiser, 2011).

La teoría de grafos tiene un origen histórico ampliamente conocido. En 1736, Leonard Euler planteó con un grafo (figura. 1) el entonces popular problema recreativo de cruzar todos los puentes sobre el río Pregel en Königsberg exactamente una vez, con la condición de que el recorrido permitiera a la persona que lo realizara regresar al punto de origen. Euler llegó a la conclusión de que era imposible realizar este recorrido dada la topología de los puentes (Kaiser, 2011).

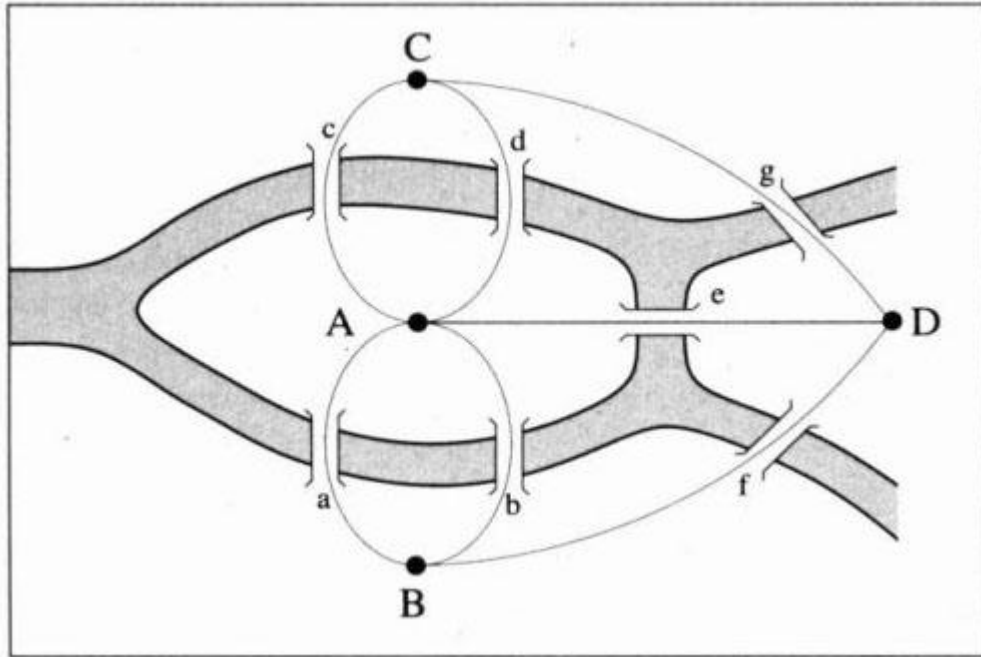


Figura 1. Representación del problema de Euler de los puentes de Königsberg. Imagen tomada de <http://physics.weber.edu/carroll/honors/konigsberg.htm>

Muchos otros problemas con interacciones entre elementos pueden ser estudiados usando representaciones con grafos.

Aplicación de teoría de grafo en redes neuronales

Para redes neuronales, los nodos representan neuronas o áreas del cerebro y las aristas axones o fibras nerviosas. En este caso las aristas representan una conectividad estructural. Alternativamente, las aristas pueden representar correlación entre los patrones de actividad de los nodos, mostrando así una conectividad funcional. Finalmente, una arista dirigida entre dos nodos puede existir si la actividad en un nodo modula la actividad del otro nodo formando una conectividad efectiva (Sporns *et al.*, 2004). Entre los factores que se buscan describir en modelos de redes cerebrales están las propiedades funcionales de los nodos.

Mediante métodos de análisis de redes, se han identificado varios cambios en redes cerebrales durante el envejecimiento y patologías, lo que puede permitir su uso como biomarcadores para aplicaciones clínicas. Durante el envejecimiento, por ejemplo, la conectividad funcional sea a nivel local (área del cerebro) o global es reducida, afectando la eficiencia de transmisión de información en regiones del cerebro (Achard y Bullmore, 2007). En pacientes de esquizofrenia, estructuras conocidas como “mundo pequeño” también se encontraron alteradas en relación a la conectividad funcional de personas sanas (Micheloyannis *et al.*, 2006), al igual que en pacientes de Alzheimer (He *et al.*, 2008; Stam *et al.*, 2007) y epilepsia (Bettus *et al.*, 2008 Chavez *et al.*, 2010).

Representaciones de conectomas

Para representar información sobre conectividad cerebral, se pueden utilizar representaciones alternativas de los grafos como las matrices de adyacencia (Figura. 2.b). Por ejemplo, para representar un grafo no ponderado, si una conexión entre dos nodos es encontrada, el valor ‘1’ es introducido en la matriz de adyacencia; el valor ‘0’ define ausencia de conexiones o casos donde la existencia de conexiones no fueron probadas (Figura 2.B)(Kaiser, 2011).

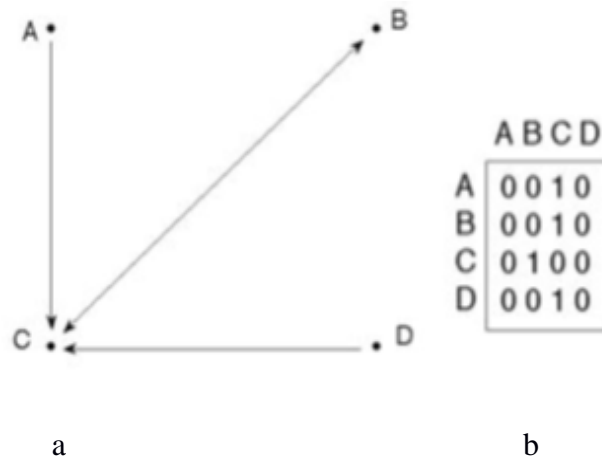


Figura 2. Representaciones de grafos. (a) Grafo dirigido, ($C \leftrightarrow B$) siendo equivalente a un par de vínculos dirigidos en ambas direcciones. (b) El mismo grafo representado en forma de matriz de adyacencia donde un valor de 1 denota la existencia de un vínculo y 0 la ausencia de un vínculo. En este ejemplo, la fila de letras muestra conexiones salientes de un nodo y la columna conexiones entrantes. Imagen tomada *de* Kaiser (2011).

La forma clásica para conseguir la conectividad estructural es inyectando tinte en la región del cerebro en estudio. El tinte es luego tomado por las dendritas y cuerpo celular, se propaga ya sea en sentido anterógrado (del soma al sinapsis) o retrógrado. Después de un tiempo determinado, el tejido neuronal es seccionado y el tinte puede indicar el origen y el destino de los tractos corticales (Kaiser, 2011).

El modo de trabajo para producir data de conectividad humana comienza con el escaneo de imágenes de resonancia magnética (IRM) (Figura 3). Para establecer conectividad funcional debe llevarse a cabo y registrarse una serie cronológica de la actividad cerebral en diferentes regiones. Esta matriz puede ser interpretada directamente como una matriz con peso que puede ser transformada en una matriz binaria en el que sólo valores por encima de un umbral son representados como una conexión en la red (Kaiser, 2011).

Para establecer conectividad estructural, se puede usar imágenes con tensor de difusión (*diffusion tensor imaging* DTI, por sus siglas en inglés). Luego, con el uso de marcadores determinados, el número de líneas o vías entre regiones del cerebro pueden ser representadas en una matriz (Kaiser, 2011).

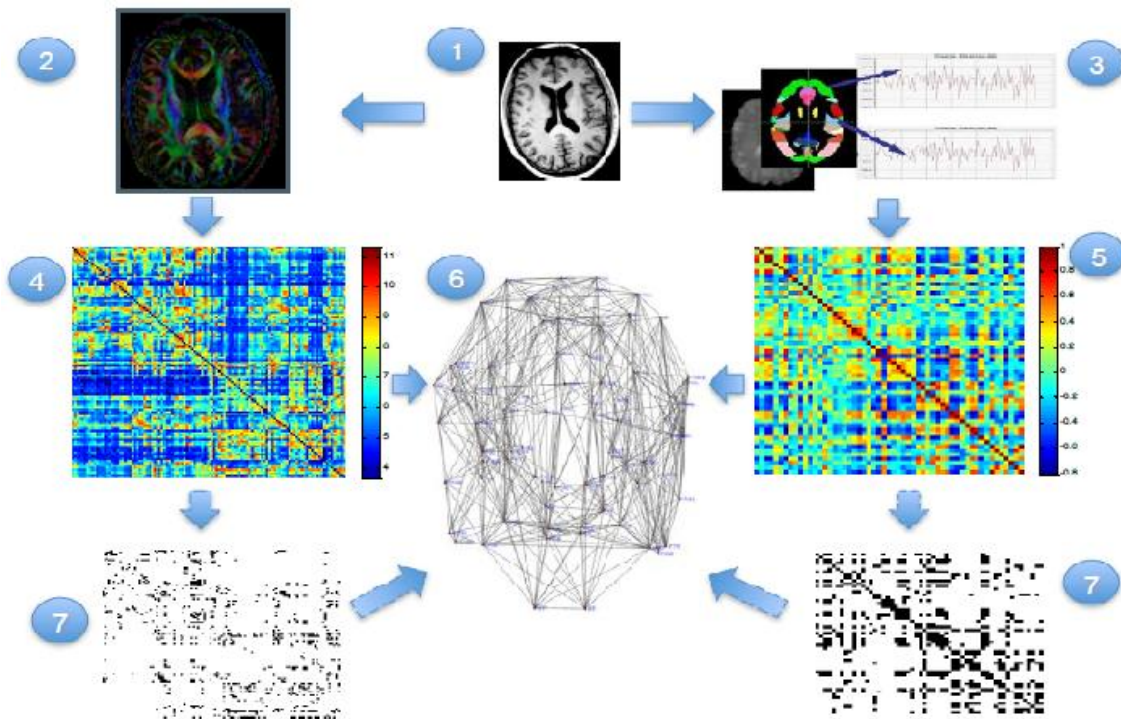


Figura 3. Proceso para el análisis de conectividad estructural y funcional a partir de IRM de alta resolución anatómica. (1) La conectividad funcional puede ser obtenida a partir de las imágenes de series cronológicas de la actividad cerebral en diferentes regiones (3). Las correlaciones entre las series cronológicas de diferentes regiones del cerebro pueden ser detectadas y representadas en una matriz de correlación (5). Esta matriz puede directamente ser interpretada como una red con peso (5) o puede ser binarizada de tal forma que únicamente valores por encima de un umbral sean representados como una conexión en la red (7). Para establecer conectividad estructural, imágenes con tensor de difusión espectral puede ser aplicada (2). Usando un marcado determinístico, por ejemplo, el número de fibras nerviosas entre regiones del cerebro puede ser representado en una matriz (4). Esta matriz con peso puede ser analizada directamente (6) o umbralizada de forma que se representen conexiones únicamente si un número mínimo de fibras han sido alcanzadas (7). Imagen tomada de Kaiser (2011).

Definiciones de conexión

Las conexiones binarias sólo reportan la ausencia o presencia de una conexión. En cambio, las conexiones ponderadas (con “peso”) pueden además representar la fuerza de

una conexión. Para conectividades estructurales el peso puede indicar por ejemplo el número de fibras entre regiones del cerebro, el grado de mielinización, la probabilidad de que un nodo pueda ser alcanzado por otro nodo (marcado probabilístico)(Kaiser, 2011).

Características de un único nodo a escala local

Las redes pueden ser caracterizadas a diferentes niveles, desde una escala global a una escala local. Un nodo podría representar una sola neurona pero, podría además representar un agregado de neuronas como por ejemplo una población o un área del cerebro. El grado de un nodo es la suma de las entradas (aférentes) y salidas (eferentes) de sus conexiones. Cuando k_i indica el grado de el nodo i para una red con N nodos, la serie (k_1, \dots, k_N) con grados crecientes ($k_i \leq k_{i+1}$) se le da el nombre de *secuencia de grados* de la red. A los nodos con una conectividad alta, se le da el nombre de nodos céntricos o *hubs*. La relación entre los grados entrantes y salientes de un nodo puede dar información sobre su función en la red: nodos con un número alto de *in-degree* (“grado de entrada”) pueden interpretarse como integradores. Mientras que nodos con conexiones predominantemente salientes (alto *out-degree*) pueden interpretarse como distribuidores o difusores de información. Estas distinciones son útiles cuando se quiere distinguir entre diferentes tipos de nodos céntricos (Sporns *et al.*, 2007).

Todo nodo que proyecta directamente a un nodo o recibe proyecciones de ese nodo son llamados “vecinos” de ese nodo. La conectividad entre vecinos es usado para evaluar grupos locales. La relación del número de conexiones existentes entre vecinos y el número de conexiones potenciales existentes entre vecinos forman el coeficiente de agrupamiento local C_i (*local clustering coefficient*) (Figura. 4). El coeficiente de agrupamiento para un

nodo individual i con k_i vecinos (grado del nodo) y Γ_i conexiones (vínculos) entre vecinos es:

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

Otra medida local referentes a nodos es cuántos “caminos más cortos” (Figura.4) contienen a un nodo determinado. El “camino más corto” entre dos nodos es la longitud del camino con el número más pequeños de posibles conexiones. La medida de frecuencia de aparición de un nodo en los caminos más cortos en la red es llamada *betweenness*. Existen numerosos tipos de medidas de centralidades (Brandes y Erlebach, 2005) adicionales a las medidas de cuántos caminos cortos corre por componentes de una red. Otras medidas de centralidad incluyen, por ejemplo, centralidad de cercanía, el cual es el inverso a la longitud total de un nodo a cualquier otro nodo de la red; y centralidad de grado, el cual es simplemente el grado de un nodo (Kaiser, 2011).

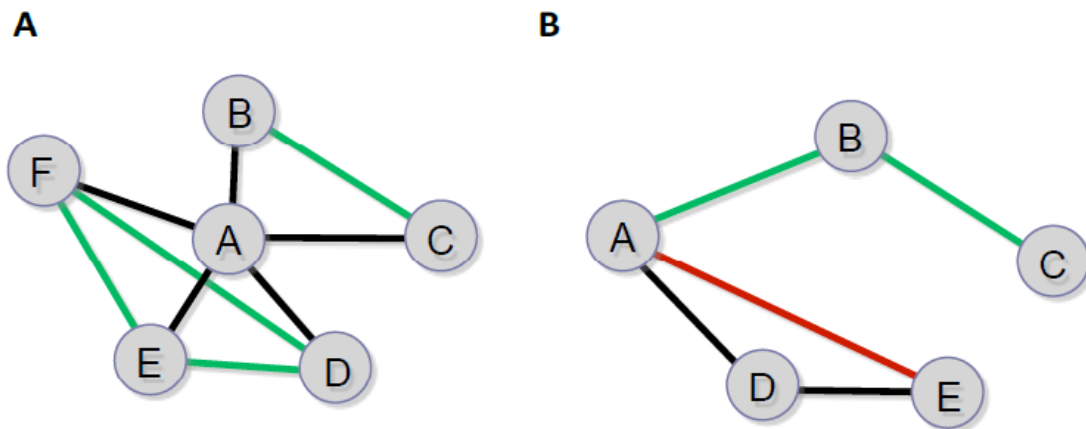


Figura 4. Medidas locales. (A) Coeficiente de agrupamiento: Todos los nodos que están conectados con nodo A son *vecinos* de ese nodo. El coeficiente de agrupamiento local del nodo A es el número de conexiones entre vecinos (representado en verde) dividido por el número de todas las conexiones potenciales entre sus vecinos. En este caso $C_A = 4/10 = 0.4$ el cual significa que existe el 40% de conexiones entre vecinos. (B) El camino más corto es el camino entre dos nodos con el menor número posible de conexiones. El “largo” de un camino es el número de conexiones que deberán ser cruzadas para ir de un nodo a otro. En este ejemplo, la longitud del camino más corto entre nodos A y C ($A \rightarrow B \rightarrow C$) es 2 y la longitud del camino más corto entre nodos A y E ($A \rightarrow E$) es 1.

Escala global como suma total de medidas

Mientras que las medidas locales muestran propiedades de componentes individuales, las medidas globales proveen una mirada macroscópica a la red en su totalidad. Esto es útil cuando comparamos redes neuronales de diferentes especies o de la misma especie a diferentes niveles de organización. En estos casos, el número de nodos y conexiones, además de sus identidades pueden diferir entre redes (Kaiser, 2011).

La densidad de conexiones, a veces llamada conectividad de una red, es la proporción de las conexiones que existe en relación al número potencial de conexiones de una red. Para una red dirigida con N nodos, cada nodo puede conectar como máximo a $N - 1$ otros nodos. Por lo tanto, la densidad de conexiones (d) de una red con E conexiones

y N nodos es $d = \frac{E}{N(N-1)}$. Para una red no-dirigida, la densidad de conexiones (d) se convierte en $d = \frac{E}{2N(N-1)}$. Una densidad de conexiones de 1 significaría que toda conexión posible existe. Sin embargo, en redes biológicas sólo una pequeña fracción de las conexiones posibles ocurre. Por ejemplo, la densidad de conexiones entre neuronas en el nematodo *C. elegans* es de solo 0,03.

La densidad de conexiones es una medida que da un primer indicio de qué tan bien conectada está una red. Sin embargo, el tiempo para ir de un nodo a otro aún puede variar considerablemente dependiendo de la topología de la red. Una medida de tiempo de viaje a través de una red es el número de conexiones que uno debe cruzar, en promedio, para ir de un nodo a otro (Kaiser, 2011).

Otra medida basada en las características locales de nodos individuales es la conectividad promedio de los vecinos llamada coeficiente global de agrupamiento (*global clustering coefficient*). Es simplemente el promedio de coeficiente de agrupamiento local c_i de todos los nodos (Kaiser, 2011) :

$$C_1 = \frac{1}{N} \sum C_i.$$

Con frecuencia, estamos interesados en un nivel intermedio de organización entre el local y el global. A esta escala, podemos observar medidas para subgrupos de nodos, donde la conectividad dentro del grupo es mayor que entre grupos de nodos y el resto de la red. Tales grupos de nodos son llamados *clusters* y existe una amplia variedad de métodos

algorítmicos para su identificación, los llamados métodos de *identificación de comunidades* son los métodos de uso más popular (Kaiser, 2011).

Medidas de Centralidad

En la teoría de grafo y análisis de redes la centralidad se refiere a una medida de un vértice o nodo de un grafo que define su importancia relativa dentro de dicho grafo.

Centralidad según grado

Se refiere al número de conexiones asociados a un nodo en particular (Bumbarger *et al.*, 2013).

Centralidad según cercanía

Refleja cuántos “camino más cortos” existen entre un nodo y todos los otros nodos (Bumbarger *et al.*, 2013; Freeman, 1978). Se define como sigue:

$$C_X = \frac{1}{\sum_y d(y, x)}$$

Donde $d(y, x)$ es la distancia entre vértice x y y .

Centralidad según *Betweenness*

Define cuántos caminos más cortos pasa por un nodo (Bumbarger *et al.*, 2013; Freeman, 1978). Se define como sigue:

$$g_v = \sum_{s \neq v \neq t} \frac{\sigma_{st}(v)}{\sigma_{st}}$$

Donde σ_{st} es el número total de “camino más cortos” desde el nodo s al nodo t y $\sigma_{st}(v)$ es el número de esos caminos que pasan por v .

Centralidad Page Rank

Es un algoritmo que simula un proceso de difusión a través de una red y describe la probabilidad de detenerse en un nodo (Page, 1999).

Uso de nematodos como modelo conectómico

El cerebro humano está constituido por cientos de billones de neuronas (Azevedo *et al.*, 2009) lo que hace la obtención del conectoma completo una tarea difícil y posiblemente fuera del alcance de las técnicas actuales de estudio, además, las conexiones pueden cambiar frente a diferentes estímulos externos y con el desarrollo del individuo. Por esta razón se ha buscado organismos modelos que posean un conectoma pequeño y un circuito neuronal relativamente estable (Chen *et al.*, 2006).

En 1963, Brenner en busca de un sistema multicelular simple para el estudio del sistema nervioso, seleccionó el nematodo *C. elegans* por su tamaño, corto ciclo de vida y fácil cultivo (Chen *et al.*, 2006). Hoy en día este nematodo es el organismo vivo mejor estudiado. Se conoce la posición y desarrollo de cada uno de sus células y los estudios realizados indican que tiene baja variabilidad entre especímenes (Chen *et al.*, 2006) . Un gusano hermafrodita adulto posee 959 células, cuyo 302 corresponden a neuronas (White *et al.*, 1986). Además es la primera y única especie al que se le ha construido a nivel de neurona individual el conectoma completo (Bumbarger *et al.*, 2013).

Recientemente se propuso al nemátodo *P. pacificus* como otro organismo modelo ideal para el estudio conectómico (Sommer, 2009). Este posee un comportamiento más

complejo y tiene una línea evolutiva relativamente cercana al *C. elegans*. Lo relevante de este organismo para la conectómica es que su faringe posee las mismas neuronas que la faringe del *C. elegans* lo que lo convierte en un modelo ideal para el estudio comparativo (Bumbarger et al., 2013).

Faringe

La faringe del nematodo es un órgano bombeador que transporta comida desde el ambiente exterior a los intestinos. Es una de las unidades funcionales más prominente e importante en nemátodos, y la variación en la conducta alimentaria y anatomía de la faringe entre especies está correlacionada con la gran filogenética y diversidad que existe en el *phylum* (Bumbarger y Riebesell, 2015). Está compuesta por el bulbo anterior, el isthmus y el bulbo posterior. La faringe de *P. pacificus* se distingue de *C. elegans* por poseer una cavidad bucal más grande con uno o dos dientes, dependiendo de su fenotipo, y por la ausencia de molinillo en el bulbo posterior, el cual ayuda a procesar las bacterias engestadas.

Antecedentes

En 1976, Albertson y Thomson lograron reconstruir la anatomía de la faringe de *C. elegans* a partir de series de imágenes de microscopía electrónica (Albertson y Thomson, 1976). Esto es relevante para la neurociencia por ser el primer trabajo en donde se mapearon todas las conexiones neuronales de un organismo. En este trabajo se describieron todas las conexiones a nivel de sinapsis individual. Los hallazgos de mayor interés para el presente trabajo son los siguientes: existe una membrana que aísla la faringe del resto del organismo por lo que el sistema neuronal en esta zona corresponde a un grupo relativamente aislado. Este grupo comprende 20 neuronas las cuales fueron agrupadas según su funcionalidad en motoneuronas, interneuronas, neurosecretoras y mecanoreceptoras.

En el 2013, Bumbarger y colaboradores publicaron un trabajo titulado “*System-wide Rewiring Underlies Behavioral Differences in Predatory and Bacterial-Feeding Nematodes*”. En este estudio utilizaron como modelos biológicos al nematodo *C. elegans*, cuyo conectoma completo a nivel neuronal ya se conocía (White *et al.*, 1986) y *P. pacificus*, cuyo conectoma de la faringe fue mapeado y publicado por primera vez en dicho trabajo de investigación.

Se consiguió que el sistema nervioso de la faringe de ambos nemátodos resultan homólogos, ya que poseen el mismo número de neuronas (20), además de los mismos tipos y posiciones neuronales (Figura 5). La diferencia entre ambos sistemas era el tamaño de las neuronas y las conexiones entre ellas. Este resultado es sorprendente porque los gusanos poseen conductas diferentes de obtención de alimento, siendo *C. elegans* un animal bacteriófago y *P. pacificus* un animal depredador de otros nematodos además de bacteriófago. Esto sugiere que la modificación de comportamiento entre ambos nemátodos,

separados por cientos de millones de años en tiempo evolutivo (Dieterich *et al.*, 2008), se debe no a la eliminación o adición de neuronas si no al cambio de las conexiones entre ellas. También es relevante destacar que existen estudios que evidencian que cambios en la acción de neuromoduladores, neurotransmisores y/o función de las neuronas (inhibitorias a excitatorias y viceversa), conducen a cambios en conducta (Baltzley *et al.*, 2010; Bargmann, 2012; Katz y Harris-Warrick, 1999; Newcomb y Katz, 2009; Sakurai *et al.*, 2011). Por lo tanto, una reconexión no es obligatoria para un cambio de conducta.

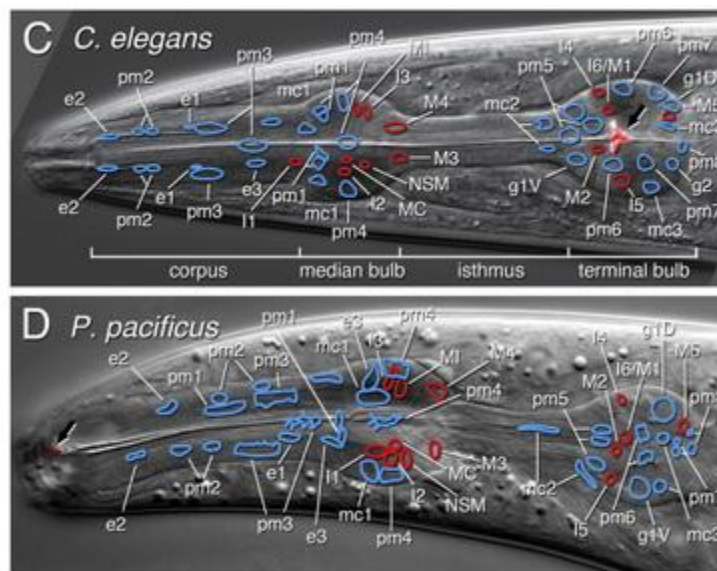


Figura 5. Microscopía de Nomraski de la faringe de *C. elegans* y *P. pacificus*, con indicaciones (sobrepuestas en rojo) de las posiciones y forma de los somas neuronales. Imagen tomada de (Bumbarger *et al.*, 2013).

En el trabajo de Bumbarger y colaboradores (2013), también se identificaron las neuronas centrales, los nodos más importantes en el funcionamiento e integración de circuitos. Para esto utilizaron las siguientes métricas de análisis de red: centralidad según grado, centralidad de cercanía, *betweenness* (centralidad según intercesión), Centralidad *Page Rank* y *focused centrality* (centralidad según foco); éste último fue introducida por

primera vez en este trabajo y define qué regiones de la red son importante para un determinado nodo. Entre los hallazgos más sorprendentes está que a pesar de la reconexión aún, según *closeness centrality*, las neuronas homólogas entre las especies mantuvieron su centralidad en 3/4 tipos de neuronas evaluadas; y según la medida de centralidad PageRank las neuronas presentes en el bulbo anterior de *P. pacificus* poseen una mayor centralidad que las de *C. elegans* correspondientes a la misma zona, esto indicaría un mayor flujo de información en el primero que en el segundo. Esto es consistente con la hipótesis de que el aumento de complejidad de la conducta alimentaria del animal tiene correlación con el incremento en la complejidad de las conexiones. (Bumbarger *et al.*, 2013)

Por otro lado, los valores de centralidad *Page Rank* de las neuronas del bulbo posterior de *P. pacificus* eran mayores que los de *C. elegans*, posiblemente debido a la mayor complejidad en las estrategias de obtención de alimentos de *P. pacificus*. (Bumbarger *et al.*, 2013)

Según *degree centrality*, en *P. pacificus* se encontraron que un par de neuronas presentes en el bulbo anterior, asociados al control del diente dorsal y conducta depredadora del animal, presentaban el mayor número de conexiones y la mayor diferencia de grados con respecto a neuronas homólogas en *C. elegans*. (Bumbarger *et al.*, 2013)

Por último midieron la centralidad según *focus centrality*, que permite evaluar la importancia de secciones de la red para determinados nodos (“nodos focos”), a diferencia de las demás métricas que miden la importancia de nodos para la red. Para cada nodo foco se calculó el porcentaje de caminos indirectos (no caminos cortos) entre todos los nodos con respecto a dicho nodo foco. Se consiguió que el *P. pacificus* poseía una gran diferencia con respecto al *C. elegans*, teniendo el primero mucho más flujo de información indirecta en el sistema neuronal asociada a la faringe anterior, lo cual es otro indicador de que la

complejidad de procesamiento se correlaciona con el múltiple modo conductual (Bumbarger *et al.*, 2013).

En el 2014 Cook y su grupo reanalizaron las imágenes originales de microscopía electrónica obtenidas y usadas por White y colaboradores, (1986). Consiguieron errores graves como conexiones faltantes y reconstruyeron un conectoma mejorado, en donde se incluye la identificación neuronal, información ausente en conectomas anteriores (Bumbarger y Riebesell, 2015; Cook *et al.*, 2013).

Zenil y colaboradores (Soler-Toscano *et al.*, 2014) propusieron un nuevo método para estimar complejidad de matrices basado en la complejidad Kolmogorov.

Si se tienen las siguientes series binarias 10101010 y 10010110, intuitivamente podríamos decir que la primera serie es más simple ya que para describirlo sólo basta decir 4 veces 10. Andrey Kolmogorov fue uno de los matemáticos que formalizaron esta intuición, definiendo la complejidad de una cadena de elementos como la longitud de su descripción mínima. Kolmogorov postuló que la complejidad de la cadena era igual a la longitud más corta, en bits, del programa informático capaz de generar la cadena (entendiéndose un programa como una serie de instrucciones ejecutables por una computadora) (Kolmogorov, 1965). Existen varias maneras de estimar esta complejidad, una es comprimiendo la cadena evitando perder su información, de la misma manera que se comprime una fotografía sin perder su calidad. Mientras más se pueda comprimir un patrón de información más simple es. El problema de este método viene al comprimir una cadena corta (por debajo de 12 elementos) ya que la compresión podría resultar más grande que la misma serie, esto debido a que para ejecutar la compresión es necesaria una serie de

instrucciones cuya longitud también debe considerarse. Esto inhabilita al método de compresión para estimaciones de complejidad Kolmogorov en cadenas pequeñas.

Para solventar esto Zenil y Jean-Paul Delahaye probaron experimentalmente el *Coding Theorem Method* (CTM por sus siglas en inglés), en español, “método de teorema de codificación” (Soler-Toscano y Zenil, 2013); un método novedoso de teoría de información para estimar la complejidad Kolmogorov el cual dice que la complejidad de un determinado patrón disminuye logarítmicamente a medida que aumenta su frecuencia de aparición en las salidas producidas por un conjunto finito de programas.

$$K(s) = -\log_2 m(s)$$

Donde $K(s)$ es Complejidad Kolmogorov y $m(s)$ es la frecuencia de aparición de un patrón.

Para probar experimentalmente esto, se utilizaron máquinas de Turing. Estas máquinas fueron propuestas originalmente por el matemático Alan Turing y son versiones idealizadas de los computadores, potencialmente capaces de ejecutar cualquier cálculo a partir de un procedimiento mecánico.

Cada máquina de Turing posee un cabezal con un conjunto de estados posibles. Además de esto, la máquina de Turing incluye una cinta de símbolos posibles. En la figura 6 se representan dos símbolos posibles en la cinta con los colores blanco y negro y tres estados posibles en el cabezal con tres configuraciones distintas de una aguja de reloj.



Figura 6. Estados de cabezal y cinta en una máquina de Turing (Imagen tomada de <http://blog.wolfram.com>).

Se construyen instrucciones para la máquina indicándole tres acciones: cambio de color (el cual puede mantenerse igual), la dirección del movimiento de la máquina (hacia la derecha o hacia la izquierda, en caso que la máquina de Turing funcione en una cinta unidimensional) y el estado al que va a cambiar (que también puede mantenerse igual). El cabezal se desplaza por la cinta leyendo una única posición y definiendo un comportamiento a partir del símbolo leído y su estado, como se muestra en la figura 7.



Figura 7. Ejemplo de una tabla de instrucciones. La celda de arriba muestra el estado y color inicial al que se enfrentará la máquina de Turing. La celda de abajo indica el cambio de color (si existe), el cambio de estado (si existe), y el cambio de posición (derecha o izquierda) de la cabeza. Imagen tomada de <http://blog.wolfram.com>

Al correr la máquina de Turing sobre la cinta, esta generará un patrón, sobre la misma, como se muestra en la Figura 8.

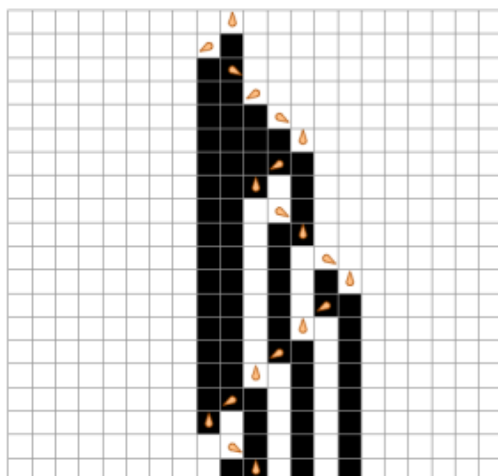


Figura 8. Demostración de un patrón generado por una máquina de Turing. El estado final de la cinta es la última fila del dibujo y corresponde a la cadena 00000000011010100000

El número de máquinas de Turing aumenta exponencialmente con el aumento del número de estados posibles para la cabeza y símbolos (“colores”) posibles para la cinta.

$$\# \text{ de Maquinas de Turing} = 2nm + m^{2n}$$

Donde n es el número de símbolos y m es el número de estados.

Zenil y colaboradores (2013) ejecutaron en supercomputadoras todas las máquinas de Turing de dos colores y de estados 2 a 5 (un total 62157986084 máquinas de Turing). Contando las cadenas producidas por estas máquinas, la serie 101010101010 apareció 6464 veces y la serie 10110100111 solo 69 veces. La cadena de producción más infrecuente es también más compleja. Es decir, al igual que lo que diría nuestra intuición, la última serie es más compleja que la primera. Este experimento fue también repetido para máquinas de Turing con cintas bidimensionales para estimar la complejidad Kolmogorov de las matrices de adyacencia de grafos con tamaños de 3 x 3 vértices y 4 x 4 vértices.

Correr todas las máquinas de Turing en cintas bidimensionales con espacios superiores a 4 x 4 puede resultar muy pesado incluso para una super computadora, por lo que Zenil y colaboradores propusieron un método, el “Método de descomposición en

bloque” (BDM, por sus siglas en inglés), para aumentar el alcance del CTM a matrices de tamaños superiores. Para esto propusieron dividir una matriz grande en submatrices para las cuales se conoce el valor de complejidad según CTM. Una vez obtenida la complejidad de todas las submatrices, se suman todas la complejidades de las mismas obteniendo así la complejidad total de la matriz, como se muestra en la figura 9 (Zenil *et al.*, 2016a; Zenil *et al.*, 2016b).

$$BDM = \sum_i^N CTM(i)$$

Donde N es el número total de submatrices que compone la matriz de adyacencia original y $CTM(i)$ es la submatriz i .

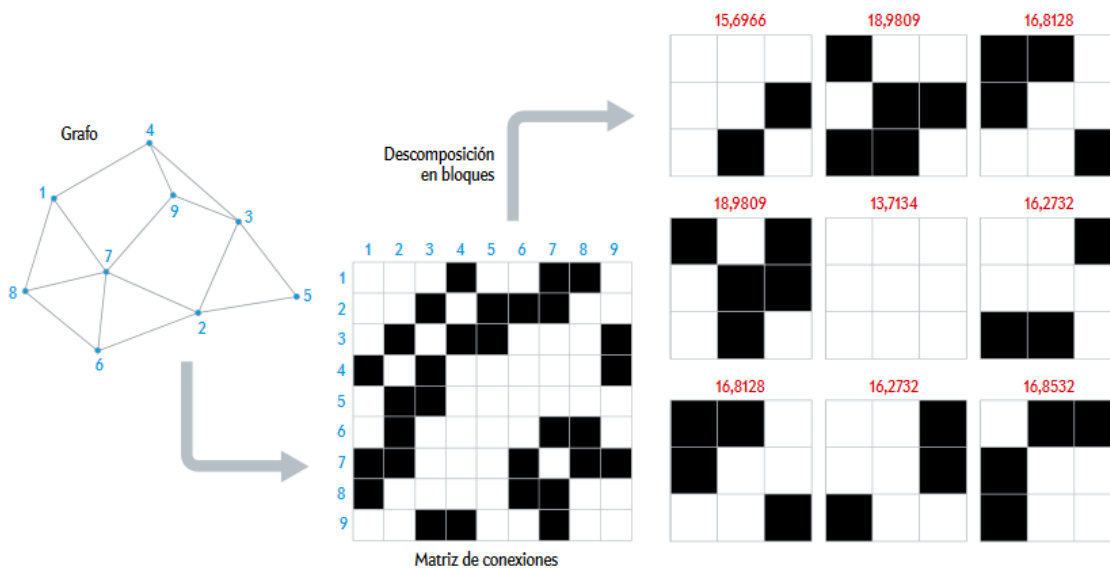


Figura 9 – Block Decomposition Method utilizado para estimar la complejidad de un grafo. (Imagen tomada de Soler-Toscano y Zenil, 2013)

El BDM puede ser aplicado para calcular la complejidad de conectomas y exploraremos su uso para realizar un estudio comparativo de los conectomas de *C. elegans* y *P. pacificus*.

Objetivos

Objetivo general

Comparar complejidad estructural de conectomas de nematodos mediante métricas de complejidad.

Objetivos específicos

- Caracterizar complejidad de conectomas según complejidad de Kolmogorov.
- Caracterizar complejidad de conectomas según métricas de centralidad.
- Comparar complejidad estructurales de conectomas de *C.elegans* y *P.pacificus* asociado a la faringe

Materiales y métodos

Nivel de investigación

Este trabajo entra en la categoría de **investigación descriptiva**. Se evaluarán distintas métricas de complejidad para caracterizar y comparar las estructuras de las faringes de los nemátodos *C. elegans* y *P. pacificus*, que son especies homólogas con comportamientos de alimentación diferentes.

Diseño de investigación

Se compararán los conectomas de *C. elegans* y *P. pacificus* utilizando una variedad de descriptores estructurales tomados de la teoría de información y la teoría de grafos.

Modelo biológico

Para este estudio se utilizarán dos modelos biológicos: *C. elegans* (Albertson y Thomson, 1976) y el *P. pacificus* (Bumbarger y col., 2013; «connectome», s. f.). Los conectomas provenientes de dichas especies serán descargados de la página web www.openconnectomeproject.org. Posteriormente se reconstruirá en forma de grafo todas las conexiones mediante el software *Wolfram Mathematica*.

Muestra

Se usarán las redes neuronales de la faringe de dos especímenes de *P. pacificus*, los únicos mapeados hasta los momentos. Como modelo conectómico de *C. elegans* se trabajará con el espécimen de Albertson.

Técnicas e instrumentos

1. Métricas de información: estimación numérica de complejidad Kolmogorov, longitud de compresión y entropía de Shannon.
2. Métricas estructurales: coeficiente de agrupamiento, distancia entre nodos y diámetro de las redes.
3. Métricas de centralidad según grado, *betweenness*, *Page Rank* y *eigenvector*. Se analizará la robustez a ataques dirigidos a los nodos de más alta centralidad según estas métricas.

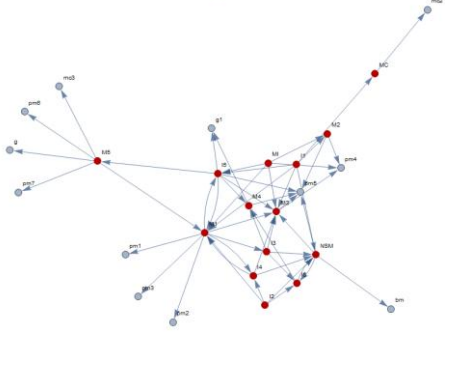
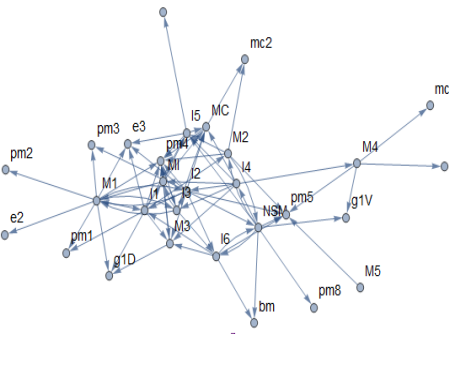
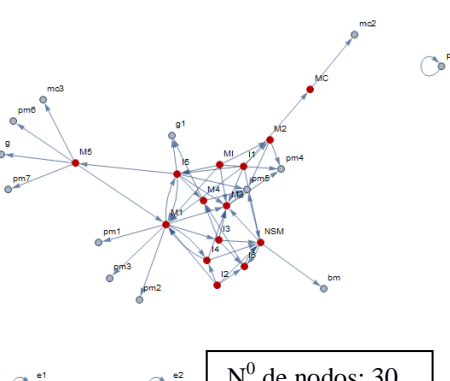
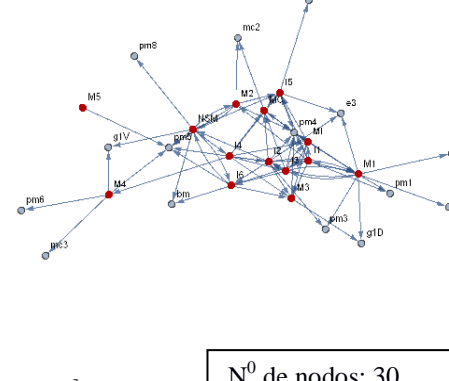
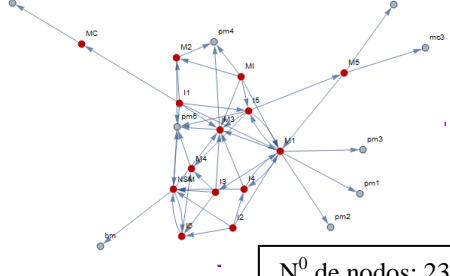
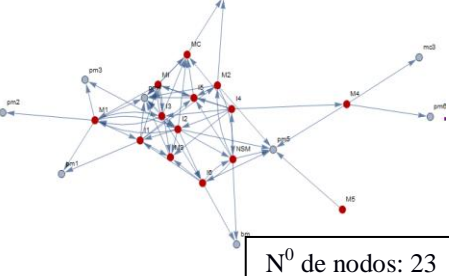
El software *Wolfram Mathematica* es una herramienta computacional para uso científico. Para este trabajo investigativo con dicho software se reconstruirán en forma de grafo y de matriz de adyacencia las redes a partir de las listas de conexiones neuronales conocidas, para luego describir y comparar las estructuras conectómicas mediante las métricas descritas.

Resultados

Representaciones de conectomas mediante grafos

A continuación, en la tabla 1, se presentan los grafos construidos a partir de las listas de conexiones publicadas por Bumbarger (Bumbarger *et al.*, 2013) (en la primera fila). También en dicha tabla se presentan versiones adaptadas para este estudio.

Tabla 1. Conectomas y subconectomas común de nemátodos *C. elegans* y *P. pacificus*

 <p style="text-align: center;">N⁰ de nodos: 26</p>	 <p style="text-align: center;">N⁰ de nodos: 29</p>
<p style="text-align: center;">Conectoma original de la faringe de <i>C. elegans</i></p>	<p style="text-align: center;">Conectoma original de la faringe de <i>P. pacificus</i></p>
 <p style="text-align: center;">N⁰ de nodos: 30</p>	 <p style="text-align: center;">N⁰ de nodos: 30</p>
<p style="text-align: center;">Faringe de <i>C. elegans</i></p>	<p style="text-align: center;">Faringe de <i>P. pacificus</i></p>
 <p style="text-align: center;">N⁰ de nodos: 23</p>	 <p style="text-align: center;">N⁰ de nodos: 23</p>
<p style="text-align: center;">Subgrafo común Faringe de <i>C. elegans</i></p>	<p style="text-align: center;">Subgrafo común Faringe <i>P. pacificus</i></p>

La primera fila conformada por los conectomas contruidos a partir de los datos publicados por Bumbarger, se observa una diferencia en cuanto a tamaño, poseyendo el conectoma faringeal de *C. elegans* 26 nodos y el de *P. pacificus* 29.

En la segunda fila se puede apreciar los conectomas constituidos por todas las células presentes en la faringe, incluyendo las que no están conectadas a la red neuronal. Ambos conectomas poseen el mismo tamaño. El conectoma correspondiente a *C. elegans* posee cuatro nodos aislados y el de *P. pacificus* sólo uno.

En la tercera fila, correspondiente a las representaciones de los subgrafos comunes de los conectomas de ambos nemátodos (Ir a pág 53 para más detalles). Estos conectomas también poseen el mismo tamaño.

Se resalta con rojo los nodos correspondientes a neuronas (14 clases de nodos).

En la tabla 2 se presenta una lista de células no neuronales presentes en los conectomas de las faringes de ambos nemátodos estudiados.

Tabla 2. Células no neuronales comunes y no comunes. pm = músculos faringiales, mc = células marginales, g = células de glándulas, bm = células de membrana

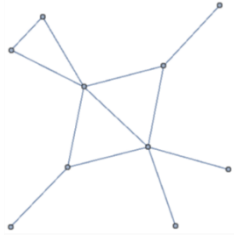
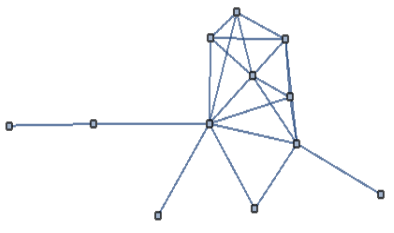
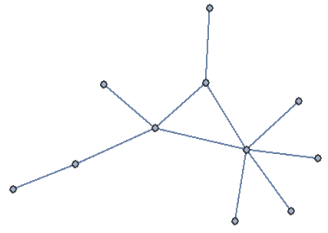
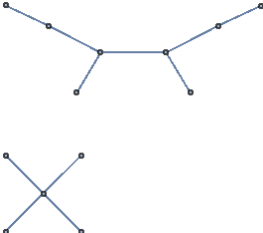
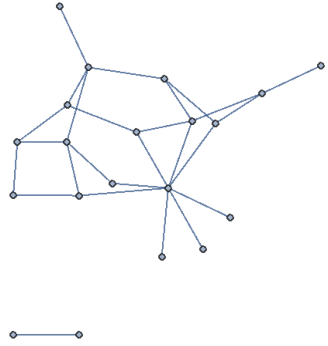
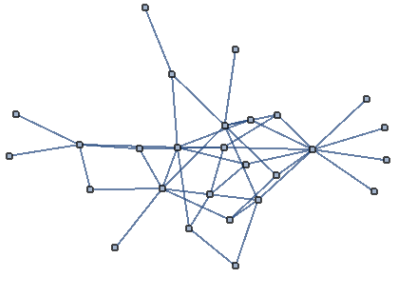
C. elegans		P. pacificus
pm1	-----	pm1
pm2	-----	pm2
pm3	-----	pm3
pm4	-----	pm4
pm5	-----	pm5
pm6	-----	pm6
pm7		pm8
mc2	-----	mc2
mc3	-----	mc3
g	-----	g
g1	-----	g1
bm	-----	bm
		e1
		e2
		e3

Primeramente, en la tabla 2, se observa un mayor número de células no neuronales asociadas al conectoma faringeal de *P. pacificus*. También se puede apreciar células presentes en una especie que no están presentes en la otra (resaltada en negrita). En tal

sentido se muestra, unidas por líneas entrecortadas, 11 células no neuronales homólogas entre los conectomas faringiales de los nemátodos estudiados.

Finalmente, se muestra en la tabla 3 conectomas correspondientes a los bulbos anteriores y posteriores de los nemátodos estudiados, asimismo, se muestran en forma de grafos, las conexiones neuronales entre los bulbos.

Tabla 3. Conectomas de bulbos y conexiones entre bulbos

 <p>Bulbo anterior del Nemátodo <i>C. elegans</i></p>	 <p>Bulbo anterior del Nemátodo <i>P. pacificus</i></p>
 <p>Bulbo posterior del Nemátodo <i>C. elegans</i></p>	 <p>Bulbo posterior del Nemátodo <i>P. pacificus</i></p>
 <p>Conexiones interbulbear del Nemátodo <i>C. elegans</i></p>	 <p>Conexiones interbulbear del Nemátodo <i>P. pacificus</i></p>

En la tabla 3, se puede apreciar de manera intuitiva una mayor complejidad en los conectomas asociados al bulbo anterior y conexiones entre bulbos de *P. pacificus*.

Comparación estructural de redes de tipo “mundo pequeño” con conectomas de faringes en los nemátodos

Las redes de tipo “mundo pequeño” se han encontrado en diferentes sistemas biológicos y se caracterizan por poseer un alto coeficiente de agrupamiento, parecido al de una red regular, a la vez de poseer una corta distancia promedio entre nodos, parecida a la de una red aleatoria, lo que les permite estabilidad y alta eficiencia de transmisión de información.

Para conocer si los conectomas de las faringes de los nemátodos *C. elegans* y *P. pacificus* poseen una organización estructural tipo “mundo pequeño”, se generaron dichas redes con tamaños iguales a los de estos conectomas utilizando el método de generación por reconexión probabilística de Watts y Strogatz (Watts y Strogatz, 1998) generados a partir de un grafo regular circulante con probabilidades de reconexión (P) entre 0 y 1 (Tabla 4 y 6). Luego de calcular la distancia promedio entre nodos (tabla 6) y el coeficiente de agrupamiento de los conectomas (tabla 5) se compararon con aquellas de los grafos de “mundo pequeño”.

En la tabla se observan los coeficientes de agrupamiento según la probabilidad de reconexión P , de los grafos con organización estructural de tipo “mundo pequeño”, regular ($P= 0$) y aleatoria ($P= 1$) cuyo tamaño equivale a conectomas y subconectomas de las faringes de los nemátodos.

Tabla 4. Coeficientes de agrupamiento C , según la probabilidad de reconexión P , de grafos con organización estructural de tipo “mundo pequeño”, regular ($P = 0$) y aleatoria ($P = 1$), cuyo tamaño equivale a conectomas y subconectomas de las faringes de nemátodos *C. elegans* y *P. pacificus*. Se coloca los coeficientes obtenidos promediando 100 grafos sintéticos, esto con el fin de evitar errores por artefactos numéricos. Los valores resaltados en rojo son los correspondientes al valor más cercano obtenido para ese mismo parámetro en el *C. elegans*. De igual modo, los valores resaltados en amarillo son los correspondientes a los valores más cercanos a los de *P. pacificus*. El subgrafo común se refiere al grafo construido a partir de los nodos en común de los componentes más grandes de los respectivos conectomas.. También se incluyen los C de los grafos asociados a los nemátodos estudiados.

Coeficiente de agrupamiento de grafo equivalente en tamaño a conectomas :	$P = 0$	$P = 0,1$	$P = 0,2$	$P = 0,3$	$P = 0,4$	$P = 0,5$	$P = 0,6$	$P = 0,7$	$P = 0,8$	$P = 0,9$	$P = 1$
faringes de <i>C. elegans</i> ($C=0,293$) y <i>P. pacificus</i> ($C=0,363$) n° nodos=30	0,500	0,353 ±0,077	0,264 ±0,063	0,200 ±0,057	0,180 ±0,056	0,127 ±0,039	0,105 ±0,048	0,128 ±0,044	0,097 ±0,039	0,098 ±0,023	0,112 ±0,030
subgrafo común de faringes de <i>C. elegans</i> ($C=0,307$) y <i>P. pacificus</i> ($C=0,437$) n° nodos=23	0,500	0,367 ±0,064	0,286 ±0,060	0,233 ±0,070	0,208 ±0,049	0,159 ±0,044	0,181 ±0,046	0,172 ±0,037	0,150 ±0,049	0,155 ±0,031	0,152 ±0,037
bulbo anterior de la faringe de <i>C. elegans</i> ($C=0,321$) n° nodos=10	0,500	0,436 ±0,055	0,433 ±0,071	0,389 ±0,057	0,404 ±0,058	0,407 ±0,067	0,403 ±0,088	0,462 ±0,084	0,364 ±0,095	0,365 ±0,053	0,406 ±0,064
bulbo posterior de la faringe de <i>C. elegans</i> ($C=0,120$) n° nodos=11	0,500	0,428 ±0,073	0,360 ±0,073	0,331 ±0,096	0,339 ±0,064	0,377 ±0,075	0,372 ±0,10	0,380 ±0,077	0,368 ±0,073	0,369 ±0,068	0,339 ±0,076

Tabla 4

Coefficiente de agrupamiento de grafo equivalente en tamaño a conectomas	$P=0$	$P=0,1$	$P=0,2$	$P=0,3$	$P=0,4$	$P=0,5$	$P=0,6$	$P=0,7$	$P=0,8$	$P=0,9$	$P=1$
entre bulbos de <i>C. elegans</i> (C=0,044) n° nodos=20	0,500	0,368 ±0,082	0,264 ±0,053	0,242 ±0,055	0,235 ±0,050	0,205 ±0,035	0,204 ±0,041	0,166 ±0,047	0,186 ±0,049	0,201 ±0,076	0,178 ±0,052
bulbo anterior <i>P. pacificus</i> (C=0,511) n° nodos=12	0,500	0,445 ±0,063	0,352 ±0,079	0,352 ±0,096	0,301 ±0,085	0,334 ±0,089	0,328 ±0,066	0,317 ±0,076	0,319 ±0,058	0,330 ±0,038	0,335 ±0,047
bulbo posterior <i>P. pacificus</i> (C=0) n° nodos=13	0,500	0,412 ±0,060	0,347 ±0,060	0,310 ±0,078	0,323 ±0,069	0,293 ±0,072	0,299 ±0,087	0,267 ±0,066	0,243 ±0,049	0,259 ±0,064	0,272 ±0,079
entre bulbos de <i>P. pacificus</i> (C=0,017) n° nodos=27	0,500	0,351 ±0,090	0,252 ±0,078	0,206 ±0,053	0,153 ±0,052	0,139 ±0,031	0,132 ±0,062	0,144 ±0,042	0,134 ±0,038	0,155 ±0,051	0,131 ±0,034

Se puede observar en la tabla 4 que los conectomas asociados a la faringe de *P. pacificus* poseen coeficientes de agrupamiento que tienden hacia el coeficiente de una red aleatoria o regular, cercanos a los extremos $P = 0$ (red regular) y $P = 1$ (red aleatoria). Precisando de una vez, el conectoma de la faringe, del subgrafo común y el del bulbo anterior de *P. pacificus* poseen coeficientes de agrupamiento cercanos al de un grafo regular ($p = 0,1$ y $p = 0$). Sin embargo, el conectoma de su bulbo posterior y de sus conexiones entre bulbos poseen coeficientes de agrupamiento que se acerca al de una red aleatoria ($p = 0,8$ y $p=1$). Con respecto a los coeficientes de agrupamiento correspondiente a *C. elegans*, estos se encuentran dentro del intervalo $[p=0,2; p=0,8]$.

Se observa que los coeficientes de agrupamiento correspondiente a los conectomas de la faringe de *P. pacificus* son mayores que los de *C. elegans*. Así mismo, se observa un mayor coeficiente de agrupamiento para el conectoma del bulbo anterior de *P. pacificus* que para el de *C. elegans*, y de manera viceversa para los bulbos posteriores de estos nemátodos. Por último se observa un mayor coeficiente de agrupamiento en el conectoma de las conexiones entre bulbos de *C. elegans* que para el de *P. pacificus*.

Para observar la tendencia de los coeficientes de agrupamiento se prosiguió a representar los datos mediante gráficos, los cuales podemos apreciar en la figura 10 y 11. En la figura 10 se puede visualizar la tendencia de los coeficientes de agrupamiento para grafos de tamaño equivalente al del conectoma de la faringe de los nemátodos *C. elegans* y *P. pacificus* como el de sus respectivos subgrafos comunes. Se resaltan en círculos rojos los puntos de la curva más cercanos al coeficiente de agrupamiento del conectoma de la faringe y subgrafo común de *P. pacificus*. También se resaltan en verde los puntos de la curva más cercanos a los coeficientes de agrupamiento de *C. elegans*.

Coeficientes de agrupamiento de las faringes de nemátodos *C. elegans* y *P. pacificus*

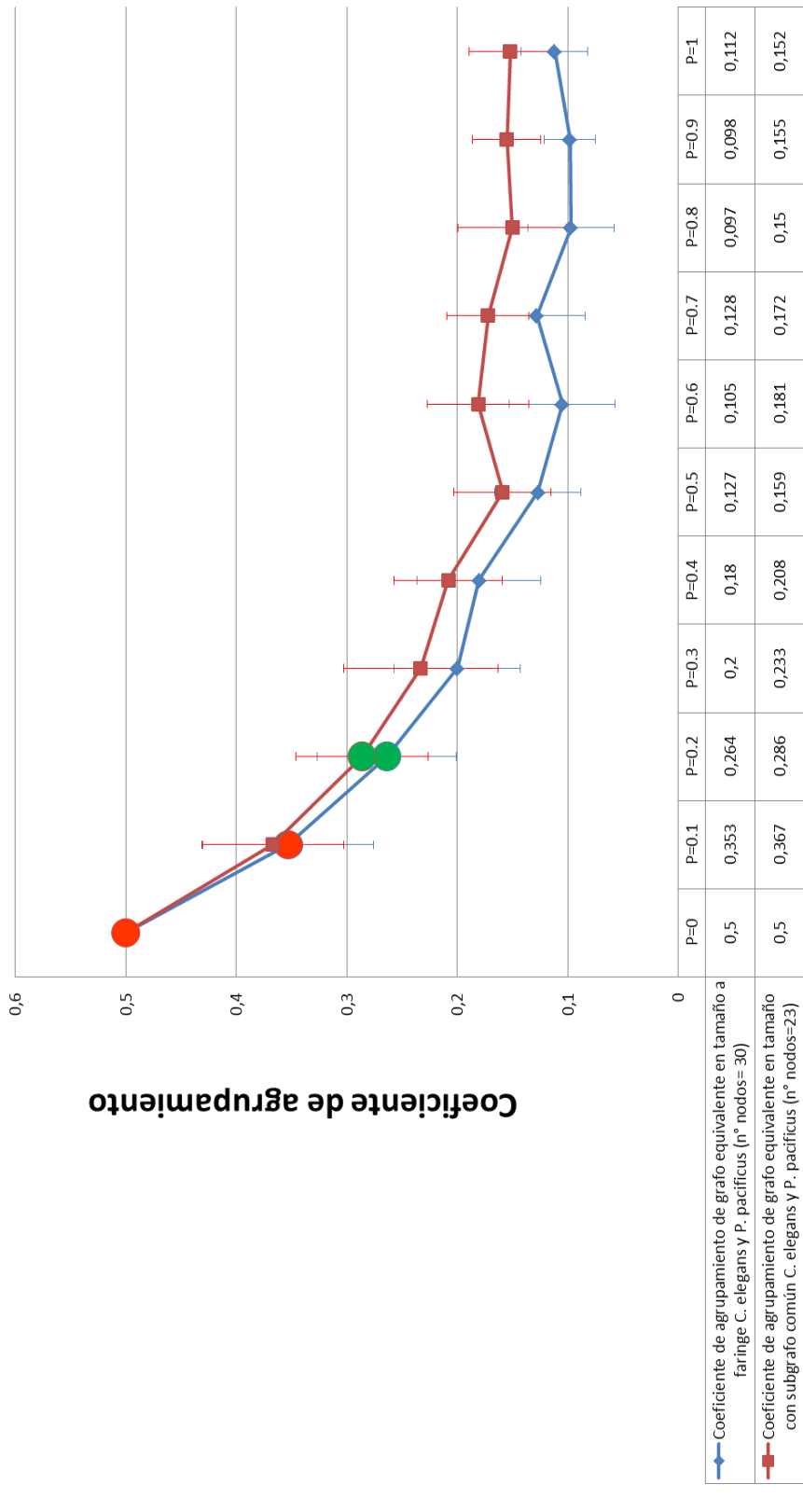


Figura 10. Tendencia de los coeficientes de agrupamiento para grafos de tamaño equivalente al del conectoma de la faringe de los nemátodos *C. elegans* y *P. pacificus* como el del sus respectivos subgrafos comunes. Círculos rojos valores de coeficiente de agrupamiento más cercanos al del conectoma de la faringe y subgrafo común de *P. pacificus*. Círculos verdes puntos de la curva más cercanos a los coeficientes de agrupamiento de *C. elegans*.

Se observó mediante la figura 10 que los coeficientes de agrupamiento correspondientes a los grafos completos de la faringe decaen más rápido que los de los subgrafos comunes.

Por su parte, el gráfico de la figura 11 muestra la tendencia de los coeficientes de agrupamiento de grafos equivalentes en tamaño a los bulbos anteriores y posteriores de los nemátodos *C. elegans* y *P. pacificus*, así como también de sus respectivas conexiones entre bulbos. Se resalta con figuras rojas los puntos sobre la curva con coeficientes de agrupamiento similares a los del conectoma de *P. pacificus*. De igual manera, con figuras color verde se señala los de *C. elegans*. Los triángulos representan coeficientes similares a de las conexiones entre bulbos. Los cuadrados a los de bulbos posteriores y los círculos a los de bulbos anteriores.

Coeficientes de agrupamiento de las conexiones entre bulbos, conectomas de bulbos posteriores y conectomas de bulbos anteriores

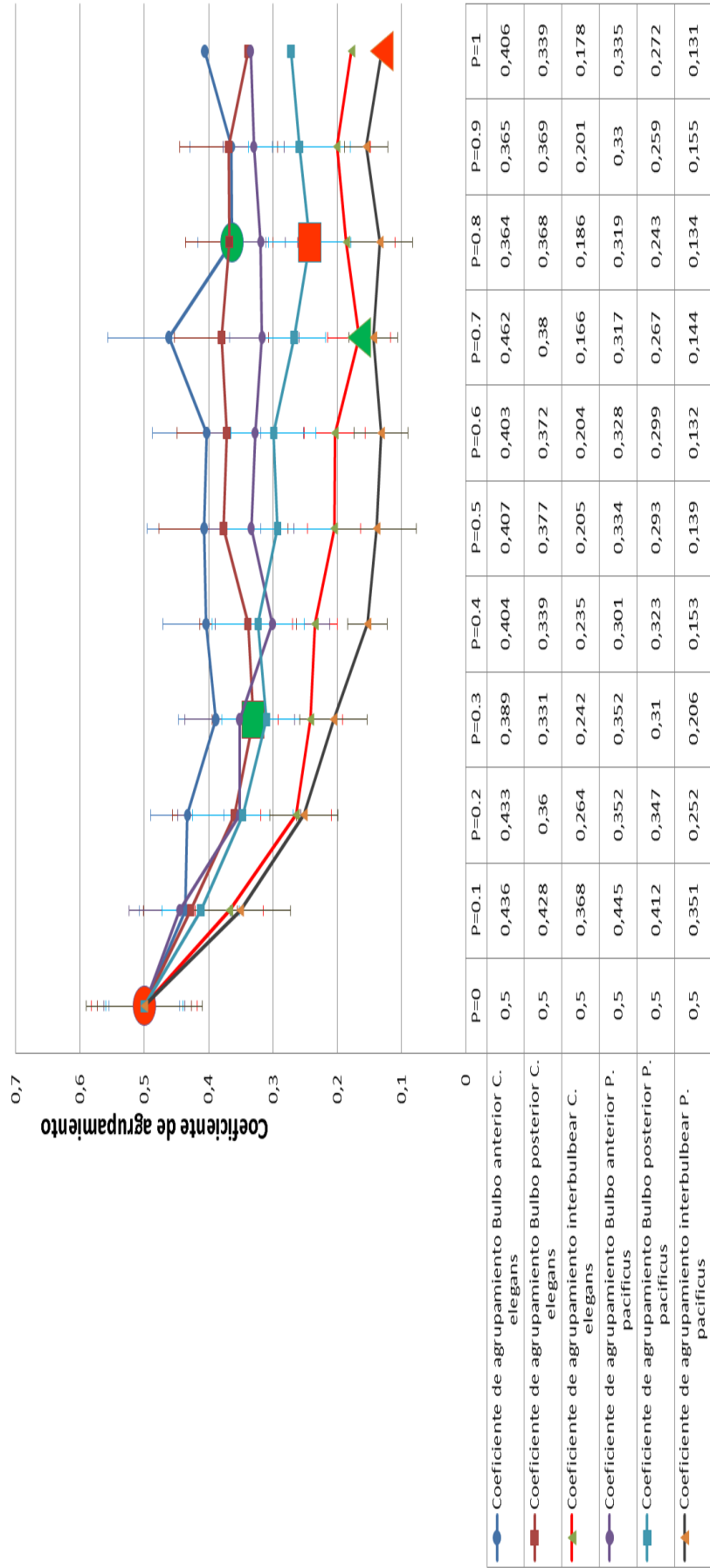


Figura 11. Tendencia de los coeficientes de agrupamiento de grafos equivalentes en tamaño a los bulbos anteriores y posteriores de los nematodos *C. elegans* y *P. pacificus*, así como también de sus respectivas conexiones entre bulbos. Figuras rojas sobre la curva = coeficientes de agrupamiento similares a los del conectoma de *P. pacificus*. Figuras verdes = coeficientes de agrupamiento similares a los de *C. elegans*. Triángulos = coeficientes de agrupamiento similares a las de las conexiones entre bulbos. Los cuadrados = coeficientes de agrupamiento similares a los de los bulbos posteriores. Círculos = coeficientes de agrupamiento similares a los de los bulbos anteriores.

Como puede observarse en la figura 11, existe una notoria diferencia entre los coeficientes de agrupamiento de los bulbos anteriores y posteriores de cada especie. También se aprecia que los coeficientes de agrupamiento de los bulbos anteriores y posteriores son muy diferentes entre las dos especies.

Adicionalmente se puede observar que en el gráfico se invierte el orden de los bulbos entre especies. El bulbo anterior de *P. pacificus* (círculo rojo en $P = 0$) se encuentra antes del posterior (cuadrado rojo con $P = 0,8$) y el bulbo anterior de *C. elegans* (cuadrado verde con $P = 0,3$) se encuentra después del bulbo posterior (círculo verde en $P = 0,8$).

Vale acotar que la diferencia entre los coeficientes de agrupamiento de las redes “mundo pequeño” que más se parecen a los del bulbo posterior y anterior de *C. elegans* es de 0,033, el cuál es menor en comparación con la diferencia entre los coeficientes de agrupamiento de las redes “mundo pequeño” que más se parecen a los del bulbo anterior y posterior de *P. pacificus*, cuyo valor es de 0,257.

Sin embargo, las conexiones entre bulbos tienden ambos hacia coeficientes parecidos a las de redes aleatorias, con *C. elegans* por encima de *P. pacificus*, en el gráfico.

Finalmente, se hallaron los valores de las distancias promedio entre los nodos de distintas redes “sintéticas” y de los conectomas de nematodos, a fin de compararlas. Los valores se muestran en la tabla 6.

Tabla 5. Comparación de distancias promedio entre nodos de los subgrafos comunes de conectomas de las faringes de nemátodos *C. elegans* y *P. pacificus*. También se incluyen las distancias promedio de los conectomas de los bulbos y conexiones entre bulbos. Adicionalmente se presentan las distancias promedio entre nodos de grafos aleatorios y grafos regulares correspondientes en tamaño a los conectomas estudiados. Los valores fueron promediados entre 10 redes para reducir errores por artefactos numéricos. *El bulbo posterior *P. pacificus* posee dos valores ya que su conectoma posee dos componentes.

	Conectoma	Grafo aleatorio	Grafo regular
Faringe común <i>C. elegans</i>	2,38	2,30 ± 0,05	3,27 ± 0,00
Faringe común <i>P. pacificus</i>	2,21	2,30 ± 0,05	3,27 ± 0,00
Bulbo anterior <i>C. elegans</i>	2,09	1,62 ± 0,04	1,67 ± 0,00
Bulbo posterior <i>C. elegans</i>	2,29	1,70 ± 0,04	1,80 ± 0,00
Interbulbo <i>C. elegans</i>	2,54	2,19 ± 0,06	2,89 ± 0,00
Bulbo anterior <i>P. pacificus</i>	1,92	1,76 ± 0,05	1,91 ± 0,00
Bulbo posterior <i>P. pacificus</i> *	2,428 1,6	1,44 ± 0,03 1,00 ± 0,00	1,43 ± 0,00 1 ± 0,00
Interbulbo <i>P. pacificus</i>	2,71	2,42 ± 0,06	3,77 ± 0,00

Como puede observarse en la tabla 5, las distancias promedio entre nodos de los subgrafos comunes dieron cercanas a las de los grafos aleatorios. El coeficiente de

agrupamiento es especialmente alto en el subgrafo común en el conectoma de la faringe de *P. pacificus*.

Observando los valores obtenidos de las distancias entre nodos relacionadas a los conectomas de los bulbos anteriores y posteriores, tanto para *P. pacificus* como para *C. elegans*, se evidencian valores por encima de las redes regulares (resaltados en negrita). En oposición, las conexiones entre bulbos tienen métricas más cercanas a las de las redes aleatorias.

Se tuvo que eliminar para el análisis de las distancias promedio entre los nodos, los cálculos para la faringe completa de los nemátodos ya que poseen nodos aislados y no es posible realizar el cálculo de las distancias en grafos que poseen nodos sin vecinos.

Robustez a ataques dirigidos

Un aspecto importante es entender el efecto que tiene la falla de algunos de los componentes de la red en su funcionamiento, a esta propiedad se le conoce como la robustez de la red.

En la tabla 6, se presentan los valores de robustez obtenidos siguiendo un proceso de remoción en orden descendente de nodos según diferentes centralidades, de manera secuencial y simultánea. Un ataque secuencial recalcula la centralidad de la red al eliminar un nodo, mientras que un ataque simultáneo solo calcula la centralidad de la red una vez, antes de iniciar los ataques de remoción de nodos.

$$R = \frac{\sum_{i=1}^N \sigma(i)}{N}$$

En donde $\sigma(i)$ es el componente más grande después se remover i nodos y N es el tamaño inicial de la red.

Vale destacar que los grafos dirigidos fueron construidos a partir de los datos de Bumbarger.

Tabla 6. Robustez según ataque secuencial y simultáneo de conectomas de faringes de nemátodos *P. pacificus* y *C. elegans* basado en diferentes métricas de centralidad.

	Grafo no dirigido		Grafo dirigido		Subgrafo común no dirigido		Subgrafo común dirigido	
	<i>C. elegans</i>	<i>P. pacificus</i>	<i>C. elegans</i>	<i>P. pacificus</i>	<i>C. elegans</i>	<i>P. pacificus</i>	<i>C. elegans</i>	<i>P. pacificus</i>
Robustez según ataque secuencial	Centralidad según Betweenness	0,130	0,192	0,162	0,226	0,250	0,231	0,327
	Centralidad según Degree	0,139	0,210	0,139	0,211	0,299	0,185	0,291
	Centralidad según Eigenvector	0,133	0,238	0,306	0,367	0,299	0,382	0,403
	Centralidad según cercanía	0,143	0,263	0,192	0,231	0,293	0,263	0,312
	Page Rank	0,128	0,188	0,221	0,296	0,259	0,270	0,378
Promedio	0,135 ± 0,006	0,218 ± 0,032	0,204 ± 0,065	0,266 ± 0,065	0,280 ± 0,024	0,266 ± 0,073	0,342 ± 0,047	
Robustez según ataque simultáneo	Centralidad según Betweenness	0,159	0,209	0,161	0,224	0,272	0,229	0,293
	Centralidad según Degree	0,158	0,247	0,154	0,247	0,331	0,206	0,325
	Centralidad según Eigenvector	0,171	0,291	0,234	0,282	0,359	0,319	0,316
	Centralidad según cercanía	0,159	0,260	0,211	0,254	0,295	0,287	0,340
	Page Rank	0,143	0,193	0,220	0,321	0,259	0,276	0,371
Promedio	0,158 ± 0,010	0,240 ± 0,039	0,196 ± 0,036	0,266 ± 0,037	0,303 ± 0,042	0,264 ± 0,046	0,329 ± 0,029	

La tabla 7 muestra que la robustez evaluada en varios tipos de ataque es mayor en conectomas asociados a *P. pacificus* que a *C. elegans*, como se evidencia en los valores promedio (resaltados en negritas). Esta tendencia permanece en las versiones dirigidas y no dirigidas de los grafos.

Por otro lado se observa que los conectomas no dirigidos de ambas especies poseen una mayor robustez frente a un ataque simultáneo que frente a uno secuencial. Esto indica que son más vulnerables a un ataque secuencial. En cambio los grafos dirigidos mantienen la misma robustez, de forma indiferente al tipo de ataque.

También se observa una mayor robustez en los grafos dirigidos, tanto para *C. elegans* como para *P. pacificus*, que en los grafos no dirigidos.

Entropía de Shannon (en bloque)

La entropía de Shannon es una métrica de complejidad propia de la teoría de información y es usada para cuantificar la cantidad de información en un objeto (Shannon, 1948). En este trabajo se probó el alcance de esta métrica, además de la métrica de complejidad de Kolmogorov, para caracterizar la estructura de las redes neuronales de los nemátodos *C. elegans* y *P. pacificus*.

$$H = - \sum P \log_2 P$$

En donde P es la probabilidad de aparición de un patrón

En la tabla 7 se presentan los valores obtenidos de entropía de Shannon, *block entropy*, para conectomas de faringes, subgrafo comunes, conectomas de bulbos y conexiones entre bulbos de los nemátodos estudiados. Para facilitar la visualización de valores repetidos se resaltan en diferentes colores.

Tabla 7. Entropía de Shannon de conectomas de la faringe de nematodos *P. pacificus* y *C. elegans*.

	Especie	Faringe	Subgrafo común	Bulbo anterior	Bulbo posterior	Conexiones entre bulbos
Grafos no dirigidos	<i>C. elegans</i>	4,755	4,322	2,807	3,000	4,087
	<i>P. pacificus</i>	4,755	4,322	3,170	3,321	4,585
Grafos dirigidos	<i>C. elegans</i>	4,027	4,084	2,807	3,000	3,970
	<i>P. pacificus</i>	4,180	4,084	3,170	3,321	3,939

Se muestra en la tabla 9 que ambas especies tienen la misma complejidad para sus subconectomas comunes, al igual que sus conectomas faringiales para grafos no dirigidos. Sin embargo el conectoma de la faringe de *P. pacificus* posee mayor complejidad que el de *C. elegans*. Con respecto a los conectomas de los bulbos, *P. pacificus* posee una complejidad superior al de su homólogo, tanto para el bulbo posterior como para el bulbo terminal, siendo este último superior al del bulbo anterior, lo cual es inconsistente con la hipótesis de Bumbarger. No obstante, el Bulbo terminal de *C. elegans* posee un conectoma más complejo que el de su bulbo anterior, lo cual era lo esperado.

Los valores fueron redondeados a tres cifras significativas pero vale destacar que los valores repetidos poseen quince cifras significativas iguales.

Longitud de compresión

Una manera de estimar la complejidad de una matriz de adyacencia, aparte del BDM, es mediante la longitud de compresión de la misma. Mientras mayor sea la longitud de compresión mayor es la complejidad estructural estimada de la matriz de adyacencia del

grafo. En la tabla 9 se presentan los resultados. Este usa el algoritmo Lempel-Ziv-Wlch que forma parte del programa Compress.

Tabla 8. Longitud de compresión de conectomas asociados a las faringes de nemátodos *P. pacificus* y *C. elegans*

	Especie	Faringe	Subgrafo común	Bulbo anterior	Bulbo posterior	Conexiones entre bulbos
Grafos no dirigidos	<i>C. elegans</i>	218	194	74	74	134
	<i>P. pacificus</i>	262	214	86	78	210
Grafos dirigidos	<i>C. elegans</i>	158	142	58	66	102
	<i>P. pacificus</i>	194	158	70	58	142

En la tabla 9 se observan resultados de longitud de compresión de los conectomas de las faringes y los subgrafos comunes, usando la longitud de compresión como una medida de estimación de complejidad Kolmogorov, se observa que *P. pacificus* posee mayor complejidad que los correspondientes grafos en su homólogo. Por otro lado, observando los valores correspondientes a los bulbos, acorde a esta métrica, el bulbo anterior de *P. pacificus*, tanto para grafos dirigidos como para no dirigidos, posee un conectoma de mayor complejidad estructural que el bulbo posterior para esta misma especie y que el bulbo anterior de *C. elegans*. Con respecto a la complejidad de los bulbos de *C. elegans*, la medida difiere en sus versiones dirigidas y no dirigidas. Se considera a la versión dirigida de los grafos como la mejor representación del sistema neuronal en el estudio. En la versión dirigida, el bulbo posterior posee mayor complejidad conectómica que el bulbo anterior de esta especie y una mayor complejidad que el bulbo posterior de *P. pacificus*. Por último, la complejidad estructural de las conexiones entre bulbos es superior en *P. pacificus* que las conexiones entre bulbos de *C. elegans*.

BDM - Block Decomposition Method ("Método de descomposición en bloques")

Por último, se utilizó el BDM para estimar la complejidad Kolmogorov de los conectomas y subconectomas de las faringes y bulbos de los nemátodos estudiados en sus versiones dirigidas y no dirigidas. A continuación, en la tabla 11, se presentan los valores de BDM obtenidos.

Tabla 10. BDM de los conectomas y subconectomas comunes, dirigidos y no dirigidos, de las faringes, bulbos y conexiones entre bulbos de los nemátodos *C. elegans* y *P. pacificus*.

	Especie	BDM Faringe	BDM subconectoma común	BDM Bulbo anterior	BDM Bulbo posterior	BDM interbulbear
Grafos no dirigidos	<i>C.elegans</i>	0,332	0,567	0.899	0.915	0.470
	<i>P.pacificus</i>	0,492	0,670	0.917	0.623	0.440
Grafos dirigidos	<i>C.elegans</i>	0,203	0,186	0.694	0.546	0.272
	<i>P.pacificus</i>	0,304	0,471	0.713	0.394	0.239

Se puede observar en la tabla 10, que los valores de BDM de los conectomas y subconectomas comunes asociados a la faringe de *P. pacificus*, tanto para grafos dirigidos como para no dirigidos, son mayores que los de *C. elegans*.

Con respecto al bulbo anterior, se muestra igualmente un mayor BDM en los conectomas y subconectomas comunes asociados a *P. pacificus*, ya sea en grafos dirigidos o no dirigidos. Por otro lado, con respecto al bulbo posterior y conexiones entre bulbos, se observa un mayor BDM en los conectomas asociados *C. elegans*, tanto para grafos dirigido como no dirigido.

Discusión

La neurociencia tiene como objetivo principal obtener conocimiento sobre el comportamiento animal. En la última década, gracias al mejoramiento de técnicas de imagenología se ha logrado elucidar la relación entre las estructuras anatómicas de redes neuronales y el comportamiento (Kaiser, 2011). Pero el cerebro humano y los cerebros de otros mamíferos poseen cientos de billones de neuronas (Azevedo *et al.*, 2009) lo cual hace la obtención de todas sus conexiones una tarea difícil y posiblemente inalcanzable con la tecnología actual.

Sin embargo, los organismos modelos, *C. elegans* y *P. pacificus* del phylum Nematoda, poseen aproximadamente 300 neuronas y a pesar del reducido tamaño de su sistema nervioso se han identificado en ellos comportamientos complejos presentes en organismos superiores, incluyendo el aprendizaje. Es por esta razón que resultan modelos biológicos amenos para el estudio conectómico.

Unos de los comportamientos presentes en nemátodos que resulta interesante estudiar en las especies *C. elegans* y *P. pacificus* es la ingesta de alimentos. Esto es porque a pesar de ser morfológicamente parecidos y de poseer conectomas faringales homólogos, estos nemátodos poseen conductas alimentarias muy distintas, teniendo *P. pacificus* claramente una conducta más compleja. Recientemente, se ha propuesto que esta diferencia conductual alimentaria se debe a diferencias estructurales de los conectomas asociados a sus faringes (Bumbarger *et al.*, 2013). Bumbarger formuló la hipótesis de que el aumento de complejidad del comportamiento de *P. pacificus* se debe al aumento de la complejidad de su conectoma, pero no usó descriptores de complejidad de redes biológicas que puedan sustentar la hipótesis (Bumbarger y Riebesell, 2015). En este trabajo, se caracterizó a las faringes de estos dos nemátodos con el descriptor BDM, que provee una estimación de

complejidad de Kolmogorov, a fin de conseguir evidencia que permita corroborar la hipótesis. Utilizamos también descriptores estructurales propios de la teoría de grafos a fin de extender el estudio comparativo.

Al momento de trabajar con los conectomas compilados por Bumbarger *et al.*, se debe tomar en cuenta que en estos, además de neuronas, se incluyen otras células como músculos, glándulas y epitelio. A pesar que las redes poseen estructuras neuronales homólogas (mismas neuronas y en las mismas posiciones), sus neuronas están conectados a distintas células y las redes poseen distintos tamaños, como se mostró en la tabla 1. Esto resulta inconveniente a la hora de realizar comparaciones estructurales entre las redes.

Para solventar este problema se construyeron subgrafos comunes en ambas redes; es decir, en ambos conectomas originales se eliminaron los nodos que no estaban presentes en su homólogo (tabla 1). Por otro lado, el problema de trabajar con las versiones comunes de estos conectomas es que al eliminar nodos que están conectados al sistema se está perdiendo información que podría ser importante para entender la función biológica de la organización estructural, tomando en consideración también que son redes relativamente pequeñas. Por esta razón se trabajó también con versiones de las redes que incluyen a todas las células identificadas en la faringe (tabla 1), que son llamadas en este trabajo “conectomas de la faringe”, y están compuestas por los conectomas originales de Bumbarger *et al.*, más los nodos que están aislados del sistema pero que están presentes en la faringe de ambas especies.

Una de las propiedades estructurales que resulta interesante estudiar en sistemas complejos es el coeficiente de agrupamiento ya que es una medida que indica el grado conexiones que existe entre los vecinos de un nodo y un alto valor de este implica alta eficiencia de transmisión de información a nivel local, una característica común en las redes

“mundo pequeño”. En este trabajo, se calculó esta medida en los conectomas de las faringes de estos dos nemátodos.

Si se observa los valores de agrupamiento obtenidos para los subgrafos comunes y conectomas de las faringes en las tablas 4 y 5 y la figura 10, se puede observar que los correspondientes a los subgrafos comunes, tanto para *C. elegans* como para *P. pacificus*, tienen valores más altos que los de los conectomas de las faringes. Esto se debe a que los nodos aislados presentes en el conectoma poseen un coeficiente de agrupamiento igual a 0, el cual disminuye significativamente el promedio al incluirlo en la ecuación. Es por esta razón que la diferencia entre el coeficientes de agrupamiento del conectoma y subgrafo común de *P. pacificus* es mayor que el de *C. elegans*, el primero posee 4 nodos aislados a diferencia de *C. elegans* que posee solo 1, por lo que era de esperar encontrar menor divergencia de coeficientes de agrupamiento en *C. elegans* que en *P. pacificus*. A pesar de esto, los coeficientes de agrupamiento tanto del subgrafo común como del conectoma de la faringe de *P. pacificus* dieron valores por encima de los correspondientes para *C. elegans*. Dicho esto, se puede concluir que el coeficiente de agrupamiento promedio del conectoma asociado a la faringe de *P. pacificus* es más alto que el correspondiente en *C. elegans*. Esto nos indica que el conectoma de la faringe de *P. pacificus* posee mayor segregación entre sus nodos, característica que se ha observado con frecuencia en sistemas con modulación o especialización del procesamiento de información (Bassett *et al.*, 2006). Esto es conveniente en redes neuronales ya que permite que posean aglomeraciones o *clusters* que se especialicen funcionalmente, favoreciendo la aparición de comportamientos más complejos y especializados. Como sabemos, *P. pacificus* posee un comportamiento más diverso que *C. elegans* en cuanto a conducta alimentaria, el cual puede ser reflejado en el aumento de coeficiente promedio de aglomeración en el conectoma de su faringe. Es

probable que el conectoma haya evolucionado favoreciendo el aumento de la aglomeración como una manera de aumentar la segregación y adaptación a nuevas funciones y conductas (Bassett *et al.*, 2006).

Por otro lado, con respecto a los bulbos de ambas especies, se observó un mayor coeficiente de agrupamiento en el bulbo anterior de *P. pacificus*. Con esto otra vez vemos evidencia de que a mayor aglomeración en la red, mayor complejidad en la conducta (ya que sabemos que el bulbo anterior de *P. pacificus* posee una función más que no posee el de *C. elegans*).

Siguiendo el mismo orden de ideas, en la tabla 5 se observa que el coeficiente promedio de agrupamiento del conectoma del bulbo anterior de *P. pacificus* es mayor que el posterior. Sin embargo, el coeficiente promedio de agrupamiento del bulbo posterior dio valor 0. Esto representa una red con baja integración funcional.

Es relevante considerar que el *C. elegans* procesa el alimento mayormente en el bulbo posterior de su faringe. Los nodos más centrales del conectoma faringeal se encuentran ubicados en el bulbo posterior (Bumbarger *et al.*, 2013). Sin embargo, el conectoma del bulbo anterior de *C. elegans* posee un coeficiente de agrupamiento más alto que el de su bulbo posterior. Esto podría indicar que el coeficiente de agrupamiento como métrica no es suficiente para caracterizar la estructura de la red o estimar su complejidad, de aquí la pertinencia del uso de estimaciones de complejidad de Kolmogorov (como BDM y longitud de compresión) en este trabajo. Sin embargo, el coeficiente promedio de agrupamiento del bulbo posterior de *C. elegans* es claramente más alto que el de *P. pacificus*. Lo cual podría atribuirse a una mayor importancia funcional del bulbo posterior para *C. elegans* que para *P. pacificus*.

También se pudo observar que existe un mayor coeficiente promedio de agrupamiento en el conectoma de las conexiones entre bulbos de *C. elegans* que las de *P. pacificus*, el cuál puede atribuirse a una mayor necesidad de comunicación entre los bulbos de la faringe de *C. elegans*; el alimento debe primero pasar por el bulbo anterior antes de ser procesado en el bulbo posterior (Lightfoot *et al.*, 2016). Es posible que con respecto a *P. pacificus*, el alimento al ser procesado por el bulbo anterior deje poco trabajo del proceso de digestión para el bulbo posterior.

Con respecto a las distancias promedio entre nodos, se observó (tabla 6) que los valores de éstas en los subgrafos comunes del conectoma de las faringes de ambos nemátodos dieron cercanas a las de grafos aleatorios, el cual nos indica que sus conectomas poseen una corta distancia promedio entre nodos, propiedad compatible con un procesamiento integrado de la información, característica de esperarse en redes neuronales ya que éste debe ser capaz de transmitir información a distancias largas de manera relativamente rápida (Bassett *et al.*, 2013).

La distancia promedio entre nodos fue especialmente corta en el subgrafo común del conectoma de la faringe de *P. pacificus*. Este subgrafo resulta interesante al tomar en cuenta que también obtuvo un mayor coeficiente de agrupamiento que el subgrafo común en *C. elegans*, lo cual permite afirmar que el conectoma de *P. pacificus* es una red con interconexión más densa e integrada que la de su homólogo.

También se pudo observar (tabla 6) que el conectoma de los bulbos de las faringes de ambos nemátodos, tanto posterior como anterior, poseen una larga distancia promedio entre nodos, incluso por encima del grafo regular correspondiente a su tamaño. Esto se

puede deber al tamaño del conectoma. El conectoma de los bulbos es relativamente pequeño, siendo la distancia más larga entre dos nodos 5 vínculos, como se observó en la tabla 3. El principio de economía del cableado neuronal propuesto por Ramón y Cajal postula que las neuronas dentro de un organismo se organizan de manera de minimizar el costo del cableado. Un factor importante que contribuye con este costo es la longitud de los axones (Chen *et al.*, 2006). Dicho esto, el gasto energético en el mantenimiento y producción de axones largos resulta muy costoso si el subconectoma posee pocos nodos, como el caso de los bulbos, y por ende se mantiene una distancia promedio larga entre nodo, cumpliéndose de este modo el principio de economía del cableado neuronal de Ramón y Cajal. Adicionalmente se observó que las características de “mundo pequeño” se pierden al reducir el tamaño de los subgrafos estudiados.

En conclusión, observando los valores obtenidos de coeficientes de agrupamiento y distancias entre nodos, se determinó que de los conectomas analizados en este trabajo, los únicos que poseen características de “mundo pequeño” son los subgrafos comunes de la faringe de ambas especies. Se considerará a los subgrafos comunes como reducciones de los conectomas de la faringe que resultan apropiados para la comparación estructural.

La red de las conexiones entre bulbos, a pesar de poseer distancias promedios cortos entre nodos, no son redes de “mundo pequeño” ya que sus coeficiente de agrupamientos son parecidos a los de una red regular.

En relación a la robustez, con frecuencia los sistemas complejos presentan cierto grado de tolerancia a fallas. Por ejemplo, organismos relativamente simples pueden crecer, sobrevivir y reproducirse, a pesar de estar expuestos a cambios ambientales potencialmente

dañinos a sus estructuras anatómicas y fisiológicas. Esta tolerancia a fallas se debe a la robustez de las redes de interacciones funcionales en el organismo. La robustez puede ser cuantificada como el grado de estabilidad funcional de las redes a medida que se remueven nodos o aristas. Esta propiedad está relacionada con la integridad del sistema (Iyer *et al.*, 2013), y comparando los valores de robustez obtenidos en este trabajo (tabla 7) con los de distancia promedio entre nodos (tabla 6) se puede observar esta correlación. El conectoma y subconectoma de la faringe de *P. pacificus* poseen mayor robustez que los del *C. elegans* a la vez que poseen menores valores de distancia promedio entre nodos. Considerando también que el conectoma de la faringe de *P. pacificus* posee un mayor número de vínculos, la superior robustez de este podría deberse a un mayor número de conexiones funcionalmente redundantes.

Otra característica que se pudo identificar en los conectomas de los organismos estudiados, es que la robustez de sus redes cambia con la aparición de direccionalidad de las conexiones, siendo los grafos dirigidos más robustos que los no dirigidos. Esto nos indica que la direccionalidad del flujo de información también puede contribuir a la robustez de la red. Otra diferencia observable, reflejada en valores de robustez obtenidos en este trabajo, es que para las redes dirigidas es indiferente si el ataque es simultáneo o secuencial, a diferencia de las no dirigidas, las cuales muestran una mayor vulnerabilidad frente a un ataque secuencial. Esto último es consistente con el trabajo de Iyer (Iyer *et al.*, 2013) en el que se reporta el cambio estructural de diferentes redes complejas removiendo nodos a manera de ataques secuenciales y simultáneos de acuerdo a las mismas centralidades tomadas en cuenta en este trabajo (grado, *betweenness*, cercanía y *eigenvector*).

Las métricas de longitud de compresión y BDM son consideradas las únicas estimaciones numéricas de complejidad de Kolmogorov («OACC - Online Algorithmic Complexity Calculator» 2017) conocidas hasta la fecha.

Con respecto a los valores de longitud de compresión obtenidos para las conexiones entre bulbos, a diferencia de los obtenidos por el BDM, estos reflejan una mayor complejidad estructural para los conectomas asociados a *P. pacificus*. Sin embargo vale destacar que la longitud de compresión como estimación de complejidad Kolmogorov tiene menor poder descriptivo que el BDM (Zenil *et al.* 2016) lo cual hace a la longitud de compresión poco confiable para discernir características distintivas entre los bulbos y de las conexiones entre bulbos, considerando que estos son solo porciones de los conectomas completos de las faringes, que de por si son de tamaños relativamente reducidos (30x30 y 23x23). Los valores de longitud de compresión obtenidos para los bulbos difieren también a los obtenidos por el BDM en el sentido que para la versión dirigida de los grafos los conectomas del bulbo anterior y posterior de *C. elegans* son iguales en complejidad y que el conectoma del bulbo posterior de *P. pacificus* es superior en complejidad estimada al del *C. elegans*.

En el trabajo de Jinseop y colaboradores (2014) se argumenta que matrices de redes con altas conexiones locales son más fáciles de describir (comprimir) que aquellas con abundantes conexiones de larga distancia. Sabemos, mediante este estudio, que el conectoma de la faringe de *P. pacificus* posee mayor coeficiente de agrupamiento, lo que indica alta conectividad local, pero también posee mayor número de conexiones de larga distancia que el de su homólogo, reflejado esto en el número de conexiones entre bulbos que posee, lo cual podría explicar la superior longitud de compresión en este.

Comparando los valores de BDM con las de las demás métricas usadas en este trabajo (coeficiente de agrupamiento, robustez, entropía de Shannon y longitud de compresión), se pudo comprobar gran concordancia. Según complejidad Kolmogorov, estimada por el BDM, el conectoma faringeal de *P. pacificus* posee una complejidad superior a la de *C. elegans*, el cuál es consistente con todos los valores obtenidos por las demás métricas usadas y con la hipótesis de Bumbarger. Con esto se crea evidencia de una posible correlación entre la complejidad conductual alimentaria de estos nemátodos y la complejidad estructural de sus respectivos conectomas.

Luego, con el fin de explorar a mayor profundidad, se prosiguió a estudiar la complejidad estructural de regiones del conectoma: bulbo anterior, conformado únicamente por nodos presentes en el bulbo anterior y conexiones entre estos nodos; bulbo posterior, conformado únicamente por nodos presentes en el bulbo posterior y las conexiones entre estos nodos; y conexiones entre bulbos, conformados únicamente por nodos cuyos conexiones vincula nodos de ambos bulbos y también por dichas conexiones o vínculos. Para la estimación de complejidad de estas regiones se utilizaron dos métricas, el coeficiente de agrupamiento y el BDM, ya que estos subconectomas presentan tamaños distintos y no es viable la comparación entre ellas mediante las demás métricas usadas en este trabajo. Para las versiones no dirigidas de los grafos los valores de ambas métricas difirieron únicamente para los subconectomas asociados a los bulbos de *C. elegans*, obteniendo valores mediante BDM coincidentes con la hipótesis de Bumbarger. Sin embargo, según los coeficientes de correlación Pearson y Spearman, 0,32 y 0,47 respectivamente, estas dos métricas poseen una débil correlación entre sí.

Cabe recordar que el coeficiente de agrupamiento, y demás métricas estructurales de complejidad, a excepción del BDM, no son métricas propias de complejidad pero que pueden ser usados para obtener un primer indicio de la complejidad.

Sin embargo, debido a que la matriz de adyacencia es variante de acuerdo al etiquetado del grafo, para validar el BDM se debe comprobar la estabilidad de esta métrica utilizando homomorfismos de los grafos.

Conclusiones

- ❖ Se determinó que el conectoma de la faringe de *P. pacificus* es más robusta, posee una mayor longitud de compresión, una mayor entropía Shannon y una mayor complejidad Kolmogorov que el conectoma faringeal de *C. elegans*; lo cual sugiere una mayor complejidad del conectoma faringeal de *P. pacificus*.
- ❖ Se determinó que existe una débil correlación entre las métricas BDM y coeficiente de agrupamiento debido a que capturan distintas características estructurales de las redes.
- ❖ Se identificó un mayor coeficiente de agrupamiento en la red neuronal de la faringe de *P. pacificus* que el de *C. elegans* lo cual indica mayor eficiencia de transmisión de información a nivel local en el primero.
- ❖ Se identificó una menor distancia promedio entre nodos en la red neuronal de la faringe de *P. pacificus* que el de *C. elegans*, lo cual indica una mayor eficiencia de transmisión de información a nivel global en el conectoma de la faringe de *P. pacificus*.
- ❖ Se determinó mediante el coeficiente de agrupamiento y distancia entre nodos, que el conectoma de *P. pacificus* es una red con interconexión más densa e integrada que la de su homólogo *C. elegans*.
- ❖ Se afirmó, mediante la distancia promedio entre nodos, que los bulbos de *C. elegans* están mejor integrados entre sí que los de *P. pacificus*.
- ❖ Se identificaron características de redes de "mundo pequeño" en los conectomas de los subgrafos comunes en las faringes de los nematodos *P. pacificus* y *C. elegans*.

Se determinó también que los conectomas de los bulbos y de las conexiones entre bulbos no son redes del tipo “mundo pequeño”

Bibliografía

- Achacoso, T. B., & Yamamoto, W. S. (1991). *Ay's Neuroanatomy of C. elegans for Computation*. CRC Press.
- Achard, S., & Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Computational Biology*, 3(2), e17. <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030017>
- Albertson, D. G., & Thomson, J. N. (1976). The pharynx of *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 275(938), 299-325.
- Baltzley, M. J., Gaudry, Q., & Kristan, W. B. (2010). Species-specific behavioral patterns correlate with differences in synaptic connections between homologous mechanosensory neurons. *Journal of Comparative Physiology. A, Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 196(3), 181-197. <http://doi.org/10.1007/s00359-010-0503-y>
- Bargmann, C. I. (2012). Beyond the connectome: how neuromodulators shape neural circuits. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 34(6), 458-465. <http://doi.org/10.1002/bies.201100185>
- Brandes, U., & Erlebach, T. (2005). *Network Analysis: Methodological Foundations*. Springer Science & Business Media.
- Albertson, D. G., & Thomson, J. N. (1976). The pharynx of *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 275(938), 299-325.
- Azevedo, F. A. C., Carvalho, L. R. B., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E. L., Leite, R. E. P., ... Herculano-Houzel, S. (2009). Equal numbers of neuronal and

- nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *The Journal of Comparative Neurology*, *513*(5), 532–541.
<https://doi.org/10.1002/cne.21974>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(3), 186–198.
<https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Bumbarger, D. J., Riebesell, M., Rödelsperger, C., & Sommer, R. J. (2013). System-wide Rewiring Underlies Behavioral Differences in Predatory and Bacterial-Feeding Nematodes. *Cell*, *152*(1–2), 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.12.013>
- Bumbarger, D., & Riebesell, M. (2015). Anatomy and connectivity in the pharyngeal nervous system. In *'Pristionchus Pacificus': A Nematode Model for Comparative and Evolutionary Biology (Nematology Monographs and Perspectives)* (Ralph Sommer, Vol. 11, pp. 353–383).
- Chen, B. L., Hall, D. H., & Chklovskii, D. B. (2006). Wiring optimization can relate neuronal structure and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(12), 4723–4728.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0506806103>
- Freeman, L. C. (1978). Centrality in social networks conceptual clarification. *Social Networks*, *1*(3), 215–239. [https://doi.org/10.1016/0378-8733\(78\)90021-7](https://doi.org/10.1016/0378-8733(78)90021-7)
- Kaiser, M. (2011). A tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks. *NeuroImage*, *57*(3), 892–907.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.025>
- Kolmogorov. (1965). Three approaches to the definition of the concept “quantity of information”. *Peredachi Informatii*, *1*, 3–11.

- Lawrence Page Sergey Brin Rajeev Motwani, Terry Winograd. (1999). The PageRank Citation Ranking: Bringing Order to the Web. - Stanford InfoLab Publication Server. Retrieved from <http://ilpubs.stanford.edu:8090/422/>
- Lightfoot, J. W., Wilecki, M., Okumura, M., & Sommer, R. J. (2016). Assaying Predatory Feeding Behaviors in *Pristionchus* and Other Nematodes. *Journal of Visualized Experiments* : *JoVE*, (115). <https://doi.org/10.3791/54404>
- Soler-Toscano, F., Zenil, H., Delahaye, J.-P., & Gauvrit, N. (2014). Calculating Kolmogorov Complexity from the Output Frequency Distributions of Small Turing Machines. *PLoS ONE*, 9(5), e96223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096223>
- Sommer, R. J. (2009). The future of evo–devo: model systems and evolutionary theory. *Nature Reviews Genetics*, 10(6), 416–422. <https://doi.org/10.1038/nrg2567>
- Watts, D. J., & Stogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*, 393, 440–442.
- White, J. G., Southgate, E., Thomson, J. N., & Brenner, S. (1986). The Structure of the Nervous System of the Nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 314(1165), 1–340. <https://doi.org/10.1098/rstb.1986.0056>
- Bumbarger, D. J., Riebesell, M., Rödelisperger, C., & Sommer, R. J. (2013). System-wide Rewiring Underlies Behavioral Differences in Predatory and Bacterial-Feeding Nematodes. *Cell*, 152(1–2), 109–119. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2012.12.013>
- Bumbarger, D., & Riebesell, M. (2015). Anatomy and connectivity in the pharyngeal nervous system. En«*Pristionchus pacificus*»: A Nematode Model for Comparative

and Evolutionary Biology (Nematology Monographs and Perspectives) (Ralph Sommer, Vol. 11, pp. 353-383).

connectome. (s. f.). Recuperado 8 de septiembre de 2016, a partir de <http://www.openconnectomeproject.org/>

Cook, S., Brittin, Jarrell, Hall, & Emmons. (2013). *Two minds of a worm: Comparison of the L4 and Adult Hermaphrosite Connectome*. Presentado en 19th International *C. elegans* Meeting, University of California.

Dieterich, C., Clifton, S. W., Schuster, L. N., Chinwalla, A., Delehaunty, K., Dinkelacker, Sommer, R. J. (2008). The *Pristionchus pacificus* genome provides a unique perspective on nematode lifestyle and parasitism. *Nature Genetics*, 40(10), 1193-1198. <http://doi.org/10.1038/ng.227>

He, Y., Chen, Z., & Evans, A. (2008). Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(18), 4756-4766. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0141-08.2008>

Kaiser, M. (2011). A tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks. *NeuroImage*, 57(3), 892-907. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.025>

Katz, P. S., & Harris-Warrick, R. M. (1999). The evolution of neuronal circuits underlying species-specific behavior. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(5), 628-633. [http://doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)00012-4](http://doi.org/10.1016/S0959-4388(99)00012-4)

Micheliyannis, S., Pachou, E., Stam, C. J., Breakspear, M., Bitsios, P., Vourkas, M., Zervakis, M. (2006). Small-world networks and disturbed functional connectivity in

- schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 60-66.
<http://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.028>
- Newcomb, J. M., & Katz, P. S. (2009). Different functions for homologous serotonergic interneurons and serotonin in species-specific rhythmic behaviours. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 276(1654), 99-108.
<http://doi.org/10.1098/rspb.2008.0683>
- Ramon Y Cajal. (1894). La fine structure des centres nerveux. *Proceedings of the Royal Society of London*, 444-468.
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059-1069.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Sakurai, A., Newcomb, J. M., Lillvis, J. L., & Katz, P. S. (2011). Different roles for homologous interneurons in species exhibiting similar rhythmic behaviors. *Current Biology: CB*, 21(12), 1036-1043. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2011.04.040>
- Soler-Toscano, F., & Zenil, H. (2013). De los universos digitales a la mente. *Investigación y ciencia*, 10-12.
- Sporns, O., Chialvo, D. R., Kaiser, M., & Hilgetag, C. C. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 418-425. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.008>
- Sporns, O., Honey, C. J., & Kötter, R. (2007). Identification and classification of hubs in brain networks. *PLoS One*, 2(10), e1049.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0001049>

- Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLOS Comput Biol*, 1(4), e42. <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>
- Stam, C. J., Jones, B. F., Nolte, G., Breakspear, M., & Scheltens, P. (2007). Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 17(1), 92-99. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhj127> Consultado en noviembre 2016
- Van Essen, D. C., & Drury, H. A. (1997). Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(18), 7079-7102.
- White, J. G., Southgate, E., Thomson, J. N., & Brenner, S. (1986). The Structure of the Nervous System of the Nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 314(1165), 1-340. <http://doi.org/10.1098/rstb.1986.0056> Consultado noviembre 2016
- Zenil, H., Kiani, N. A., & Tegnér, J. (2016a). Methods of information theory and algorithmic complexity for network biology. En *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 51, pp. 32-43). Elsevier.
- Zenil, H., Soler-Toscano, F., Kiani, N. A., Hernández-Orozco, S., & Rueda-Toicen, A. (2016b). A Decomposition Method for Global Evaluation of Shannon Entropy and Local Estimations of Algorithmic Complexity. *arXiv:1609.00110 [cs, math]*. Recuperado a partir de <http://arxiv.org/abs/1609.00110> Consultado en noviembre, 2016