



Fundação Universidade Federal do ABC

Pró reitoria de pesquisa

Av. dos Estados, 5001, Santa Terezinha, Santo André/SP, CEP 09210-580

Bloco L, 3ºAndar, Fone (11) 3356-7617

iniciacao@ufabc.edu.br

Projeto de Pesquisa
no Edital IC 04/2022

Título do projeto: O Papel das Sinapses Elétricas na Conectividades de Redes Neurais

Palavras-chave do projeto: sinapses elétricas, redes neurais, MEA (*multi-electrode array*).

Área do conhecimento do projeto: Neurociência Computacional

São Bernardo do Campo - SP

Junho - 2022

Sumário

1	Resumo	1
2	Breve Introdução Teórica e Justificativa	1
3	Objetivos	3
4	Métodos	4
4.1	Estudos teóricos	4
4.1.1	Estudos de redes	4
4.1.2	Software Gephi	5
4.2	Análise de Dados Experimentais	7
4.2.1	MEA	7
4.3	Análises de rede via Gephi	10
5	Plano de Trabalho	12

1 Resumo

O estudo, modelagem e análise de redes é um ponto essencial da compreensão de como sistemas complexos funcionam, o qual acaba por englobar temáticas desde a física estatística até a neurobiologia [1]. As redes estão dispostas em todas os campos do saber e podendo ser aplicadas para compreender diferentes tipos de conexões e redes que existem, como por exemplo, no campo da biologia e bioquímica pode-se modelar e estudar como funcionam as redes metabólicas nos organismos vivos, comunicação entre os neurônios no sistema nervoso e demais outras características essenciais para a compreensão do funcionamento dos seres vivos [2]; para a tecnologia podemos compreender os caminhos que a internet navega, conecta-se e gera informações que são transacionadas pelo meio; e etc.

Desta forma, o presente projeto visa entender o papel das sinapses elétricas e dos tipos de conectividades em redes neuronais [3]. A partir de modelagem teórica e análises de dados experimentais, pretende-se explorar essa temática. Os dados experimentais virão, principalmente, de *multi-electrode array* (MEA) e medidas eletrocorticográficas, além disso, a maneira a qual é buscada analisar esses dados e modelar essas conexões para o estudo advém principalmente do uso do software Gephi [4], construindo graficamente os grafos, e no estudo aprofundado de modelos teóricos de redes e suas composições para a melhor e maior aproximação com os cenários realistas do funcionamento do sistema nervoso que ainda são pouco explorados na busca aprofundada da atuação das sinapses elétricas nas conectividades neuronais.

2 Breve Introdução Teórica e Justificativa

Estudos de redes são aplicáveis em diversas áreas da ciência, englobando desde física estatística até neurobiologia [1]. As análises dessas estruturas surgiram em meados de 1990 com o desenvolvimento da física de sistemas complexos, com o objetivo de caracterizar tanto a estrutura como a função de redes [3, 5]. Como exemplo de redes complexas, podem-se citar redes metabólicas, redes de chamadas telefônicas, redes elétricas, internet, dentre outras [1]. É sabido que os elementos neuronais do cérebro também constituem uma complicada estrutura em rede, responsáveis

pelas bases fisiológicas para processamento de informação e representações mentais [1]. Neste contexto, a análise de redes complexas pode contribuir como uma forte ferramenta para estudos tanto estruturais, como funcionais do cérebro.

O cérebro humano é considerado um sistema altamente complexo com aproximadamente 100 módulos com diferentes funções interagindo entre si [6]. O córtex cerebral por exemplo, consiste de em torno de 10^{10} neurônios formando uma rede altamente conectada, cuja atividade é responsável por armazenar e propagar informações entre as diferentes áreas [6].

Um aspecto importante, no contexto da dinâmica de rede, é a sincronização. A maior parte das funções cognitivas do cérebro é baseada na interação coordenada de neurônios em diferentes áreas do cérebro [7,8], levantando questões sobre como essa integração e segregação da atividade neuronal são alcançadas. Outra vertente importante da mesma temática é o papel da sincronização em patologias neuronais, como esquizofrenia, autismo, Alzheimer e epilepsia [7,9,10].

Pensando um pouco além da sincronização, o fluxo de informação entre diferentes partes do cérebro é muito relevante. Pouco ainda se é sabido como os sinais neuronais são direcionados ou acessados, dependendo do comportamento requerido, no sistema nervoso [11]. Um ponto importante seria o tempo, ou seja, a dinâmica temporal de interações neuronais é um processo importante que controla o fluxo de informação [11]. Mas sabe-se que as redes de neurônios no cérebro mostram uma dinâmica temporal altamente complexa, com oscilações variando em uma ampla faixa de frequência, gerando questões de como essas características oscilatórias estariam relacionadas com comportamento [11]. Assim, existem diversos possíveis moduladores do fluxo de informação no cérebro. Por exemplo, anatomicamente a via de ligação entre o neocórtex e o hipocampo passaria pelo córtex entorrinal. Mas essas vias não são passivas, elas atuam como moduladores na transferência de informação entre as partes [12]. Outro ponto a se colocar são as oscilações gama, transientemente responsáveis por direcionar a informação e conectar regiões de células que estão processando informações relacionadas [13]. O fluxo de informação também depende do comportamento analisado [14]. Medidas feitas de EEG em ratos mostraram que o fluxo entre regiões como CA1 do hipocampo, córtex entorrinal, subiculum e septo lateral se altera em diferentes estados comportamentais dos animais.

As sinapses elétricas (formadas a partir de canais de *gap junctions*, conhecidas como junções comunicantes (JCs)) também têm papel importante na atividade síncrona de populações neuronais do neocórtex e hipocampo [15, 16]. A habilidade das sinapses elétricas em promover o acoplamento iônico, tornando o fluxo de correntes bidirecional, diferentemente das sinapses químicas, as tornam particularmente apropriadas para sincronizar os disparos das células acopladas. Além de vários estudos computacionais e experimentais mostrando que as sinapses elétricas podem sincronizar grandes redes neuronais [17–19], há trabalhos que identificaram, morfologicamente e funcionalmente, a presença de JCs, entre neurônios de todo o encéfalo [20–22].

O estudo de redes complexas pode ser bem realizado teoricamente. A teoria de redes complexas compõe uma grande variedade de medidas topológicas vindas da matriz de adjacência A , matriz que diz quais elementos da rede estão conectados entre si [23]. Essas medidas topológicas podem elucidar tópicos relevantes de pesquisa em redes, explicando importantes propriedades dinâmicas e funcionais, como robustez [24], sincronização [25] e *spreading* [26] por exemplo. Assim, uma maneira de se quantificar a complexidade cerebral, e entender como essa é alterada em situações diversas, como com uso de drogas ou com a presença de patologias neuronais, é através de análises de redes [2, 27].

Neste projeto, pretendemos avaliar as redes e seus parâmetros de *slices* de hipocampo utilizando *multi-electrode array* (MEA). Serão avaliados os *slices* com e sem drogas bloqueadores de GJ, a fim de avaliar seus efeitos nas redes funcionais do hipocampo.

3 Objetivos

O objetivo principal desse projeto é avaliar o papel das sinapses elétricas na conectividade funcional de redes neuronais do hipocampo. Os objetivos específicos são:

- estudar teoria de redes
- criar redes randômicas e *scale-frees* com diferentes números médios de conectividade para estudo

- usar o software Gephi para análise de redes
- selecionar os parâmetros de redes relevantes para o estudo
- analisar dados experimentais, estudando as possibilidades de métodos para gerar redes funcionais a partir de séries de disparos neuronais
- avaliar as métricas das redes obtidas
- analisar e comparar os resultados das análises experimentais com e sem drogas

4 Métodos

Nesta seção, estão descritos os métodos que serão utilizados para a realização desse projeto. Os métodos estão divididos em estudos teóricos, ver Sec. 4.1, e Análise de dados experimentais, ver Sec. 4.2.

4.1 Estudos teóricos

O projeto será iniciado com alguns estudos teóricos. A seguir, a descrição dos mesmos.

4.1.1 Estudos de redes

O projeto será iniciado com estudos geral de redes. Para tal, espera-se pesquisar o assunto na literatura, além de se aprender a fazer algumas redes e explorar parâmetros de redes.

As redes geradas para esse projeto são as randômicas e as *scale-free*. Estas podem ser criadas com ou sem topologia (parte espacial). Para se gerar as redes sem topologia, os métodos aplicados são:

- randômicas: modelo de Watts e Strogatz [28]
- *scale-free*: modelo de Barabási e Albert [29]

Já as redes com topologia, pode ser aplicado um custo referente à distância para construí-las. Mas também existem diversos métodos, como os encontrados em Barthélemy [30].

As redes podem ser também avaliadas usando o software Gephi.

4.1.2 Software Gephi

O Gephi é um software de código aberto com o objetivo majoritário de se desenvolver, pesquisar e estudar a criação/formação de redes. Assim, considerando o estudo de *slices* de encéfalos por meio do equipamento MEA - o qual faz a medição por eletrodos das interações entre os neurônios que acontecem em sua superfície - é possível ter a captação de milhares de pontos de comunicação, que naturalmente são reconhecidos como os neurônios, permitindo a modelagem de grafos para o estudo dessa rede complexa [4].

Dessa forma, como forma e objetivo de estudo temos a modelagem das redes de comunicação entre os neurônios por meio da interface gráfica do Gephi, utilizando dos dados que serão extraídos de forma bruta do MEA. Além disso, de forma nativa no software, possuímos a possibilidade de realizar diversos tipos de cálculos preliminares relacionados a essa rede, sendo estes:

- Centralidade de Grau
- Centralidade de Intermediação
- Coeficiente de Clusterização
- Caminho Médio da Rede
- Densidade

A partir dos cálculos que poderão ser realizados por meio da ferramenta, pode-se extrair diversos tipos de informações e conclusões acerca da modelagem da rede de comunicação neuronal, o qual podemos aproximar para diversas teorias de comunicação [31]. Esse será o principal método para a compreensão mais abrangente de como a rede se comporta de forma estática e dinâmica.

4.1.2.1 Centralidade de Grau A centralidade de grau de uma rede quantifica o número de conexões de um determinado vértice e, a partir disso, a probabilidade que ele tem de capturar o que está ao redor [32]. Ela pode ser calculada como

$$C_D(V) = \frac{\text{grau}(V)}{n - 1} \quad (1)$$

$C_D(V) \rightarrow$ Centralidade de Grau em relação a V

$\text{grau}(V) \rightarrow$ Quantidade de Conexões (grau) do vértice V

$(n - 1) \rightarrow$ Quantidade possível de conexões por nó

podendo ser aplicada em redes biológicas, como neste presente projeto.

4.1.2.2 Centralidade de Intermediação A centralidade de intermediação (do inglês *betweenness*), por sua vez, é uma métrica utilizada para determinar o número de vezes que um vértice aparece no caminho mais curto entre outros dois vértices [31]. Essa medida pode ser calculada pela equação

$$C_B(V) = \sum_{s \neq v \neq t \in V, s \neq t} \frac{\sigma_{st}(V)}{\sigma_{st}} \quad (2)$$

$C_B(V) \rightarrow$ Coeficiente de Intermediação em relação a V

$\sigma_{st}(V) \rightarrow$ n^o de caminhos mais curtos de S para T passando por V

$\sigma_{st} \rightarrow$ n^o de caminhos mais curtos de S para T

na qual, o numerador equivale ao número de caminhos mais curtos de s para t passando por V e o denominador equivale ao número de caminhos mais curtos de s para t no geral.

4.1.2.3 Coeficiente de Clusterização O coeficiente de clusterização (ou de *clustering*) indica a razão de triplas de vértices que são conectados entre si. Ou seja, esse coeficiente mede a probabilidade que dois vértices são vizinhos de um terceiro vértice e, ainda, vizinhos entre si próprios []. Ele pode ser calculado a partir da relação:

$$C = 3 \frac{\text{número de triângulos no grafo}}{\text{número de triplas de vértices conectados}} \quad (3)$$

4.1.2.4 Caminho Médio da Rede De uma maneira mais simples, o caminho médio de uma rede é definido como sendo a média aritmética dos caminhos mínimos entre todos os $n(n-1)/2$ pares de vértices em uma rede.

Com este tipo de cálculo temos um conhecimento mais aprofundado de quanto um nó (neurônio) está distante dos demais presentes na rede.

4.1.2.5 Densidade Por fim, o cálculo da densidade traz informações essenciais para a interpretação mais aguçada de que um grafo é ou não robusto. Isto porque este traz uma relação de arestas presentes no grafo pelo potencial de arestas que poderia existir neste [32]. Quanto menor a relação, menos robusto, por possuir poucas conexões entre os nós, é o grafo. Assim, o cálculo pode ser apresentado da seguinte forma:

$$D_G = \frac{CR(g)}{CP(g)} \quad (4)$$

D_G Densidade do vértice em relação a V

$CR(g) \rightarrow n^0$ de conexões reais na rede

$CP(g) \rightarrow n^0$ de conexões potenciais na rede

$$CP(g) = \frac{n(n-1)}{2} \quad (5)$$

4.2 Análise de Dados Experimentais

Dados experimentais obtidos no laboratório também serão analisados no contexto desse projeto. Serão analisados dados de *multi-electrode array* (MEA) de *slices* de hipocampo com e sem drogas bloqueadoras de GJ. Os dados já foram adquiridos.

4.2.1 MEA

O uso do MEA possibilitaria caracterizar a dinâmica das circuitarias neuronais de culturas de célula ou *slices* de tecido neuronal, ou retina. Pode-se avaliar parâmetros como: origem, vias e

velocidades de propagação da atividade elétrica; frequência, amplitude e duração das descargas; diferenças sítio-específicas e padrões da atividade neuronal nas preparações.

Além das variáveis comentadas acima, parâmetros relacionados à rede funcional podem ser também estudados, como: grau dos nós, distribuição dos nós, assortatividade, coeficiente de clusterização, eficiência, *hubs*, dentre outros [3]. A partir dos dados do MEA é possível encontrar, usando índices específicos de correlação, uma matriz de correlação. Aplicando-se um limiar nessa matriz, é possível encontrar as conexões entre os nós (eletrodos) [3]. Determinadas as redes e suas conexões, as análises teóricas de grafos podem ser aplicadas, com as quais serão encontrados todos os parâmetros necessários para a caracterização dessas redes. A comparação entre a rede funcional saudável e com alguma patologia pode revelar características importantes de como o tecido se rearranja durante a doença.

É importante dizer que o estudo do grau de correlação entre trens de *spikes* neurais é fundamental para a análise de dados experimentais. A quantificação apropriada da correlação é de suma importância para entender o seu papel [34], já que é sabido que coordenação neural é imprescindível para a propagação e processamento da informação, e na auto organização dos sistemas neurais no desenvolvimento [34–36].

A quantificação de correlações mostra-se bastante desafiadora [34]. As principais razões seriam: a) a escolha da escala temporal em que os *spikes* seriam considerados correlacionados, e b) o fato de que os *spikes* são esparsos em relação à frequência de gravação (taxa de disparo dos *spikes* seria em torno de 1 Hz, enquanto que a frequência de gravação seria de em torno de 20 kHz). Assim, as maneiras convencionais de se calcular correlação, como correlação de Pearson, não se ajusta, pois os períodos de quiescência não devem ser considerados como correlacionados, e também deve-se comparar os *spikes* dentro de um intervalo temporal, e não apenas instantaneamente.

Desta maneira, existem diversas alternativas para o cálculo de correlações, sendo mais usado o chamado Índice de Correlação (IC) [37]. Este método é amplamente usado para se avaliar atividades espontâneas da retina, e em atividades de neurônios motores e hipocampais [37–39]. Embora bastante reconhecido, foi demonstrado que o IC tem uma forte dependência com a taxa de disparo dos *spikes* [34], o que pode gerar interpretações errôneas quando comparadas as correlações

para dados com diferentes taxas de disparo.

A fim de evitar má interpretações dos dados experimentais, foi proposta uma nova abordagem para o cálculo da correlação, o chamado *Spike Time Tiling Coefficient* (STTC) [34]. Esse índice é independente da taxa de disparo e contem as características desejadas para a quantificação da correlação, como: robustez em relação à taxa de disparo, robustez em relação ao tempo total de gravação, robustez em relação a pequenas variações da escala temporal, apresentação de anticorrelação, dentre outras. Para mais detalhes ver Cutts *et al.* [34]. Ambos índices discutidos estão mostrados nas Subseções 4.2.1.1 e 4.2.1.2.

Os parâmetros descritos acima já foram implementados em Matlab neste ano de projeto, e já foram usados para outros tecidos no laboratório (resultados e exemplos não mostrados aqui para não ultrapassar o tamanho máximo do arquivo). Em relação às análises do hipocampo, estas ainda estão em fase de padronização. Algumas culturas já foram feitas, mas ainda está se testando outros detalhes, como aderência ao eletrodo do MEA.

4.2.1.1 Índice de Correlação (IC) O índice de correlação $i_{A,B}$ entre dois trens de *spikes* A e B é definido como o fator pelo qual a taxa de disparo do neurônio A aumenta acima de seu valor médio se medido dentro de uma janela temporal fixa (normalmente 0.05-0.10 s) dos *spikes* do neurônio B [34,37]. A seguinte notação é usada: os vetores \vec{a} e \vec{b} representam os tempos dos *spikes* dos neurônios A e B; a_i é o i -ésimo *spike* no trem A e b_j é o j -ésimo *spike* no trem B. O índice de correlação é dado por:

$$i_{A,B} = \frac{N_{A,B[-\Delta t, \Delta t]} T}{N_A N_B 2\Delta t}, \quad (6)$$

onde $N_A = |\vec{a}|$ (número total de *spikes* de A na gravação), $N_B = |\vec{b}|$ (número total de *spikes* de B na gravação), T é tempo total da gravação, Δt é a janela de sincronidade, e $N_{A,B[-\Delta t, \Delta t]}$ é o número de pares de *spikes* quando um *spike* do trem A cai em $\pm\Delta t$ de um *spike* do trem B, e é dado por:

$$N_{A,B[-\Delta t, \Delta t]} = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} 1_{\Delta t}(|a_i - b_j|), \quad (7)$$

onde

$$1_{\Delta t}(x) = \begin{cases} 1, & x \leq \Delta t \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

4.2.1.2 Spike Time Tiling Coefficient (STTC) Para calcular a correlação entre trens de *spikes* A e B, é olhado os *spikes* em A que caem dentro de $\pm\Delta t$ de um *spike* de B [34]. Define-se T_A como a proporção do tempo total de gravação que cae dentro de $\pm\Delta t$ de algum *spike* de A. T_B é calculado similarmente. Agora define-se P_A como a proporção de *spikes* de A que caem dentro de $\pm\Delta t$ de algum *spike* de B. P_B é calculado similarmente. Para esse coeficiente há uma suposição mínima que diz que espera-se que a proporção de *spikes* de A que caem dentro de $\pm\Delta t$ de um *spike* de B por chance é a mesma que a proporção do tempo total de gravação que cai dentro de $\pm\Delta t$ de um *spike* de B. Quaisquer *spikes* extras de A que tenham essa propriedade são indicativos de correlação positiva. Daí o termo $P_A - T_B$, que é positivo se *spikes* do trem A são correlacionados com *spikes* do trem B, e negativo se a correlação for menor que a esperada por chance. O *Spike Time Tiling Coefficient* é então dado por:

$$\text{STTC} = \frac{1}{2} \left(\frac{P_A - T_B}{1 - P_A T_B} + \frac{P_B - T_A}{1 - P_B T_A} \right), \quad (8)$$

onde os dois termos são dados por simetria, e o termo de normalização foi adotado para assegurar que o índice tenha intervalo de $[1, -1]$.

4.3 Análises de rede via Gephi

De forma mais aprofundada, o software Gephi tem o potencial de geração gráfica das redes que serão modeladas e estudos potenciais visuais acerca de como é o papel das sinapses elétricas na composição das redes neurais. Deste modo, os dados extraídos do MEA permitem a composição dos vértices (nós) e as arestas (caminhos) entre cada um dos neurônios que acabam por serem captados por meio dos eletrodos da placa da MEA. O software depende de algumas estruturas de dados que serão formuladas ao longo do projeto para que seja formada essa modelagem gráfica.

Essa estrutura de dados pode ser facilmente construída e determinada por meio de um *sheet* por meio do Excel para determinar os nós (neurônios) e as arestas (conexões entre os neurônios). Um exemplo de banco de dados que é compreendido pelo software é (Figura 1):

[01]					[02]				
	A	B	C	D		A	B	C	D
1	Source	Target	Type	Weight	1	Id	Label		
2	Glutamate	GRM5	Directed	1	2	1	Glutamate		
3	GRM5	GNAQ	Directed	1	3	2	GRM5		
4	GNAQ	PLCB	Directed	1	4	3	GNAQ		
5	PLCB	IP3	Directed	1	5	4	PLCB		
6	IP3	ITPR	Directed	1	6	5	IP3		
7	Ca2+	MCU	Undirected	1	7	6	ITPR		
8	MCU	Ca2+(mito)	Directed	1	8	7	Ca2+		
9	Ca2+(mito)	MPTP	Undirected	1	9	8	MCU		
10	MPTP	CYCS	Directed	1	10	9	Ca2+(mito)		
11	CYCS	APAF1	Undirected	1	11	10	MPTP		
12	APAF1	CASP9	Directed	1	12	11	CYCS		
13	CASP9	CASP3	Directed	1	13	12	APAF1		
14	CASP9	CASP7	Directed	1	14	13	CASP9		
15	APP*	Abeta	Directed	1	15	14	CASP3		
16	Abeta	GRM5	Directed	1	16	15	CASP7		
17	PSEN1*	ITPR	Directed	1	17	16	APP*		

Figura 1: Figura representando um banco de dados utilizado pelo Software Gephi para a modelagem gráfica de redes. Sendo a Figura [01] todos os caminhos de conexão realizados, enquanto que na Figura [02] são todos os componentes (nós) da rede.

Por fim, a modelagem gráfica gerada pode ter por exemplos as figuras abaixo (Figura 2):

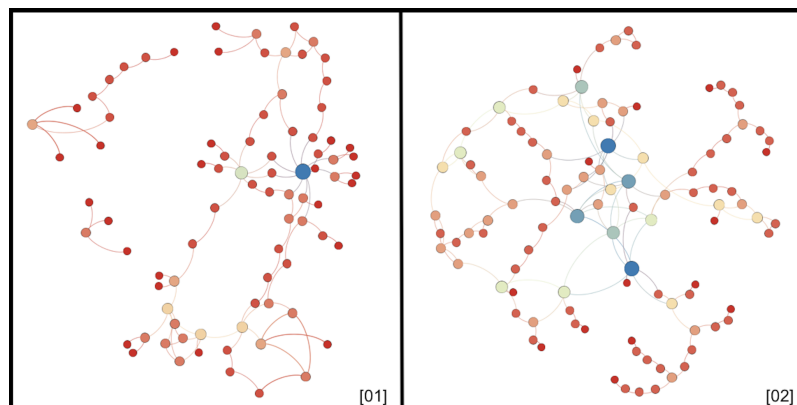


Figura 2: Figura representando modelagem realizada por meio do Software Gephi. Na Figura [01] temos a modelagem de uma rede metabólica de proteínas relacionadas ao Alzheimer, na Figura [02] temos a modelagem da rede metabólica de proteínas humanas.

Sendo assim, podemos extrair diversas observações analíticas e qualitativas, externas ao que são obtidas por meio dos diversos cálculos comentados anteriormente na Subseção 4.1.2.

5 Plano de Trabalho

O plano de trabalho desse projeto será dividido em 2 meses, totalizando 1 ano, ver Tab.1.

Atividade	Meses					
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12
Estudo dos temas gerais do projeto	X	X				
Estudo e Aplicação de Teorias de Redes	X	X	X			
Análise de Dados Experimentais		X	X			
Geração de Redes		X	X			
Escrita do Relatório Parcial			X			
Cálculo de Redes			X	X	X	
Análise de Correlações e STTC				X	X	
Escrita do Relatório Final					X	X

Tabela 1: Cronograma de trabalho.

Referências

- [1] S. H. Strogatz, “Exploring complex networks,” *Nature*, vol. 410, 2001.
- [2] P. Castiglioni, L. Faes, and G. Valenza, “Assessing complexity in physiological systems through biomedical signals analysis,” *Entropy*, vol. 22, 2020.
- [3] E. Bullmore and O. Sporns, “Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10, 2009.
- [4] J. Kauffman, A. Kittas, L. Bennett, and S. Tsoka, “Dyconet: A gephi plugin for community detection in dynamic complex networks,” *PLOS ONE*, vol. 9, pp. 1–8, 07 2014.
- [5] J. C. Reijneveld, S. C. Ponten, H. W. Berendse, and C. J. Stam, “The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, no. 11, pp. 2317–2331, 2007.
- [6] D. R. Chialvo, “Critical brain networks,” *Physica A*, vol. 340, pp. 756–765, 2004.

- [7] P. J. Uhlhaas and W. Singer, “Neural synchrony in brain disorders: Relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology,” *Neuron*, vol. 52, pp. 155–168, 2006.
- [8] E. Tognoli and J. A. S. Kelso, “The metastable brain,” *Neuron*, vol. 81, 2014.
- [9] D. H. Mathalon and V. S. Sohal, “Neural oscillations and synchrony in brain dysfunction and neuropsychiatric disorders,” *JAMA Psychiatry*, 2015.
- [10] E. R. Kinjo, H. G. Higa, B. A. Santos, E. de Souza, M. V. Damico, L. T. Walter, E. Morya, A. C. Valle, L. R. G. Britto, and A. H. Kihara, “Pilocarpine-induced seizures trigger differential regulation of microrna-stability related genes in rat hippocampal neurons,” *Scientific Reports*, vol. 6, p. 20969, 2016.
- [11] E. Salinas and T. J. Sejnowski, “Correlated neuronal activity and the flow of neural information,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 2, pp. 539–550, 2001.
- [12] M. de Curtis and D. Paré, “The rhinal cortices: a wall of inhibition between the neocortex and the hippocampus,” *Progress in Neurobiology*, vol. 74, pp. 101–110, 2004.
- [13] L. L. Colgin, T. Denninger, M. Fyhn, T. Hafting, T. Bonnevie, O. Jensen, M.-B. Moser, and E. I. Moser, “Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus,” *Nature Letters*, vol. 469, 2009.
- [14] A. Korzeniewska, S. Kasicki, M. Kamiński, and K. J. Blinowska, “Information flow between hippocampus and related structures during various types of rat’s behavior,” *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 73, pp. 49–60, 1997.
- [15] A. Draguhn, R. D. Traub, A. Bibbig, and D. Schmitz, “Ripple (approximately 200 hz) oscillations in temporal structures,” *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 17, pp. 361–76, 2000.
- [16] S. G. Hormuzdo, G. Filippov, M. A. end Mitropoulou, H. Monyer, and R. Bruzzone, “Electrical synapses: a dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks,” *Biochim Biophys Acta*, vol. 1662, pp. 113–37, 2004.

-
- [17] R. D. Traub and A. Bibbig, “A model of high-frequency ripples in the hippocampus based on synaptic coupling plus axon-axon gap junctions between pyramidal neurons,” *J. Neurosci.*, vol. 20, pp. 2086–93, 2000.
- [18] R. D. Traub, A. Bibbig, A. Fisahn, F. E. N. LeBeau, M. A. Whittington, and E. H. Buhl, “A model of gamma-frequency network oscillations induced in the rat ca3 region by carbachol in vitro,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 12, pp. 4093–106, 2000.
- [19] R. D. Traub, I. Pais, A. Bibbig, F. E. N. LeBeau, E. H. Buhl, S. G. Hornuzdi, H. Monyer, and M. A. Whittington, “Contrasting roles of axonal (pyramidal cell) and dendritic (interneuron) electrical coupling in the generation of neuronal network oscillations,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 100, pp. 1370–4, 2003.
- [20] D. F. Condorelli, N. Belluardo, A. Trovato-Salinaro, and G. Mudò, “Expression of cx36 in mammalian neurons,” *Brain Res. Rev.*, vol. 32, pp. 72–85, 2000.
- [21] S. Maxeiner, O. Krüger, O. T. K. Schilling, S. Urschel, and K. Willecke, “Spatiotemporal transcription of connexin45 during brain development results in neuronal expression in adult mice,” *Neuroscience*, vol. 119, pp. 689–700, 2003.
- [22] A. H. Meyer, I. Katona, M. Bлатow, A. Rozov, and H. Monyer, “In vivo labeling of parvalbumin-positive interneurons and analysis of electrical coupling in identified neurons,” *J. Neurosci.*, vol. 22, pp. 7055–64, 2002.
- [23] S. Boccaletti, V. Latora, Y. Moreno, M. Chavez, and D. U. Hwang, “Complex networks: Structure and dynamics,” *Phys. Rep.*, vol. 424, pp. 175–308, 2006.
- [24] D. S. Callaway, J. N. M. E, S. H. Strogatz, and D. J. Watts, “Network robustness and fragility: Percolation on random graphs,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 85, pp. 5468–5471, 2000.
- [25] A. Arenas, A. Díaz-Guilera, J. Kurths, Y. Moreno, and C. Zhou, “Synchronization in complex networks,” *Phys. Rep.*, vol. 469, pp. 93–153, 2008.

-
- [26] R. Pastor-Satorras and A. Vespignani, “Epidemic spreading in scale-free networks,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 86, pp. 3200–3203, 2001.
- [27] S. Sarasso, A. G. Casali, S. Casarotto, M. Rosanova, C. Sinigaglia, and M. Massimini, “Consciousness and complexity: a consilience of evidence,” *Neuroscience of Consciousness*, vol. 7, no. 2, pp. 1–24, 2021.
- [28] D. J. Watts and S. H. Strogatz, “Collective dynamics of ‘small-world’ networks,” *Nature*, vol. 393, pp. 440–442, 1998.
- [29] A.-L. Barabási, *Network Science*.
- [30] M. Barthélemy, “Spatial networks,” *Physics Reports*, vol. 499, no. 1-3, pp. 1–101, 2011.
- [31] M. Rubinov and O. Sporns, “Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations,” *NeuroImage*, vol. 52, no. 3, pp. 1059–1069, 2010. Computational Models of the Brain.
- [32] B. Prettejohn, M. Berryman, and M. McDonnell, “Methods for generating complex networks with selected structural properties for simulations: A review and tutorial for neuroscientists,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 5, 2011.
- [33] J. Saramäki, M. Kivelä, J.-P. Onnela, K. Kaski, and J. Kertész, “Generalizations of the clustering coefficient to weighted complex networks,” *Phys. Rev. E*, vol. 75, p. 027105, Feb 2007.
- [34] C. S. Cutts and S. J. Eglén, “Detecting pairwise correlations in spike trains: An objective comparison of methods and application to the study of retinal waves,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 34, no. 43, pp. 14288–14303, 2014.
- [35] K. J. Ford, A. L. Felix, and M. B. Feller, “Cellular mechanisms underlying spatiotemporal features of cholinergic retinal waves,” *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 3, pp. 850–863, 2012.

-
- [36] M. B. Feller, “Retinal waves are likely to instruct the formation of eyespecific retinogeniculate projections,” *Neural Dev*, vol. 4, no. 24, 2009.
- [37] R. O. Wong, M. Meister, and C. J. Schatz, “Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retinas,” *Neuron*, vol. 11, pp. 923–938, 1993.
- [38] K. E. Personius, Q. Chang, G. Z. Mentiz, M. J. O’Donovan, and R. J. Balice-Gordon, “Reduced gap junctional coupling leads to uncorrelated motor neuron firing and precocious neuromuscular synapse elimination,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 104, pp. 11808 –11813, 2007.
- [39] E. J. MacLaren, P. Charlesworth, M. P. Coba, and G. S. Grant, “Knockdown of mental disorder susceptibility genes disrupts neuronal network physiology in vitro,” *Mol Cell Neurosci*, vol. 47, pp. 193–99, 2011.