

Abstract

The human brain is as much fascinating as complicated: this is the reason why it has always captured scientists' attention in several fields of research, from biology to medicine, from psychology to engineering. In this context various non-invasive technologies have been optimized in order to allow the measure of signals, able to describe brain activities. These data, derived from measurement methods that largely differ in their nature, have opened the door to new characterizations of this organ, that highlighted the main features of its operating principles. Brain signals indeed have revealed to be fluctuating during time, both during a specific task, and when we are not carrying on any activities. Furthermore, a selective coordination among different regions of the brain has emerged.

As engineers, we are particularly attracted by the description of our brain as a graph, whose nodes and edges can be representative of several different elements, at distinct spatial scales (from single neurons to large brain areas). In the last decades, wide attention has been devoted to reproduce and explain the complex dynamics of the brain elements by means of computational models. *Graph theory* tools, as well as the design of *population models*, allow the exploitation of many mathematical tools, helpful to enlarge the knowledge of healthy and damaged brains functioning, by means of *brain networks*.

Interestingly, the incapability of human brains to work properly in case of disease, has found to be correlated with dysfunctions in the activity of mitochondria, the organelles that produce large part of the cells' energy. In particular, specific relationships have been reported among neurological diseases and impairments in mitochondrial dynamics, which refers to the continuous change in shape of mitochondria, by means of fusion and fission processes. Although the existing link between brain and mitochondria is still ambiguous and under debate, the huge amount of energy required by our brain to work properly suggests a larger mitochondrial-dependence of the brain than of the other organs.

In this thesis we report the results of our research, aimed to investigate a few aspects of this complex brain-mitochondria relationship. We focus on mitochondrial dynamics and brain network, as well as on suitable mathematical models used to describe them. Specifically, the main topics handled in this work can be summarized as follows.

Population models for mitochondrial dynamics. We propose a modified prey-predator non-linear population model to simulate the main processes, which take part in the mitochondrial dynamics, and the ones that are strongly related to it, without neglecting the energy production process. We present two possible setups, which differ in the inclusion of a feedback link between the available energy and the formation of new mitochondria. We discuss their dynamics, and their potential in reproducing biological behaviors.

Brain signals: comparison of datasets derived through different technologies. We analyze two different datasets of brain signals, recorded with various methods (functional magnetic resonance imaging, fMRI, and magnetoencephalography, MEG), both in condition of no activity and during an attentional task. The aim of the analysis is twofold: the investigation of the spontaneous activity of the brain, and the exploration of possible relationships between the two different techniques.

Brain network: a Kuramoto-based description. We analyze empirical brain data by means of their oscillatory features, with the purpose of highlighting the characteristics that a computational phase-model should be able to reproduce. Hence, we use a modified version of the classic Kuramoto model to reproduce the empirical oscillatory characteristics.

Analysis and control of Kuramoto networks. Most of the theoretical contribution of this thesis refers to analytical results on Kuramoto networks. We analyze the topological and intrinsic conditions required to achieve a desired pattern of synchronization, represented by fully or clustered synchronized configuration of oscillators.

Sommario

Il cervello umano è tanto affascinante quanto complesso: questo è il motivo per cui ha sempre attirato l'attenzione degli scienziati in molteplici ambiti di ricerca, dalla biologia alla medicina, dalla psicologia all'ingegneria. In questo contesto, diverse tecnologie non invasive sono state ottimizzate per permettere la misurazione di segnali, atti a descrivere l'attività cerebrale. Questi dati, derivanti da metodi di misura che differiscono molto nella loro natura, hanno aperto la porta a nuove descrizioni di quest'organo, che a loro volta hanno evidenziato le caratteristiche principali delle sue funzionalità. In particolare, è emerso come i segnali cerebrali fluttuino nel tempo, sia durante lo svolgimento di una particolare operazione, sia nei periodo di completa inattività. Inoltre, è stata individuato un coordinamento specifico e selettivo tra le diverse regioni del cervello.

In quanto ingegneri, la nostra attenzione è principalmente focalizzata sulla descrizione del cervello umano come un grafo, i cui nodi ed archi possono assumere il ruolo di elementi diversi, a seconda della specifica scala spaziale di interesse (siano essi descrittivi di singoli neuroni o intere aree cerebrali). Negli ultimi decenni, un notevole impegno è stato applicato per riprodurre e spiegare le complesse dinamiche degli elementi cerebrali attraverso l'utilizzo di modelli matematici. Infatti, la *teoria dei grafi* e il design di *modelli di popolazione* permettono lo sfruttamento di molti strumenti matematici, utili per ampliare la conoscenza del funzionamento del nostro cervello, sia in stato di salute, sia in malattia, attraverso la definizione di *reti cerebrali*.

È affascinante come l'incapacità del cervello umano di operare correttamente in caso di malattia sembri essere correlato ad alcune disfunzioni dell'attività dei mitocondri, gli organelli che producono la maggior parte dell'energia cellulare. In particolare, sono state riportate delle relazioni specifiche tra alcune malattie neurologiche e il danneggiamento della dinamica mitocondriale, ossia il continuo cambio di forma e lunghezza dei mitocondri, tramite i processi di fusione e fissione. Nonostante l'effettiva esistenza di un collegamento tra il cervello e i mitocondri sia ancora ambiguo ed oggetto di dibattito tra gli scienziati, la considerevole quantità di energia richiesta dal cervello umano per lavorare correttamente suggerisce che il cervello, più degli altri organi, sia dipendente dall'attività mitocondriale.

In questo lavoro di tesi sono riportati i risultati della nostra ricerca, atta ad investigare alcuni aspetti di questa complessa relazione tra cervello e mitocondri. Ci siamo quindi concentrati sulla dinamica mitocondriale e sul concetto di rete cerebrale, oltre che sui modelli matematici idonei alla loro descrizione matematica. Qui di seguito sono riportati e riassunti i principali argomenti trattati in questo manoscritto.

Modelli di popolazione per la dinamica mitocondriale. Proporremo un modello di popolazione non lineare ispirato ai modelli preda-predatore per simulare tutti i processi principali che prendono parte alla dinamica mitocondriale e quelli che sono fortemente connessi ad essa, incluso il processo di produzione di energia. Nello specifico, presenteremo due possibili configurazioni, che si differenziano nella presenza o meno di un collegamento in retroazione tra la quantità di energia libera disponibile e la formazione di nuovi mitocondri. Verrà quindi discussa la dinamica di entrambe le configurazioni e la loro capacità di riprodurre i comportamenti biologici osservati nella realtà.

Segnali cerebrali: confronto tra dataset ottenuti tramite tecnologie differenti. Riporteremo l'analisi di due dataset di segnali cerebrali registrati con diversi metodi (risonanza magnetica funzionale, fMRI, e magnetoencefalografia, MEG), sia in assenza di attività, sia durante lo svolgimento di un compito di attenzione. Quest'analisi ha un duplice obiettivo: lo studio dell'attività cerebrale spontanea e l'esplorazione di possibili relazioni esistenti tra le due diverse tecniche di misura.

Rete cerebrale: una descrizione basata sul modello Kuramoto. Ci soffermeremo sull'analisi di dati cerebrali empirici evidenziando le loro proprietà oscillatorie, con lo scopo di sottolinearne le caratteristiche che un modello matematico di fase dovrebbe essere in grado di riprodurre. Quindi, riporteremo una versione modificata del modello Kuramoto classico che abbiamo utilizzato per riprodurre le caratteristiche oscillatorie osservate empiricamente.

Analisi e controllo di reti di Kuramoto. La maggior parte del contributo teorico di questo lavoro di tesi comprende alcuni risultati analitici riguardo reti di oscillatori Kuramoto. Riporteremo quindi l'analisi atta a determinare le condizioni intrinseche e topologiche necessarie per ottenere un desiderato pattern di sincronizzazione, relativo sia ad una configurazione di oscillatori interamente sincronizzata, sia sincronizzata a gruppi.